



Memória descritiva referente à patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Berse, Bélgica, (inventores: Marcel Frans Leopold De Bruyn, Guy Rosalia Eugène Van Lommen, residentes na Bélgica e William R. Lutz, residente na Suíça), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 1H-IMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO E DE COMPOSIÇÕES HERBICIDAS QUE O CONTÊM".

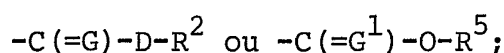
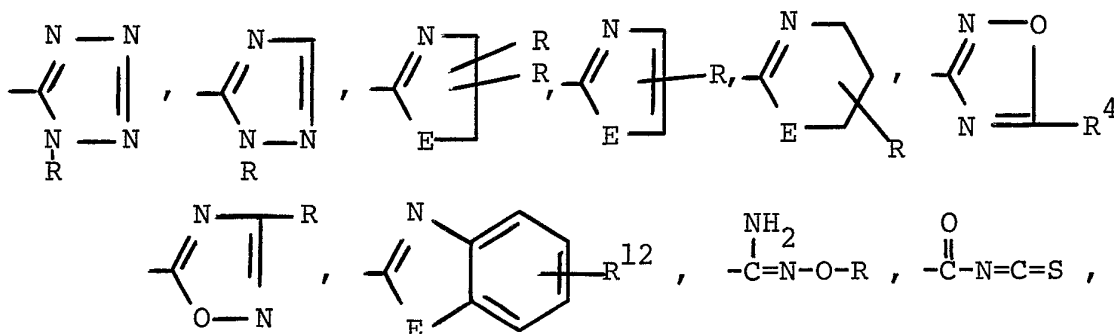
MEMÓRIA DESCRITIVA

Antecedentes da Invenção

São conhecidos como agentes fungicidas através da Patente E.U.A. Nº. 3 485 917 um certo número de derivados do ácido 1H-imidazole-5-carboxílico. Além disso, alguns destes compostos são descritos como agentes activos num processo para inibir o crescimento de rebentos na Patente E.U.A. Nº 3 373 297. As Patentes E.U.A. Nºs. 3 354 173, 3 336 326, 4 038 286, 3 991 072 descrevem ésteres e amidas 1H-imidazole-carboxílicos possuindo propriedades hipnóticas. Uma série adicional de ácidos 1H-imidazole-5-carboxílicos são conhecidos da Patente E.U.A. Nº. 4 182 624 como reguladores do crescimento de plantas, fungicidas e herbicidas. Adicionalmente, apresentam-se um certo número de derivados do ácido 1H-imidazole-5-carboxílico na Publ. Eur. Pat. Appl. Nºs. 0 185 961, publicada em 2 de Julho de 1986 e 0 219 798, publicada em 29 de Abril de 1987, como inibidores do crescimento de plantas.

ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, ou um seu sal, em que

L é ciano ou um radical com a fórmula



E é oxigênio, enxofre ou -NR-;

G é oxigênio, enxofre ou =NR;

D é enxofre, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)-NH-$, $-N(R^3)-O-$, $\overset{|}{N}-C(=G)-E-R^3$, $-\overset{|}{N}-C(=G)-R^3$, $-\overset{|}{N}SO_2-R^3$, $-\overset{|}{N}-CN$, $-NH-CH_2-CH_2-O-$ ou $\overset{|}{N}-CH_2-CH_2-O-$; $\underset{|}{CH_2}-CH_2-OH$

R^2 e cada R^3 são independentemente hidrogênio, alquilo C_1-C_5 , alcenilo C_3-C_5 , cicloalquilo C_3-C_7 ou alquilo C_1-C_5 substituído com arilo, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquiloxi C_3-C_7 , alquiloxi C_1-C_5 , hidróxi, carboxilo, alquiloxi C_1-C_5 -carbonilo ou alquil C_1-C_5 -carbonilo, ou



R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados podem formar piperidinilo, pirroдинило, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolilo ou piperazinilo opcionalmente substituído na posição-4 com alquiloC₁-C₅, alquilC₁-C₅-carbonilo, alquiloxiC₁-C₅-carbonilo ou mono- e dialquilC₁-C₅-aminocarbonilo, e sendo os referidos radicais cíclicos derivados de R^2 e R^3 opcionalmente substituídos com um a três radicais alquiloC₁-C₅;

R^5 é fenilo, naftalenilo, ou um heterociclo aromático com cinco ou seis membros ligados a um átomo de carbono; sendo o referido fenilo, naftalenilo ou heterociclo opcionalmente substituído quando possível com um a três substituintes independentemente escolhidos entre alquiloC₁-C₅, alciniloC₂-C₅, halogêneo, alquiloxiC₁-C₅, alquilC₁-C₅-tio, mono-, di- ou trihaloalquiloC₁-C₅, mono-, di- ou trihaloalquiloxiC₁-C₅ e nitro; ou R^5 é um radical com a fórmula $-N=CR^{14}R^{15}$; ou alquiloC₁-C₆ substituído com $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}-CO-R^{17}$, $-NR^{16}-CO-NR^{17}R^{18}$, hidroxí, mono-, di- ou trihaloalquiloxiC₂-C₈, $-O-CO-R^{16}$, $-O-CO-O-R^{19}$, $-O-CO-NR^{16}R^{17}$, $-O-CO-CHCl-R^{16}$, $-O-CO-CCl_2-R^{16}$, $-O-SO_2-R^{19}$, cicloalquilC₃-C₇, $-CO-R^{16}$, $-CO-NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_mR^{19}$, $-SiR^{19}R^{20}R^{21}$ ou $-PO(OR^{16})R^{22}$; ou R^5 é alquiloC₁-C₆ substituído com um ou dois radicais independentemente escolhidos de $-CN$ e $-COOR^{16}$;

ou R^5 é alquiloC₁-C₆ substituído com um, dois ou três radicais escolhidos independentemente entre halogêneo e mono-, di- ou trihaloalquiloC₁-C₆;

R^{14} é hidrogênio, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₇ ou arilo;

R^{15} é alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₇ ou arilo;
ou R^{14} e R^{15} tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiiloC₄-C₆;

R^{16} , R^{17} e R^{18} independentemente são hidrogênio, alquiloC₁-C₆, alciniloC₃-C₅, alciniloC₃-C₅, arilo, alquiloxiC₁-C₅alquiloC₂-C₅ ou alquiloxicarboniloC₁-C₅alquiloC₁-C₅; ou

R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem

formar um radical alcanadiiloC₃-C₆;

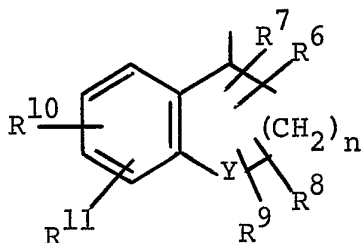
R¹⁹, R²⁰ e R²¹ são independentemente alquiloC₁-C₆, alceniloC₃-C₅, alciniloC₃-C₅, ou alquiloxiC₁-C₅alquiloC₁-C₅;

R²² é hidrogênio, alquiloC₁-C₆, hidroxi ou alquiloxiC₁-C₆;

m é 0, 1 ou 2;

X é 1-indanilo, 1-tetrahidronaftaleno, 5-benzocicloheptanilo, 4-tetrahidrobenzotienilo, 4-tetrahidrobenzofurilo, 5-tetrahidroquinolilo, 5-tetrahidroisoquinolilo, 8-tetrahidroquinolilo, 8-tetrahidroisoquinolilo, 9,10-dihidro-9-antracenilo, 9H-fluoren-9-ilo, 5-dibenzo[*a,d*]-cicloheptenilo, 5-dibenzo[*a,d*]-cicloheptanilo ou 1-dihidronaftalenilo cada um não substituído ou substituído com um a seis substituintes escolhidos no grupo consistindo em alquiloC₁-C₅, mono- e di(aril)alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, alceniloC₃-C₇, amino, nitro, alquilC₁-C₅ carbonilamino, trifluorometilo e difluorometoxi, em que dois substituintes geminais juntamente com o átomo de carbono a que estão ligados podem formar um grupo cicloalquiloC₃-C₇ espirocíclico, ou dois dos referidos substituintes tomados em conjunto podem formar um grupo alcanodiiloC₁-C₅ ou cicloalcanodiiloC₅-C₇, sendo o referido alcanodiiloC₁-C₅ ou cicloalcanodiiloC₅-C₇ opcionalmente substituído com um ou dois radicais escolhidos independentemente entre alquiloC₁-C₅, mono- e di(aril)alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, alceniloC₃-C₇, trifluorometilo, difluorometoxi e arilo; ou

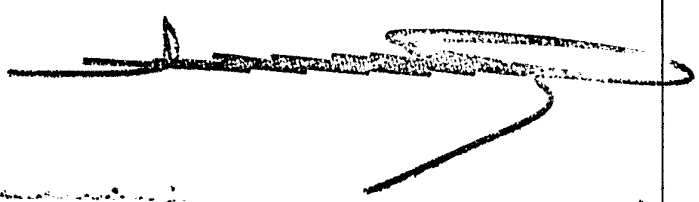
X é um grupo



, ou um grupo $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{Z} \\ | \\ \text{A} \end{array}$; em que

n é zero, um ou dois;

Y é um grupo -CH₂O-, -CH₂-S(O)_m-, -CH₂-N(R¹³)- ou -CH=N-, em que o heteroátomo está ligado ao átomo do carbono do anel benzênico, e em que m é zero, um ou dois;


R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são cada um independentemente hidrogênio, alquiloC₁-C₅, mono- e di(aril)alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogênio, alceniloC₃-C₇, alquiloC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxiC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, ou arilo; ou

R⁶ e R⁷ tomados em conjunto podem formar um resíduo benzênico fundido que pode opcionalmente ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente escolhidos entre hidrogênio, alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogênio, alquiloC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxiC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, nitro, amino e -NH-CO-M; ou quando R⁶ e R⁷ são geminalmente substituídos, eles podem formar um anel de carbono espirocíclico com 3 a 7 átomos de carbono; ou R⁶ e R⁷ tomados em conjunto podem formar um grupo alcanodiiloC₁-C₅ ou cicloalcanodiiloC₅-C₇ opcionalmente substituído com um ou dois radicais escolhidos independentemente entre alquiloC₁-C₅, mono- e di(aril)alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogênio, alceniloC₃-C₇, alquiloC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxiC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio e arilo; e

R¹⁰, R¹¹ e R¹² são independentemente hidrogênio, alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogênio, alquiloC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxiC₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, ciano, nitro, amino, mono- e dialquiloC₁-C₅ amino, ou -NH-CO-M;

R¹³ é hidrogênio, alquiloC₁-C₅, alcaniloC₁-C₅ ou 4-metilfenilsulfonilo;

A é hidrogênio; cicloalquiloC₃-C₇ opcionalmente substituído com um ou dois radicais alquiloC₁-C₅; alquiloC₁-C₇ opcionalmente substituído com alquiloxiC₁-C₇ ou com um radical Ar; ou alquiloC₁-C₇ substituído com um radical alquiloxiC₁-C₇ e um radical Ar; ou um radical escolhido entre piridinilo, pirimidinilo, naftalenilo, furanilo e tienilo, cada um não substituído ou substituído com um ou dois radicais escolhidos independentemente entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogênio, nitro, amino, mono- e dialquiloC₁-C₅ amino, -NH-CO-M, ciano, trifluorometilo e difluorometoxi;



Sendo o referido radical Ar fenilo, piridinilo, pirimidinilo, naftalenilo, furanilo ou tienilo, cada um não substituído ou substituído com um ou dois e no caso em que Ar é fenilo também com três substituintes escolhidos entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, nitro, amino, mono- e dialquilC₁-C₅amino, -NH-CO-M, ciano, trifluorometilo e difluorometoxi;

Z é naftalenilo, tienilo, furanilo, pirimidinilo, fenilo ou piridinilo, cada um não substituído ou substituído com um ou dois substituintes e no caso em que Z é fenilo também com três substituintes escolhidos independentemente entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, ciano, nitro, amino, mono- e dialquilC₁-C₅amino, -NH-CO-M, trifluorometilo e difluorometoxi; e

M é alquiloC₁-C₅; e

arilo é fenilo opcionalmente substituído com um a três substituintes cada um independentemente escolhido entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅ e halogêneo.

Os compostos de fórmula (I) exibem, surpreendentemente, fortes propriedades herbicidas e são portanto úteis para o controlo de ervas daninhas. Esta propriedade tem importância pelo facto de algumas culturas de plantas úteis não serem danificadas, ou serem apenas ligeiramente danificadas quando tratadas com compostos de fórmula (I) em altas dosagens. Consequentemente, os compostos de fórmula (I) são herbicidas selectivos valiosos em culturas de plantas úteis, como por exemplo beterraba açucarina, colza, soja, algodão, girassol, cereais, especialmente trigo, cevada, centeio e aveia, arroz, quer arroz das terras altas quer arroz macio e milho. Especialmente em culturas de arroz pode utilizar-se uma gama larga de taxas de aplicação, preferivelmente se as culturas de arroz forem culturas de arroz transplantado, e se se aplicarem os compostos de fórmula (I) após transplante. Nas culturas de milho observa-se uma acção herbicida selectiva quer no tratamento de pré-emergência quer no de pós-emergência.

Os ingredientes activos (i.a.) de fórmula (I) são geralmente aplicados em taxas de aplicação de

0,01 a 5,0 kg do ingrediente activo por hectare de modo a se conseguirem resultados satisfatórios. Algumas vezes, dependendo das condições ambientais, as taxas de aplicação podem exceder os limites acima estabelecidos. Contudo, as taxas de aplicação preferidas estão entre 0,05 kg e 1,0 kg de i.a. por hectare.

Tal como usados nas definições anteriores alquiloC₁-C₅ representa radicais hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada saturada possuindo 1 a 5 átomos de carbono, por exemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, os quatro isômeros do butilo e os isômeros do pentilo; alquiloC₁-C₆ inclui radicais alquiloC₁-C₅ e os seus homólogos superiores com 6 átomos de carbono; alquiloC₂-C₈ representa radicais hidrocarbonetos de cadeia saturada linear ou ramificada possuindo 2 a 8 átomos de carbono; halogêneo é fluoro, cloro, bromo ou iodo, sendo preferidos fluoro e cloro; alceniloC₃-C₅ define radicais hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada contendo uma dupla ligação e possuindo 3 a 5 átomos de carbono como, por exemplo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-metil-2-propenilo, ou 3-metil-2-butenilo, sendo preferidos 2-propenilo e 2-metil-2-propenilo;

alceniloC₂-C₅ inclui alceniloC₃-C₅ e etenilo; alceniloC₃-C₇ inclui alceniloC₃-C₅ e os isômeros de hexenilo e heptenilo; alciniloC₃-C₅ define os radicais hidrocarbonetos de cadeia linear e ramificada contendo uma tripla ligação e possuindo 3 a 5 átomos de carbono como, por exemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo ou 4-pentinilo, com preferência propargilo; alciniloC₂-C₅ inclui alciniloC₃-C₅ e etinilo; alciniloC₃-C₇ inclui alciniloC₃-C₅ e os isômeros de hexinilo e heptinilo; e quando o referido alciniloC₃-C₇ ou o referido alceniloC₃-C₇ são substituídos num heteroátomo, então o átomo de carbono do referido alciniloC₃-C₇ ou alceniloC₃-C₇ ligado ao referido heteroátomo é saturado; cicloalquiloC₃-C₇ define ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e cicloheptilo, sendo preferidos ciclopentilo e ciclohexilo; e alcanoilC₁-C₅ representa formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo ou pivaloil;

alcanodiilC₃-C₆, alcanodiilC₄-C₆ e alcanodiilC₁-C₅ definem ra

1

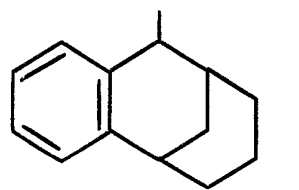
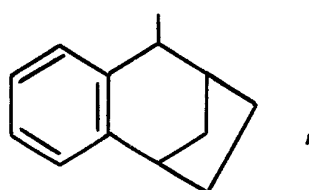
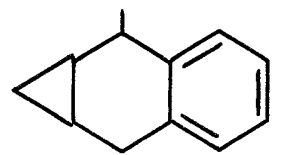
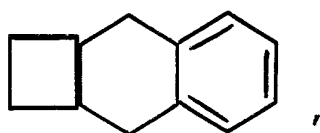
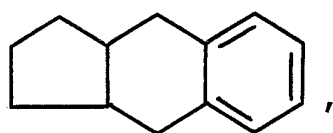
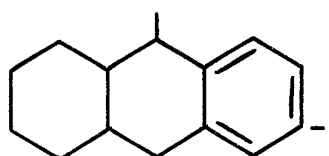
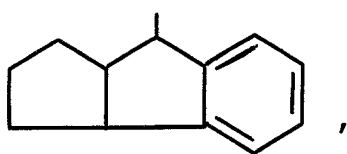
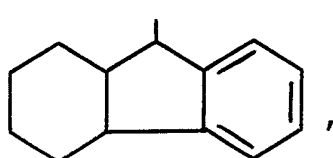
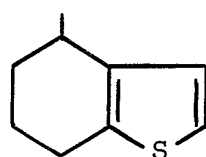
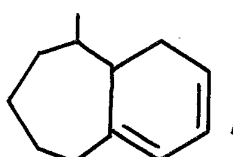
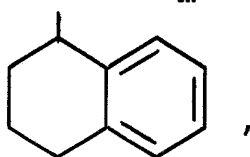
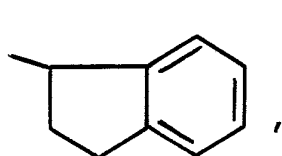
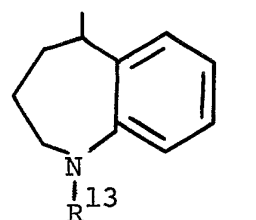
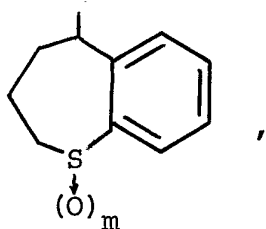
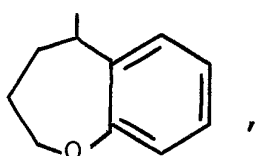
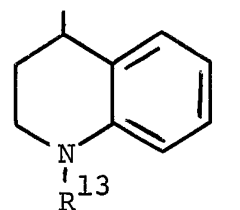
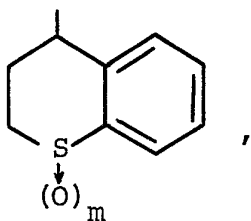
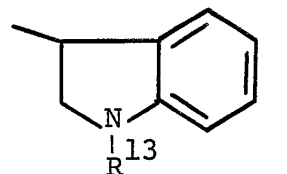
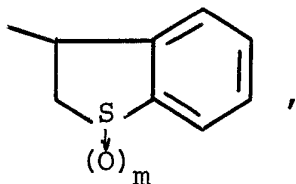
dicais hidrocarbonetos bivalentes de cadeia saturada linear e ramificada possuindo 3 a 6, 4 a 6 ou 1 a 5 átomos de carbono como por exemplo metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo e 1,6-hexanodiilo; cicloalcanodiilo C_5-C_7 representa ciclopentanodiilo, ciclohexanodiilo e cicloheptanodiilo.

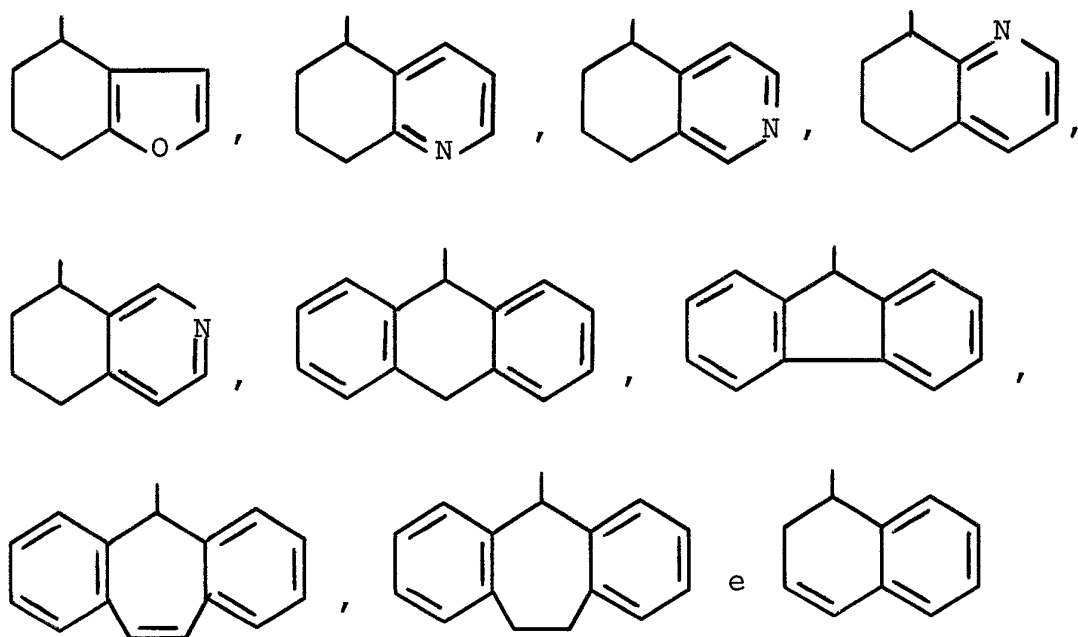
O termo mono-, di- e trihaloalquilo C_1-C_5 como utilizado anteriormente define radicais alquilo em que um, dois ou três hidrogênios foram substituídos por átomos de halogênio. Exemplos desses radicais são fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, cloroetilo, trifluoroetilo e semelhantes.

Os radicais R^6 , R^7 , R^8 e R^9 como acima definidos podem ser substituídos em qualquer átomo de carbono que constitua a parte contendo Y do sistema em anel bicíclico, incluindo os grupos CH_2 ou $CH-$ de qualquer dos fragmentos $-(CH_2)_n$ ou $-CH_2S-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NR^{13}$ ou $-CH=N-$.

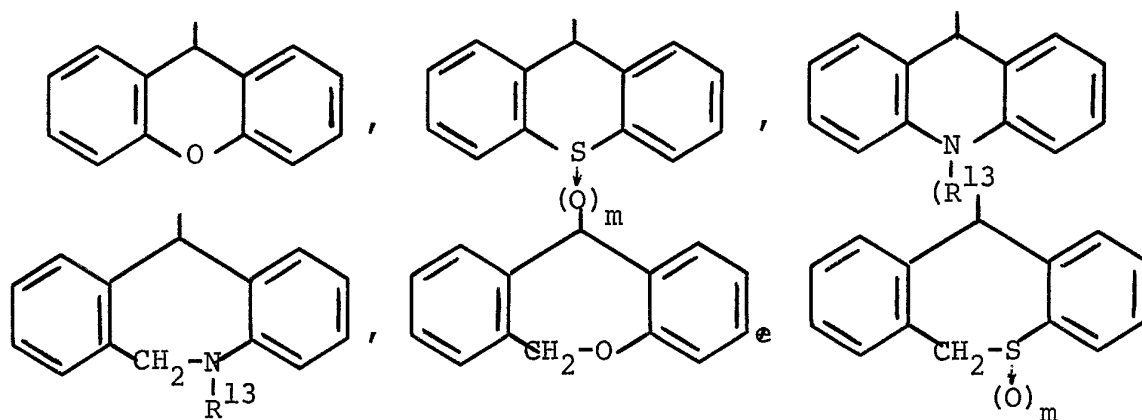
Nas definições acima apresentadas R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiilo C_3-C_6 . Quando no último caso R^{16} e R^{17} estão ligados ao mesmo átomo de azoto eles podem formar em conjunto com o referido átomo de azoto por exemplo um anel pirrolidino ou piperidino. Ou os referidos R^{16} e R^{17} estando ligados a um resíduo ureido $[-NR^{16}-CO-NR^{17}R^{18}]$ podem constituir um sistema em anel contendo ureido. O mesmo se aplica a esses radicais R^{16} e R^{17} estando ligados a um resíduo de carbamido $[-NR^{16}-CO-R^{17}]$. Sendo R^5 um heterociclo aromático compreende heterociclos contendo em particular 5 ou 6 átomos em anel dos quais um pode ser oxigênio ou enxofre ou dos quais 1 a 3 átomos pode ser azoto e opcionalmente um átomo adicional de oxigênio ou enxofre. Exemplos desses heterociclos são tiofeno, furano, pirrol, imidazole, triazole, oxazole, oxadiazole, tiadiazole, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina e semelhantes.

Os sistemas em anel ciclo condensado definidos com o símbolo X e ligados à posição-1 do anel de imidazole por exemplo compreendem as seguintes estruturas básicas que podem ser não substituídas ou substituídas com os substituintes





Tal como acima definido, R^6 e R^7 juntamente com os dois átomos de carbono a que estão ligados podem formar um anel de benzeno opcionalmente substituído, no caso em que estes dois átomos estão adjacentes. Como tal, o heterociclo contendo Y comporta dois anéis de benzeno fundidos. Exemplos típicos destes compostos podem ser representados pelas seguintes fórmulas:



É evidente que estas estruturas podem ser substituídas como acima definido.

Como definido adicionalmente R^6 e R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem formar um anel espirocíclico juntamente com o referido átomo de carbono. Concretizações típicas desses anéis espirocíclicos são ciclopropano, ciclobuta-

no, ciclopentano, ciclohexano e cicloheptano.

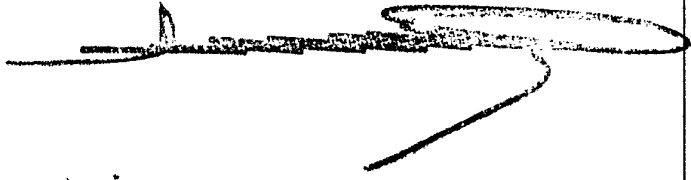
Dependendo da natureza do radical X e/ou do grupo L, os compostos de fórmula (I) podem conter átomos de carbono assimétricos. A menos que seja mencionado ou indicado o contrário, a designação química dos compostos, dentro do âmbito da presente invenção, representa misturas de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, contendo as referidas misturas todos os diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica.

A configuração absoluta de cada centro quiral pode ser indicada pelos descritores estereoquímicos R e S, e esta notação R e S corresponde às regras descritas em Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30. A configuração relativa dos centros assimétricos dos compostos de fórmula (I) é representada por cis e trans e quando adequado, pelos termos α e β , sendo estes descritores estereoquímicos utilizados de acordo com as regras descritas em Chemical Abstracts 1977 Index Guide, Apêndice IV, § 203.

Em alguns compostos a configuração estereoquímica não é determinada experimentalmente. Nestes casos é convencionalmente acordado designar a forma estereoquimicamente isomérica que é isolada em primeiro lugar como "A" e a segunda como "B", sem referência adicional à configuração estereoquímica real.

As formas isoméricas puras dos compostos de fórmula (I) podem ser separadas das misturas por processos de separação convencionais. De preferência, se se pretende uma forma estereoquímica específica, o referido composto será sintetizado por processos estereoselectivos de preparação. Esses processos utilizarão com vantagem formas puras dos materiais de partida opticamente activos.

A invenção também compreende os sais que os compostos de fórmula (I) são susceptíveis de formar com bases orgânicas ou inorgânicas como por exemplo aminas, bases de metais alcalinos, e bases de metais alcalinoterrosos, ou bases de amônio quaternário, ou com ácidos orgânicos ou inorgânicos, como por exemplo ácidos minerais, ácidos sulfônicos, ácidos carboxílicos ou ácidos contendo fósforo.



Os hidróxidos de metais alcalinos e hidróxidos de metais alcalinoterrosos formadores de sal preferidos são os hidróxidos de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio, mais particularmente hidróxido de sódio ou de potássio. Exemplos de amins formadores de sais adequadas são as amins primárias, secundárias e terciárias alifáticas e aromáticas como por exemplo metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros da butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, isoquinolina e quinuclidina. As amins preferidas são etilamina, propilamina, dietilamina ou trietilamina e mais particularmente isopropilamina, dietilamina ou 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Exemplos de sais de amônio quaternário contêm geralmente catiões originados de hidróxidos de amônio ou sais de halogeneto de amônio, por exemplo, o catião amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, trimetiletilamônio ou trimetilbenzilamônio.

Exemplos de ácidos minerais formadores de sais são o ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clórico, ácido perclórico ou ácido fosfórico. Os ácidos sulfônicos formadores de sais preferidos são o ácido toluenossulfônico, benzenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido trifluorometanossulfônico. Os ácidos carboxílicos formadores de sais preferidos são o ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzóico, ácido cloroacético, ácido ftálico, ácido maleico, ácido malônico e ácido cítrico. Os ácidos contendo fósforo são os vários ácidos fosfonosos, ácidos fosfônicos e ácidos fosfínicos.

Um subgrupo particular entre os compostos de fórmula (I) compreende os compostos de fórmula (I) em que R^1 é como acima definido, L é um radical de fórmula $-C(=G^1)-O-R^5$, em que G^1 é como acima definido e R^5 é haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_2-C_8 , fenilo, naftalenilo, ou um heterocíclico aromático com 5 ou 6 membros ligado a um átomo de carbono; sendo o referido fenilo, naftalenilo ou heterocíclico opcionalmente substituído com alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 -tio, haloalquilo C_1-C_4 ,

haloalquiloxiC₁-C₄ ou nitro; ou R⁵ é -N=CR¹⁴R¹⁵ ou alquiloC₁-C₆ substituído com -NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶COR¹⁷, -COOR¹⁶, -NR¹⁶-CO-NR¹⁷R¹⁸, -SiR¹⁹R²⁰R²¹, -OCOR¹⁶, ciano, cicloalquilC₃-C₇, -OCOOR¹⁹, -OCONR¹⁶R¹⁷, -PO(OR¹⁶)R²², -S(O)_mR¹⁹, -O-CO-CHCl-R¹⁶ ou -O-CO-CCl₂-R¹⁶; em que R¹⁴ é hidrogênio, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₈ ou ari-

lo;

R¹⁵ é alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ ou arilo;

R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente hidrogênio, alquiloC₁-C₆, alceniloC₃-C₅, alciniloC₃-C₅, alcoxialquiloC₂-C₅ ou alcoxiC₁-C₅-carbonilalquiloC₁-C₅; ou

R¹⁶ e R¹⁷ tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiolC₃-C₆;

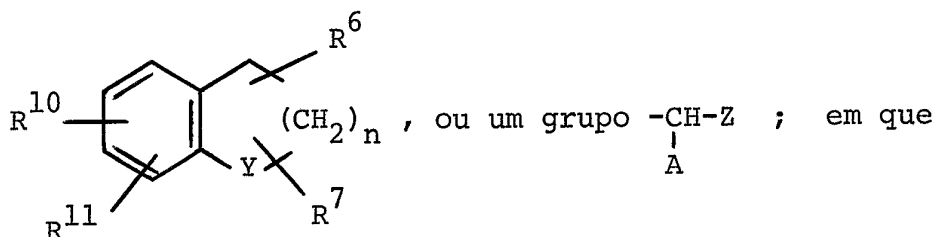
R¹⁹, R²⁰ e R²¹ são independentemente alquiloC₁-C₆, alceniloC₃-C₅, alciniloC₃-C₅ ou alquiloalquiloC₂-C₅;

R²² é hidrogênio, alquiloC₁-C₆ ou alquiloxiC₁-C₆;

m é 0, 1 ou 2;

X é 1-indanilo, 1-tetrahidronaftalenilo, 5-benzocicloheptanilo, 4-tetrahidrobenzotienilo, 4-tetrahidrobenzofurilo, 5-tetrahidroquinolilo, 5-tetraidroisoquinolilo, 8-tetrahidroquinolilo, 8-tetraidroisoquinolilo, 9,10-dihidro-9-antracenilo, 9H-fluren-9-ilo, 5-dibenzo [a,d]-cicloheptenilo, 5-dibenzo[a,d]cicloheptanilo ou 1-dihidronaftalenilo cada um não substituído ou substituído com um a seis substituintes escolhidos no grupo consistindo em alquiloC₁-C₅, mono- e di(aril)alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogênio, alceniloC₃-C₇, amino, nitro, alquilC₁-C₅-carbonilamino, trifluorometilo e difluorometoxi, em que dois substituintes geminais em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados podem formar um grupo cicloalquiloC₃-C₇ espirocíclico, ou dois substituintes vizinhos tomados em conjunto podem formar um anel cicloalquiloC₄-C₇ anelado; ou

X é um grupo



n é zero, um ou dois;



Y é oxigênio ou enxofre;
R⁶ e R⁷ são cada um independentemen
te hidrogênio, alquiloC₁-C₅, haloalquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅ ou
halogêneo; ou

R⁶ e R⁷ tomados em conjunto podem
formar um resíduo de benzeno fundido ou quando R⁶ e R⁷ são gemi-
nalmente substituídos, podem formar um anel de carbono espirocí-
clico com 3 a 7 átomos de carbono; ou R⁶ e R⁷ tomados em conjun-
to podem formar um grupo alcanodiiloC₁-C₅; e

R¹⁰ e R¹¹ são cada um independente-
mente hidrogênio, alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, halo-
alquiloC₁-C₅-haloalquiloxiC₁-C₅;

A é hidrogênio; alquiloC₁-C₇ de ca-
deia linear ou ramificada; alquiloalquiloC₂-C₆; benzilo ou fe-
netilo cada um não substituído ou substituído na parte alifática
com alquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₇, fenilo, piridinilo ou alqui-
loxiC₁-C₄ ou no anel fenilo com halogêneo, nitro ou alquiloxiC₁-
-C₄; ou um radical escolhido entre piridinilo, pirimidinilo, naf-
talenilo, furanilo e tienilo, cada um não substituído ou substi-
tuído com um ou dois radicais escolhidos independentemente de al-
quiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, nitro, trifluorometilo e
difluorometoxi;

Z é fenilo, piridinilo, cicloalqui-
loC₃-C₇ cada um não substituído ou substituído com um ou dois
substituintes independentemente escolhidos entre alquiloC₁-C₅, al-
quiloxiC₁-C₅, halogêneo, nitro, trifluorometilo e difluorometo-
xi; e

arilo é fenilo opcionalmente substi-
tuído com um a três substituintes cada um independentemente esco-
lhidos de alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅ e halogêneo. Tal como usa-
do nas definições anteriores haloalquiloC₁-C₅ é por exemplo FCH₂-
F₂CH-, F₃C-, Cl₃C-, CF₃CH₂-, CCl₃-CH₂-, CF₃CH₂CH₂- e semelhantes.
HaloalquiloxiC₁-C₅ define os mesmos radicais ligados a oxigênio.

Outro subgrupo particular entre os
compostos de fórmula (I) são os compostos de fórmula (I) em que
L é diferente de um grupo -C(=G¹)-O-R⁵. Um subgrupo particular
adicional entre o último grupo compreende os compostos de fórmu-

la (I) em que L é $-C(=G)-D-R^2$.

Entre os compostos de fórmula (I) preferem-se os compostos em que L é ciano, um radical com a fórmula $-C(=O)-D-R^2$ ou $-COOR^5$.

Entre este grupo é dada preferência a compostos em que D é $-N(R^3)-$ ou $-N(R^3)-O-$ e R^2 é hidrogênio, alquilo C_1-C_5 , hidroxialquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcenilo C_2-C_5 ou alcinilo C_3-C_5 e R^3 é hidrogênio ou alquilo C_1-C_5 ; e/ou R^5 é fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, ou um radical com a fórmula $-N=CR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogênio ou alquilo C_1-C_6 ; ou um grupo alquilo C_1-C_6 substituído com dialquilo C_1-C_6 -fosfonilo, trialquilo C_1-C_6 -sililo, amino, ciano, carboxilo ou alquilo C_1-C_5 -carbonilo, ou alquilo C_1-C_6 substituído com um a três átomos de halogênio; e/ou em que X é 1-indanilo, 1-tetrahidronaftalenilo, 4-cromanilo, sendo os referidos três radicais substituídos com um ou dois radicais alquilo C_1-C_5 ou com espiroalcanodiilo C_5-C_6 ; e/ou X é alquilo C_1-C_7 substituído com um radical Ar.

Em particular L pode ser ciano, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, carbamoilo, dimetilcarbamoilo, propilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, metoxicarbamoilo, alilcarbamoilo, propargilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, ou L é um radical de fórmula $-COOR^5$ em que R^5 é 3-cloropropilo, trimetilsililmetilo, 2-trimetilsililetilo, carboxilmetilo, metoxycarbonilmetilo, dietoxifosfonilmetilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-metoxycarboniletilo ou $-N=C(CH_3)_2$.

Os compostos de fórmula (I) particularmente preferidos são os compostos preferidos de fórmula (I) em que R^1 é hidrogênio, X é 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-ilo, 2,2-dimetiltetrahidronaftalenilo, 2,3-dimetil-croman-4-ilo ou 2-metil-croman-4-ilo.

Os compostos mais preferidos da presente invenção são escolhidos no grupo compreendendo os seguintes compostos, cujos compostos são ainda considerados novos:

N-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida, 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-1H-imidazole-5-carboxamida e N-metil-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-

-1H-imidazole-5-carboxamida.

Uma característica adicional da presente invenção compreende o facto de muitos dos compostos de fórmula (I) serem novos e terem sido especialmente desenvolvidos para serem utilizados no processo de acordo com a presente invenção. Os novos compostos dentro da presente invenção são os compostos de fórmula (I) como acima definida em que

- (i) quando X é 1-aril-1-etilo então L é diferente de ciano; CONH_2 ; ou COOR^5 em que R^5 é monohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; ou
- (ii) quando X é indanilo ou 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, então L é diferente de COOR^5 em que R^5 é dialquil $\text{C}_1\text{-C}_5$ aminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$.

Um grupo particular de compostos novos são os compostos novos acima definidos em que quando X é 1-aril-1-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_7$, então L é diferente de COOR^5 em que R^5 é monohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$.

Os compostos novos preferidos são aqueles em que L é ciano, um radical de fórmula -C(=O)-D-R^2 ou -COOR^5 .

Compostos novos particularmente preferidos são os compostos novos preferidos em que D é $\text{-N(R}^3\text{)-}$ ou $\text{-N(R}^3\text{)-O-}$ e R^2 é hidrogênio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, alcenilo $\text{C}_3\text{-C}_5$ ou alcinilo $\text{C}_3\text{-C}_5$ e R^3 é hidrogênio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; e/ou R^5 é fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, ou um radical de fórmula $\text{-N=CR}^{14}\text{-R}^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogênio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; ou um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído com dialquiloxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -fosfonilo, trialquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sililo, amino, ciano, carboxilo ou alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ -carbonilo, ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituído com um a três átomos de halogênio; e/ou em que X é 1-indanilo, 1-tetrahidronaftalenilo, sendo 4-cromanilo substituído com um ou dois radicais alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ ou com espiroalcanodiilo $\text{C}_5\text{-C}_6$. Em particular L pode ser ciano, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, carbamoilo, dimetilcarbamoilo, propilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, metoxicarbamoilo, alilcarbamoilo, propargilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, ou L é um radical de fórmula -COOR^5 em que R^5 é 3-cloropropilo, trimetilsililmetilo, 2-trimetilsililetilo, carbo-

xilmetilo, metoxycarbonilmetilo, dietoxifosfonilmetilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-metoxycarboniletilo ou $-N=C(CH_3)_2$. Particularmente preferidos são os compostos novos em que R^1 é hidrogênio, X é 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-ilo, 2,2-dimetiltetrahidronaftalenilo, 2,3-dimetil-croman-4-ilo ou 2-metil-croman-4-ilo.

A preparação dos compostos de fórmula (I) é geralmente efectuada de acordo com os seguintes processos.

Podem preparar-se os compostos de fórmula (I) por condensação de um composto com a fórmula

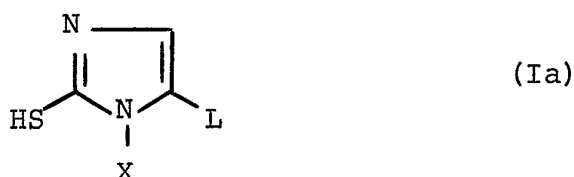


em que X e L são como acima definidos, com um éster de alquilo C_{1-4} de ácido fórmico na presença de uma base adequada como por exemplo uma alcóxido ou hidreto de metal alcalino, por exemplo metóxido de sódio, etóxido de potássio, hidreto de sódio, hidreto de lítio, e compostos semelhantes, num solvente inerte na reacção; e tratando o intermediário resultante com a fórmula

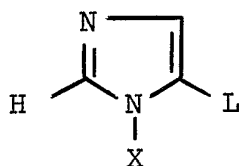


em que X e L são como acima definidos e M é um átomo de metal alcalino,

a) com um isotiocianato de metal alcalino na presença de um ácido, obtendo-se assim um 2-mercaptoimidazole de fórmula



em que X e L são como acima definidos, que é opcionalmente convertido num composto com a fórmula



(Ib)

fazendo reagir o composto de partida com ácido nítrico opcionalmente na presença de um nitrito de metal alcalino, por exemplo nitrito de sódio; ou com níquel de Raney na presença de um álcool alifático inferior, preferivelmente etanol, a uma temperatura entre 40° C e 80° C; ou também por tratamento dos compostos de partida com uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio preferivelmente na presença de um ácido carboxílico, por exemplo ácido acético; ou

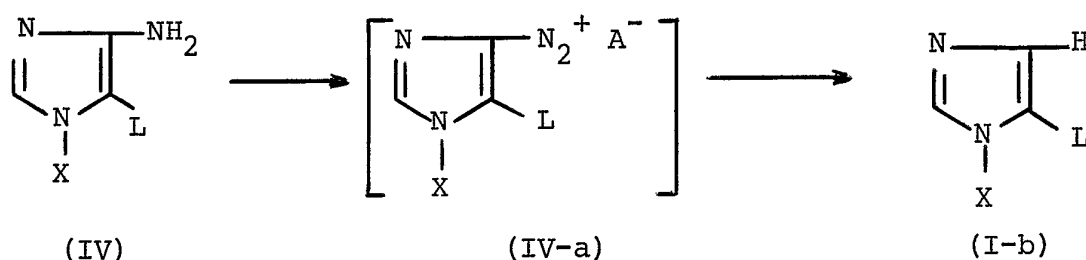
b) com uma amida de ácido carboxílico com 1 a 3 átomos de carbono, preferivelmente formamida, na presença de um ácido a uma temperatura entre 50° C e 250° C, preferivelmente entre 120° C e 170° C; ou

c) com um excesso de carbonato ou bicarbonato de amônio num solvente adequado, que pode ser um solvente ou um ácido inerte na reação, a uma temperatura entre 20° C e 200° C, preferivelmente entre 25° C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Nos processos acima mencionados os solventes inertes na reação são, por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos como, por exemplo, benzeno, metilbenzeno ou dimetilbenzeno; éteres como, por exemplo, 1,1'-oxibisetano, tetrahydrofurano ou 1,4-dioxano; ou outros solventes orgânicos apróticos. Para a reação de ciclização da estrutura em anel do imidazole, são muito convenientemente utilizados ácidos minerais fortes como por exemplo ácidos de halogênio, por exemplo ácido clorídrico. Na variante c) de formação de anel podem também utilizar-se outros ácidos, por exemplo ácido acético. Nesta reação, é muito preferivelmente utilizado um excesso de sódio de 5 a 50, preferivelmente de 15 a 40 vezes a quantidade molar requerida. O excesso de sal de amônio nesse processo é 2 a 50, preferivelmente 10 a 30 vezes a quantidade molar requerida.

Os compostos de fórmula (I-b) podem também ser preparados pela reação de desaminação de um derivado

4-amino-1H-imidazole de fórmula (IV), em que L e X são como definidos na fórmula (I) e L em particular é um grupo ciano ou amida. Essa reacção de desaminação envolve a diazotação e uma fase de desdiazotação redutora que podem ser conduzidas em sequência, isto é, com isolamento do sal de diazônio (IV-a) intermediário ou num modo contínuo em que o referido sal de diazônio é reduzido em situ.



O tratamento do derivado 4-amino-1H-imidazole de fórmula (IV) em meio aquoso com um nitrito de metal alcalino, por exemplo nitrito de sódio ou de potássio, na presença de um ácido como por exemplo ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido nítrico, ou com tetrafluoroborato de nitrônio (NO^+BF_4^-) produz o sal de diazônio (IV-a). No último caso, L e X são como definidos para a fórmula (I) e A^- representa um anião correspondente à base conjugada do ácido utilizado na reacção de diazotação ou o anião tetrafluoroborato. Os sais de diazônio intermediários (IV-a) são reduzidos para os compostos de fórmula (I-b) por tratamento com um reagente redutor adequado como por exemplo ácido hipofosfórico a uma temperatura elevada, preferivelmente à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

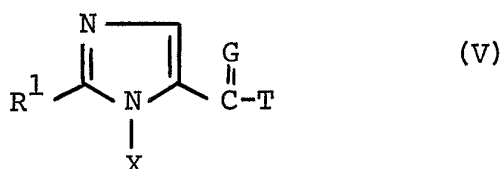
Alternativamente, o tratamento dos derivados de 4-amino-1H-imidazole de fórmula (IV) com um nitrito de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_5$, como por exemplo nitrito de 1,1-dimetiletilo ou nitrito de 3-metilbutilo num solvente aprótico adequado como por exemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, triclorometano ou N,N-dietilformamida produz directamente um composto de fórmula (I-b). A última reacção de desaminação pode ser convenientemente conduzida a uma temperatura elevada, geralmente no ponto de ebulição da mistura reaccional.

Os compostos de fórmula (I) podem

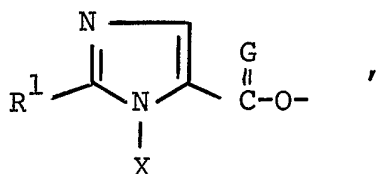
também ser convertidos uns nos outros por reacções de transformação de grupos funcionais conhecidas da técnica. O substituinte L pode ser transformado em outros substituintes englobados pela definição de L por reacções convenientes conhecidas, na técnica da modificação de derivados de ácido carboxílico, por exemplo por reacções de hidrólise e esterificação e/ou transesterificação e/ou amidação ou transamidação ou formação de anel convencionais.

Os compostos de fórmula (I), em que L é um radical de fórmula $-C(=G)-D-R^2$ ou $-C(=G^1)-OR^5$, podem também ser obtidos de ácidos carboxílicos ou ácidos tiocarboxílicos ou de seus derivados funcionais estruturalmente relacionados por uma reacção de amidação ou esterificação ou a partir de ésteres ou amidas relacionados por reacção adequada de transamidação ou transesterificação. Um processo preferido é converter os referidos ácidos nos seus derivados activados por procedimentos conhecidos da técnica, por exemplo tratando os referidos ácidos com um agente halogenante adequado, como por exemplo, cloreto de tionilo, brometo de tionilo, cloreto de fosforilo, brometo de fosforilo, tricloreto fosforoso, tribrometo fosforoso, pentaclorofosforano e produtos semelhantes. Ou por desidratação do ácido carboxílico para o anidrido correspondente ou fazendo reagir o ácido carboxílico com um cloreto de acilo, por exemplo cloreto de acetilo ou de 2,2-dimetilpropanoilo, carbonocloridrato de etilo ou de 1,1-dimetiletilo.

Os derivados activados assim obtidos de fórmula (V)



em que R^1 , G e X são como definidos para a fórmula (I), e T é um grupo deslocável reactivo, por exemplo halogéneo, em particular cloro ou bromo, um grupo -O-acilo, por exemplo -O-CO-alquilo C_1 - C_5 ou -O-CO-O-alquilo C_1 - C_5 e compostos semelhantes, ou um grupo

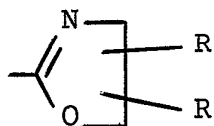


são feitos reagir com o mercaptano adequado ou um composto de amino de fórmula $\text{H}-\text{D}-\text{R}^2$, ou com composto de hidroxí de fórmula $\text{H}-\text{O}-\text{R}^5$, em que R^2 e R^5 são como definidos para a fórmula (I). Pode ser adequado adicionar uma base adequada, como por exemplo uma triálquilamina, por exemplo trietilamina, à mistura reaccional de modo a remover o ácido que é formado durante o decurso da reacção por formação de sal. Alternativamente, podem preparar-se os compostos de fórmula (I) em que L é um radical com a fórmula $-\text{C}(=\text{G})-\text{D}-\text{R}^2$ ou $-\text{C}(=\text{G})-\text{OR}^5$ tratando os ácidos ou tioácidos de partida e a amina, mercapto ou álcool na presença de um reagente adequado susceptível de formar amidas, ésteres ou tioésteres, por exemplo uma carbodiimida como por exemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), halogenetos de 2-halo-1-álquil-piridínio como por exemplo iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio, 1,1'-carbonilbis[1H-imidazole] e produtos semelhantes. As referidas reacções de amidacção ou esterificação são preferivelmente conduzidas num solvente inerte na reacção, como por exemplo, um hidrocarboneto, por exemplo metilbenzeno, dimetilbenzeno; um hidrocarboneto halogenado, por exemplo diclorometano, triclorometano, um éter, por exemplo tetrahydrofurano, dioxano; ou um solvente aprótico dipolar, por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e solventes semelhantes.

Podem obter-se os compostos de ciano (L é $-\text{CN}$) por desidratação dos compostos de aminocarbonilo correspondentes. Os agentes de desidratação adequados para este procedimento conhecidos da técnica são, por exemplo, pentaclorofosforano, cloreto de fosforilo, cloreto de tionilo, pentóxido de fósforo, anidridos como por exemplo anidrido de ácido acético, anidrido de ácido trifluoroacético e agentes semelhantes. A temperatura da reacção depende principalmente da natureza do agente desidratante escolhido mas em geral está contemplado que o processo pode ser convenientemente efectuado a temperaturas compre-

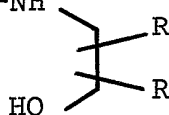
endidas entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reaccional em particular entre +20° C e +120° C. Se desejado, essa reacção de desidratação pode ser efectuada em solventes orgânicos inertes como por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo diclorometano, triclorometano, um éter, por exemplo tetrahidrofurano, dioxano; um solvente aprótico polar, por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e solventes semelhantes.

Podem preparar-se os compostos da fórmula (I) em que L é um radical



ciclizando os compostos correspondentes de fórmula

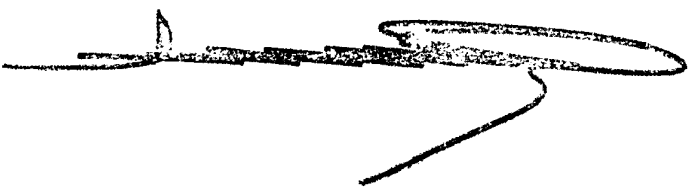
(I) em que L é um radical -CO-NH



com um agente desidratante adequado como por exemplo tricloreto de fósforo, cloreto de fosforilo e em particular cloreto de tionilo. A referida ciclização é preferivelmente conduzida à temperatura ambiente embora em alguns casos possam ser recomendáveis temperaturas superiores. As hidroxilalquilamidas de partida podem ser obtidas por uma reacção de amidação adequada como acima descrito.

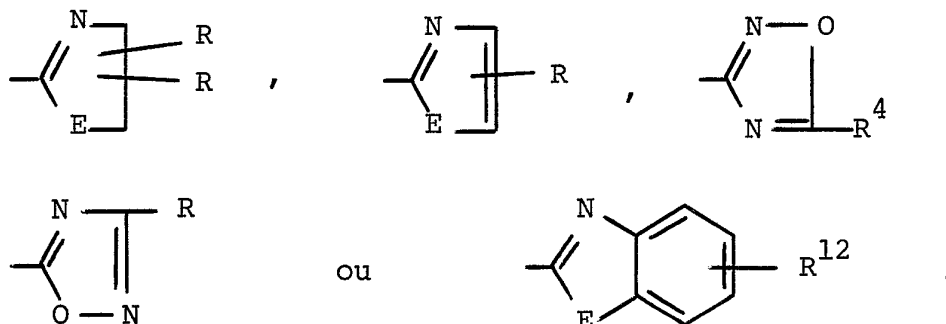
Podem ser obtidos os compostos de fórmula (I) em que L é um radical 1H-benzimidazolilo opcionalmente substituído condensando os compostos correspondentes em que L é -CHO com um derivado de 1,2-diaminobenzene na presença de um oxidante adequado. Este último pode ser em particular nitrobenzene no que pode também actuar simultaneamente como solvente. A referida ciclização é conduzida a uma temperatura na gama de +20° C até ao ponto de ebulição da mistura reaccional. Os aldeídos de partida são convenientemente preparados reduzindo os ésteres de alquilo correspondentes com hidreto de lítio e alumínio em tetrahidrofurano e oxidando posteriormente o álcool assim obtido com dióxido de manganês em acetona para o aldeído pretendido.

Podem obter-se os tetrazóis fazendo reagir os nitrilos correspondentes (L é -CN) com uma azida num



solvente inerte orgânico inerte na reacção como por exemplo N,N-dimetilformamida ou sulfóxido de dimetilo, a temperaturas entre +20° C e +150° C.

Os outros compostos heterocíclicos de fórmula (I), em que L é



são sintetizados por tratamento dos ácidos carboxílicos correspondentes (L é -COOH) ou de seus derivados, por exemplos os cloretos de ácido, éteres de imino, tioésteres de imino, amidinas ou amidoximas; com reagentes como por exemplo diaminas, amino-álcoois, aminomercaptanos, amidoximas, α-halocetonas, α-haloaldeídos, halogenetos de acilo, ou anidridos de ácidos carboxílicos. As reacções deste tipo são conhecidas da técnica. Por exemplo descrevem-se procedimentos gerais em "Chemistry of Carbon Compounds", Vol. IV, Elsevier Publ. Co., 1957, em "Heterocyclic Compounds", Wiley, N.Y., Vol. 5 (1957), Vol. 6 (1957), Vol. 7 (1961) e as referências ali citadas.

Os compostos de fórmula (I) contendo enxofre (L é -CS-D-R² e -CS-O-R⁵) podem ser produzidos tratando os compostos de fórmula (I) contendo oxigênio correspondentes (L é -CO-D-R²) com pentassulfureto de fósforo ou com 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-dissulfureto-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reagente de Lawesson). Essa reacção é, de preferência, efectuada na presença de uma base e num solvente orgânico como por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, acetonitrilo, metilbenzeno ou dimetilbenzeno.

As amidoximas de fórmula (I) (L é -C(NH₂)=N-O-R) podem ser obtidas fazendo reagir os nitrilos (L é -CN) com hidroxilamina e alquilando opcionalmente o composto resultante (L é -C(NH₂)=N-OH) por tratamento com um agente alqui-

lante.

As amidinas de fórmula (I) L é $-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}-\text{R}^2$ podem ser obtidas convertendo em primeiro lugar um nitrilo ou um sal de nitrílio, preparado por tratamento do nitrilo com $\text{R}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, com um éter de imino L é $-\text{C}(=\text{NR})-\text{O}-\text{alquiloC}_1-\text{C}_5$ por reacção com um alanol C_1-C_5 na presença de um catalisador ácido ou básico e fazendo em seguida reagir o éter de imino com uma amina R^2-NH_2 .

Sendo Y $-\text{S}-\text{CH}_2-$ pode ser convertido no sulfóxido ou sulfona correspondente por um procedimento de oxidação adequado, por exemplo com um peróxido ou um periodato.

Se se pretende a síntese de isómeros estereoquimicamente puros, recomendam-se passos de reacção e condições estereoselectivas. Por outro lado podem utilizar-se processos convencionais de separação para obter os isómeros puros a partir de uma mistura de isómeros estereoquímicos.

Os materiais de partida para a preparação dos compostos novos de fórmula (I) são conhecidos, ou podem ser obtidos por processos conhecidos de síntese.

Por exemplo os compostos de fórmula (II) podem ser obtidos fazendo reagir um derivado de aminometileno de fórmula (VI).



na qual L e X são como definidos para a fórmula (I), com ácido fórmico na presença de anidrido acético. Por seu lado, os compostos de fórmula (VI) podem ser preparados fazendo reagir uma amina de fórmula (VII)



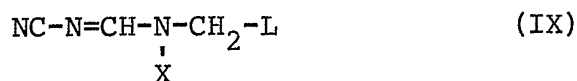
na qual X é como definido na fórmula (I), com um derivado de bromometileno de fórmula



na qual L é como definido para a fórmula (I), na presença de uma base adequada, como por exemplo carbonato de sódio.

Os derivados de 4-amino-1H-imidazole de fórmula (IV) podem ser obtidos ciclizando um intermediário

de fórmula



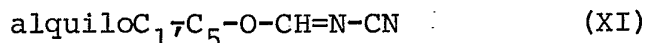
na qual X e L são como acima definidos com catálise de uma base a temperatura elevada na presença de um solvente adequado, por exemplo um álcool. Um modo preferido de efectuar a referida ciclização pode compreender a reacção do composto de partida (IX) num álcool, na presença de uma quantidade catalítica de alcóxido obtida dissolvendo um metal alcalino no referido álcool, no ponto de ebulição da mistura reaccional. Ou, alternativamente, fazendo reagir (IX) com um alcóxido de metal alcalino num solvente polar, como por exemplo N,N-dimetilformamida ou sulfóxido de dimetilo. Geralmente, as temperaturas de reacções estão na gama de +60° C a +140° C.

Os intermediários de fórmula (IX) podem por sua vez ser preparados alquilando uma amidina de fórmula



na qual X é como definido para a fórmula (I) com um derivado de bromometileno de fórmula (VIII), na presença de uma base apropriada, como por exemplo um hidróxido de metal alcalino, um carbonato ou bicarbonato de metal alcalino ou alcalino-terroso, um óxido de metal alcalino-terroso, um alcóxido de metal alcalino ou uma trialquilamina, por exemplo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, óxido de magnésio, óxido de cálcio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, isopropóxido de potássio, piridina, N,N-dietiletanamina e produtos semelhantes. Em alguns casos, pode ser recomendado a adição de um éter-coroa. A reacção pode ser convenientemente conduzida a temperaturas entre +10° C e o ponto de ebulição da mistura reaccional, sem um solvente ou num solvente como por exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ou sulfóxido de dimetilo.

Podem preparar-se os compostos de fórmula (X) fazendo reagir uma amina de fórmula (VII) com um alquilC₁-C₅-N-cianometanimidato de fórmula



num solvente inerte na reacção adequado como por exemplo triclorometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida ou N,N-dimetilacetamida. A referida reacção pode ser convenientemente efectuada a temperaturas entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reaccional, em particular entre +20° C e +80° C. A reacção do alcano- C_{1-5} que se liberta durante o decurso da reacção e do solvente por destilação a pressão reduzida produz a N-cianoamidina de fórmula (X) que em geral não necessita de ser purificada antes da conversão posterior.

Os derivados de 4-amino-1H-imidazole de fórmula (IV) podem alternativamente ser obtidos a partir de amins de fórmula (VII), por meio de uma reacção combinada de N-alquilação e ciclização num procedimento único. Esse procedimento é conduzido nos mesmos solventes e bases como acima mencionado para a síntese a duas fases.

As amins de fórmula (VII) podem ser obtidas por redução de uma oxima de fórmula



em que X^1 é um radical bivalente geminal obtido subtraindo um átomo de hidrogénio adicional do átomo de carbono que liga o radical-X com o grupo do ácido 1H-imidazole-5-carboxílico. A referida redução é convenientemente conduzida com hidrogénio na presença de um catalisador de metal nobre ou com um reagente de hidreto metálico, por exemplo tetrahydroaluminato de lítio ou diborano num solvente inerte na reacção adequado como por exemplo um éter, por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano e substâncias semelhantes. A oxima de fórmula (XII) pode também ser reduzida electroquimicamente.

A referida oxima (XII) pode, por sua vez, ser preparada a partir da cetona correspondente de fórmula

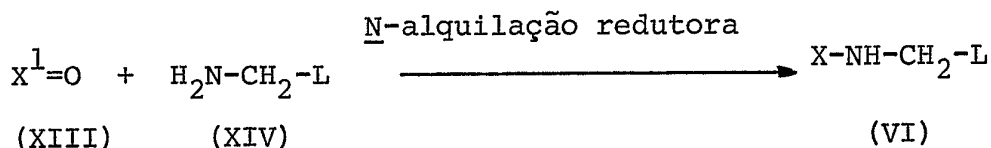


em que X^1 é como acima definido, fazendo reagir a referida ceto-

na de fórmula (XIII) com hidroxilamina.

As aminas de fórmula (VII) podem também ser preparadas pela aminação redutora de uma cetona de fórmula (XIII) com formamida na presença de ácido fórmico e redução posterior do grupo N-formilo por tratamento com um ácido de halogéneo, por exemplo ácido clorídrico.

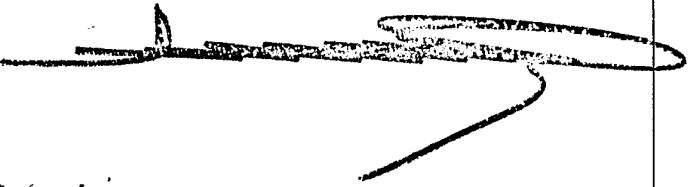
Os intermediários de fórmula (VI) podem também ser obtidos por reacções redutoras de N-alquilação de uma cetona de fórmula (XIII) com um derivado de aminometileno (XIV), em que X^1 e L são como acima definidos.



A referida reacção redutora de N-alquilação pode ser convenientemente efectuada por hidrogenação de uma mistura agitada e, se desejado, aquecida dos reagentes num solvente orgânico adequado inerte na reacção de acordo com procedimentos de hidrogenação catalítica conhecidos da técnica. Os solventes adequados, são por exemplo, alcanóis, por exemplo metanol, etanol; éteres como por exemplo tetrahydrofurano. O termo "procedimentos de hidrogenização catalítica conhecidos da técnica" significa que a reacção é efectuada numa atmosfera de hidrogénio e na presença de um catalisador tal como paládio em carvão, platina em carvão, e semelhantes. Para evitar a hidrogenação adicional indesejada de certos grupos funcionais nos reagentes e nos produtos da reacção pode ser vantajoso adicionar um veneno catalítico adequado à mistura reaccional, por exemplo tiofeno.

Alternativamente, podem conduzir-se as referidas reacções redutoras de N-alquilação tratando uma mistura agitada e, se desejado, aquecida dos reagentes com cianoborohidreto de sódio, borohidreto de sódio, ácido fórmico ou um seu sal, por exemplo formiato de amónio.

Os derivados activados de fórmula (V), em que X é diferente de 1-indanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenilo não-substituído e diferentes de um grupo $-CH(A)Z$,



sendo A alquilo- C_1-C_5 não substituído e sendo Z fenilo, piridinilo ou tienilo, sendo o referido fenilo não substituído ou substituído com até três substituintes escolhidos entre alquilo- C_1-C_5 , alquilo- C_1-C_5 ou halogêneo, quando R^1 é hidrogênio, G é oxigênio e T é cloro ou bromo, os seus sais e formas estereoisômericas são considerados novos e foram especialmente desenvolvidos para a síntese dos compostos de fórmula (I) e constituem portanto um aspecto adicional da presente invenção.

Os ácidos carboxílicos e os ésteres de alquilo- C_1-C_6 correspondentes, que são estruturalmente relacionados com os derivados activados de fórmula (V) são conhecidos das Pedidos de Pat. Eur. Publ. N^{os} 0 207 563, 0 234 656 e 0 240 050 e Patentes E.U.A. N^{os} 3 354 173; 3 336 326; 4 038 286; 3 991 072.

Os compostos de fórmula (I) são compostos estáveis e não são necessárias medidas de precaução para os manusear.

Quando utilizados nas taxas de aplicação, indicadas, os compostos de fórmula (I) tem boas propriedades herbicidas selectivas que os tornam muito adequados para utilização em culturas de plantas úteis, em particular na beterraba açucarina, soja, cereais e preferivelmente em arroz e milho. Em alguns casos causa-se danos a ervas daninhas que até agora tinham sido apenas controladas com herbicidas totais.

Para taxas maiores de aplicação, todas as plantas ensaiadas são tão atacadas no seu desenvolvimento que morrem.

A invenção também se refere a composições herbicidas contendo um ou mais veículos inertes e, se desejado, outros adjuvantes e como ingrediente activo uma quantidade herbicida eficaz de um composto de fórmula (I) como acima definida e a um processo para preparar as referidas composições que compreende misturarem-se bem o ingrediente activo e o veículo ou veículos e, se desejado, outros adjuvantes. Além disso a invenção refere-se a processos de controlar ervas daninhas por meio da aplicação dos compostos novos.

No processo para controlar ervas daninhas de acordo com a invenção, utilizam-se os compostos de fórmula (I) numa forma não modificada ou, preferivelmente, em associação com adjuvantes convencionalmente utilizados na técnica de

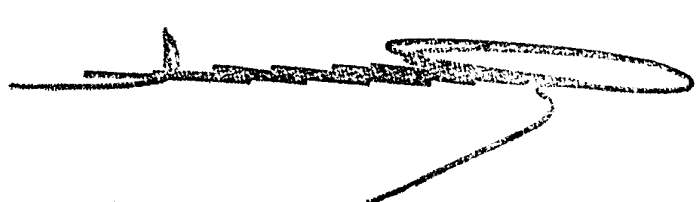


formulação. Eles são portanto formulados segundo procedimentos conhecidos da técnica para se obterem concentrados emulsionáveis, directamente pulverizáveis ou soluções para diluição, emulsões diluídas, pós molháveis, pós solúveis, pós finos, granulados, e também encapsulações em por exemplo substâncias poliméricas. No que diz respeito à natureza das composições, processos de aplicação, como por exemplo pulverização, atomização, polvilhagem, dispersão ou vazamento, são escolhidos de acordo com os objectivos pretendidos e as circunstâncias prevalecentes.

As formulações, isto é as composições, preparações ou misturas contendo o composto (ingrediente activo) de fórmula (I) e, quando adequado, um adjuvante sólido ou líquido, são preparadas de modo conhecido, isto é, misturando e/ou moendo homogeneamente os ingredientes activos com diluentes, por exemplo solventes, veículos sólidos e, quando adequado, compostos tenso-activos.

Os solventes adequados são hidrocarbonetos aromáticos, preferivelmente as fracções contendo 8 a 12 átomos de carbono, por exemplo misturas de dimetilbenzeno ou naftalenos, ftalatos substituídos como por exemplo ftalato de dibutilo ou ftalato de dioctilo, hidrocarbonetos alifáticos ou alicíclicos como por exemplo ciclohexano ou parafinas, álcoois e glicóis e os seus éteres e ésteres, como por exemplo etanol, etileno glicol, éter etileno glicol monometílico ou monoetilico, cetonas como por exemplo ciclohexanona, solventes fortemente polares como por exemplo N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo ou dimetilformamida, bem como óleos vegetais ou óleos vegetais epoxidados como por exemplo óleo de coco ou óleo de soja epoxidados, ou água.

Os veículos sólidos utilizados por exemplo para pós finos e pós dispersáveis são normalmente cargas minerais de enchimento como por exemplo calcite, talco, caulino, montmorilonite ou atapulgite. Para melhorar as propriedades físicas é também possível adicionar ácido silícico altamente disperso ou polímeros absorventes altamente dispersos. Os veículos adsorventes granulados adequados são de tipo poroso, por exemplo pedra pomes, tijolo moído, sepiolite ou bentonite; e veículos



não adsorventes adequados são materiais como por exemplo calcite ou areia. Em adição, pode utilizar-se um grande número de materiais pré-granulados de natureza inorgânica ou orgânica, por exemplo especialmente dolomite ou resíduos de plantas pulverizadas.

Dependendo na natureza do composto de fórmula (I) a ser formulado, os compostos tenso-activos adequados são agentes tenso-activos não-iônicos, catiônicos e/ou aniônicos possuindo boas propriedades emulsionantes, dispersantes e molhantes.

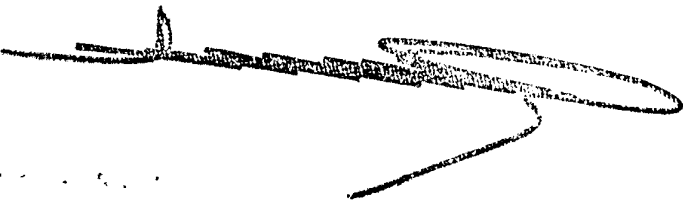
O termo "agentes tenso-activos" deverá também entender-se como compreendendo misturas de agentes tenso-activos.

Os agentes tenso-activos aniônicos adequados podem ser sabões solúveis em água e compostos tenso-activos sintéticos solúveis em água.

Os sabões adequados são os sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos ou sais de amônio substituído ou não-substituído de ácidos gordos superiores ($C_{10}-C_{22}$), por exemplo os sais de sódio ou de potássio do ácido oleico ou esteárico, ou de misturas de ácidos gordos naturais que podem ser obtidos por exemplo de óleo de coco ou banha. Em adição, podem também mencionar-se sais de metiltaurina de ácidos gordos.

Utilizam-se mais frequentemente, contudo, os chamados agentes tenso-activos sintéticos, especialmente sulfonatos gordos, sulfatos gordos, derivados de benzimidazole sulfonatados ou alquilarilsulfonatos.

Os sulfatos ou sulfonatos gordos apresentam-se geralmente na forma de sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos ou sais de amônio substituído ou não substituído e contém um radical alquilo possuindo 8 a 22 átomos de carbono que também inclui o radical alquilo derivados de radicais acilo, por exemplo o sal de sódio ou de cálcio do ácido lignosulfônico, de dodecilsulfato ou de uma mistura de sulfatos de álcool gordo obtidos a partir de ácidos gordos naturais. Estes compostos podem também compreender os sais de ésteres de ácido sulfúrico e ácidos sulfônicos de aductos de álcool gordo



Óxido de etileno. Os derivados de benzimidazole sulfonatados con têm preferivelmente 2 grupos de ácido sulfônico e um radical de ácido gordo contendo 8 a 22 átomos de carbono. Exemplos de alquilarilsulfonatados são os sais de sódio, cálcio ou trietanolamina de ácido dodecilbenzenossulfônico, ácido dibutilnaftalenossulfônico, ou de um produto de condensação do ácido naftalenossulfônico/formaldeído. São também adequados os fosfatos correspondentes, por exemplo sais de éster do ácido fosfórico de um aducto de p-nonilfenol com 4 a 14 moles de óxido de etileno, ou fosfolípidos.

Os agentes tenso-activos bão-iônicos são preferivelmente derivados do éter poliglicol de álcoois alifáticos ou cicloalifáticos, ou ácidos gordos saturados ou insaturados e alquilfenóis, contendo os referidos derivados 3 a 10 grupos de éter glicol e 8 a 20 átomos de carbono no radical hidrocarboneto (alifático) e 6 a 18 átomos de carbono no radical alquilo dos alquilfenóis.

Agentes tenso-activos não-iônicos adicionais são os aductos solúveis em água de poli óxido de etileno com polipropileno glicol, etilenodiaminopolipropileno glicol contendo 1 a 10 átomos de carbono na cadeia de alquilo, aductos que contêm 20 a 250 grupos de éter etileno glicol e 10 a 100 grupos de éter propileno glicol. Esses compostos contêm geralmente 1 a 5 unidades de etileno glicol por unidade de propileno glicol.

Exemplos representativos de agentes tenso-activos não-iônicos são os nonifenolpolietoxietanóis, éteres poliglicóis do óleo de castor, aductos de polipropileno/poli óxido de etileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietileno glicol e octilfenoxipolietoxietanol.

Os ésteres de ácidos gordos de polietileno sorbitano, como por exemplo trioleato de polioxietileno sorbitano, são também agentes tenso-activos não-iônicos adequados.

Os agentes tenso-activos catiônicos preferivelmente sais de amônio quaternário que contêm, como substituinte-N, pelo menos um radical alquilo C_8-C_{22} e, como substi-



tuíntes adicionais, radicais alquilo inferior, benzilo ou hidroxi-alquilo inferior não substituídos ou halogenados. Os sais estão preferivelmente na forma de halogenetos, metilsulfatos ou etilsulfatos, por exemplo cloreto de esteariltrimetilamônio ou brometo de benzildi(2-cloroetil)etilamônio.

Os agentes tenso-activos habitualmente utilizados na técnica das formulações são descritos por exemplo nas seguintes publicações:

"McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publishing Corp., Ridgewood, Nova Jersey, 1981; H. Stache, "Tensid-Taschenbuch", 2A. Edição, C. Hanser Verlag, Munique & Viena, 1981, M. e J. Ash., "Encyclopedia of Surfactants", Vol. I-III, Chemical Publishing Co., Nova Iorque, 1980-81.

As composições herbicidas que são preferivelmente utilizadas no processo da invenção contêm habitualmente 0,1 a 95%, preferivelmente 0,1 a 80%, de um composto de fórmula (I), 1 a 99,9%, de um adjuvante sólido ou líquido, e 0 a 25%, preferivelmente 0,1 a 25%, de um agente tenso-activo.

As formulações preferidas são compostas em particular pelos seguintes constituintes (% = percentagem em peso):

Emulsifiable concentrates

active ingredient:	1 to 20%, preferably 5 to 10%
surfactant:	5 to 30%, preferably 10 to 20%
liquid carrier:	50 to 94%, preferably 70 to 85%

Dusts

active ingredient:	0.1 to 10%, preferably 0.1 to 1%
solid carrier:	99.9 to 90%, preferably 99.9 to 99%

Suspension concentrates

active ingredient:	5 to 75%, preferably 10 to 50%
water:	94 to 25%, preferably 88 to 30%
surfactant:	1 to 40%, preferably 2 to 30%

•
•
•

Wettable powders

active ingredient:	0.5 to 90%, preferably 1 to 80%
surfactant:	0.5 to 20%, preferably 1 to 15%
solid carrier:	5 to 95%, preferably 15 to 90%

Granulates

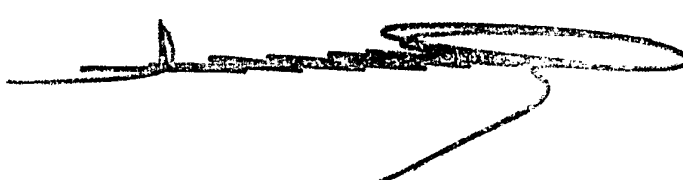
active ingredient:	0.5 to 30%, preferably 3 to 15%
solid carrier:	99.5 to 70%, preferably 97 to 85%

Os seguintes exemplos são apresentados com a intenção de ilustrarem e não de limitarem o âmbito da presente invenção. A menos que seja referido o contrário todas as partes a seguir serão em peso.

PARTE EXPERIMENTALA. Preparação de IntermediáriosEXEMPLO 1

a) Hidrogenou-se à pressão normal e à temperatura ambiente com 5 partes de catalisador de paládio a 10% de carvão, uma mistura de 115 partes de 2,3-dihidro-2-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 80 partes de metil glicina, 15 partes de fluoreto de potássio e 800 partes de metanol. Após a quantidade calculada de hidrogênio ter sido absorvida, separou-se por filtração o catalisador e evaporou-se o filtrado. Retomou-se o resíduo em 1,1'-oxibisetano. Lavou-se a fase orgânica com água e com uma solução a 5% de hidróxido de sódio, secou-se, filtrou-se e evaporou-se, obtendo-se 97 partes (73,0%) de metil (cis+trans)-N-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)glicina na forma de um resíduo oleoso (interm. 1).

b) Agitou-se durante a noite à temperatura ambiente uma mistura de 97 partes de metil (cis+trans)-N-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)glicina, 360 partes de ácido fórmico e 100 partes de anidrido de ácido acético. Evaporou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em diclorometano. Lavou-se a fase or-



gânica com água, com uma solução de hidróxido de sódio e uma solução a 5% de ácido clorídrico, secou-se, filtrou-se e evaporou-se, obtendo-se 78 (76,4%) partes de metil (cis+trans)-N-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)-N-formilglicina na forma de um resíduo (interm.2).

c) Adicionaram-se 13 partes de uma dispersão a 50% de hidreto de sódio a uma solução agitada de 76 partes de metil (cis+trans)-N-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)-N-formilglicina em 188 partes de tetrahydrofurano. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, adicionaram 75 partes de formato de metilo. Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, separou-se por filtração o produto precipitado e dissolveu-se em 160 partes de metanol, 100 partes de água e 36 partes de ácido clorídrico concentrado. Adicionou-se uma solução de 60 partes de tiocianato de potássio em 30 partes de água e agitou-se a mistura global durante a noite à temperatura ambiente. Secou-se o óleo separado, obtendo-se 56 partes (33,6%) de (cis+trans)-1-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)-2-mercapto-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo na forma de um resíduo oleoso (interm. 3).

d) Dissolveram-se 56 partes de (cis+trans)-1-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)-2-mercapto-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo em 200 partes de uma solução a 10% de ácido nítrico. Após uma reacção intensa, arrefeceu-se a mistura em gelo moído. e tratou-se a solução com hidróxido de sódio. Extraíu-se o produto com diclorometano. Lavou-se o extracto com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o produto por cromatografia de coluna (HPLC) com gel de sílica utilizando uma mistura de hexano e de acetato de etilo (90:10 em volume) como eluente. Recolheu-se a primeira fracção e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 1,1'-oxibisetano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 4,6 partes (9,0%) de cis-1-(3,4-dihidro-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo; p.f. 106,59 C (interm. 4).

Recolheu-se a segunda fracção e evaporou-se o eluente. Converteu-se o resíduo no sal nitrato em 2-propanona e 1,1'-oxibisetano. Separou-se o sal por filtração e secou-se, obtendo-se 10,1 partes (16,3%) de trans-1-(3,4-dihidro


-2-propil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo mononitrato; pf. 150,29 C (interm. 5).

EXEMPLO 2

a) Agitou-se durante a noite à temperatura de refluxo uma mistura de 79,5 partes de 6-fluoro-2,3-dihidro-2-metil-4H-1-benzopiran-4-ona, 63 partes de cloridato de hidroxilamina e 378 partes de piridina. Vazou-se em água a mistura reaccional. Separou-se por filtração o produto precipitado e secou-se à pressão reduzida a 609 C, obtendo-se 69,5 partes (80,9%) de 6-fluoro-2,3-dihidro-2-metil-4H-1-benzopiran-4-ona, oxima; pf. 142,59 C (interm. 6).

b) Hidrogenou-se à pressão normal e à temperatura ambiente com 6 partes de um catalisador de níquel de Raney uma mistura de 68,5 partes de 6-fluoro-2,3-dihidro-2-metil-4H-1-benzopiran-4-ona, oxima e 480 partes de metanol, saturado com amoníaco. Após ter sido absorvida a quantidade calculada de hidrogénio, separou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado obtendo-se 62 partes (97,8%) de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-amina na forma de um resíduo (interm. 7).

c) Agitou-se durante a noite à temperatura ambiente uma mistura de 62 partes de 6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-amina, 53 partes de 2-bromoacetato de metilo, 38 partes de N,N-dietiletanamina e 52 partes de N,N-dimetilformamida. Após a adição de diclorometano, separou-se o precipitado por filtração. Lavou-se o filtrado quatro vezes com água, secou-se, filtrou-se, e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (HPLC) em gel de sílica utilizando uma mistura de hexano e acetato de etilo (80:20 em volume) como eluente. Recolheu-se a fracção pretendida e evaporou-se o eluente, obtendo-se 35,7 partes (43,7%) de metil trans-N-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)-glicina na forma de um resíduo. (interm. 8).

d) Combinou-se uma mistura de 35,7 partes de metil trans-N-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)glicina, 128 partes de ácido fórmico e 30 partes de anidrido de ácido acético enquanto se arrefecia num banho de gelo e agitou-se a mistura glo-



bal durante a noite à temperatura ambiente. Após a adição de água, extraiu-se o produto com diclorometano. Lavou-se o extracto com água e duas vezes com uma solução de carbonato de sódio, secou-se, filtrou-se e evaporou-se, obtendo-se 36,7 partes (93,1%) de metil trans-N-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)-N-formilglicina na forma de um resíduo (interm. 9).

e) Adicionaram-se em partes 6,5 partes de uma dispersão a 50% de hidreto de sódio a uma solução agitada de 36,7 partes de metil trans-N-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)-N-formilglicina em 225 partes de tetrahydrofurano. Após o fim da adição, adicionaram-se 22,1 partes de formato de metilo e agitou-se a mistura global durante a noite a 60° C. Após arrefecimento, separou-se o produto precipitado por filtração, lavou-se com éter do petróleo e combinou-se com 104 partes de metanol, uma solução de 36 partes de ácido clorídrico concentrado em 100 partes de água e uma solução de 17,3 partes de tiocianato de potássio em 40 partes de água. Agitou-se a mistura global durante a noite a 60° C. Após arrefecimento, separou-se o produto por filtração e secou-se a pressão reduzida a 80° C, obtendo-se 28 partes (62,0%) de trans-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)-2-mercapto-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo (interm. 10).

f) Agitou-se durante duas horas à temperatura ambiente uma mistura de 28 partes de trans-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)-2-mercapto-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo, 0,1 partes de nitrito de sódio, 52,5 partes de ácido nítrico concentrado e 90 partes de água. Após a adição de gelo moído, tratou-se a mistura global com uma solução de hidróxido de sódio. Extraiu-se o produto com diclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração (colocou-se de lado o filtrado) e secou-se a pressão reduzida a 60° C, obtendo-se uma primeira fracção de 15 partes (59,3%) de trans-1-(6-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo manonitrato; pf. 124,6° C (inter. 11). Evaporou-se o filtrado, que tinha sido colocado de lado (ver acima) tendo-se obtido uma segunda fracção do interm. 11. Rendimento total: 23,6 partes



(93,3%) do interm. 11.

EXEMPLO 3

a) Adicionaram-se em porções 148 partes de 2-metil-2-propanol, sal de potássio a T 50° C em atmosfera de azoto a uma mistura agitada de 100 partes de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, 241 partes de iodometano e 360 partes de 2-metil-2-propanol. Após adição completa, continuou-se durante a noite a agitação à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado por filtração, lavou-se com diclorometano e evaporou-se o filtrado. Destilou-se o resíduo a 13,30 Pa, tendo-se obtido 84 partes (71,9%) de 5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-ona na forma de um resíduo (inter. 12).

b) Adicionaram-se em gotas 85 partes de 5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-ona a uma mistura agitada e aquecida (130°C) de 90 partes de formamida e 42 partes de ácido fórmico. Após adição completa, continuou-se a agitação durante 12 horas a 150° C. Após arrefecimento, vasou-se a mistura reaccional em água e extraiu-se o produto com diclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Tratou-se o resíduo com 240 partes de ácido clorídrico concentrado e agitou-se a mistura global durante uma hora à temperatura de refluxo. Após arrefecimento, vazou-se a mistura global em gelo moído e tratou-se com uma solução de hidróxido de sódio. Extraui-se o produto com diclorometano. Lavou-se o extracto com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. O tratamento do resíduo com uma extracção ácido-base, produziu 33 partes (36,6%) de 5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-amina na forma de um resíduo oleoso (interm. 13).

c) Adicionaram-se 17 partes de N-cianometanimidato de etilo a uma solução agitada de 32 partes de 5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-amina em 188 partes de N,N-dimetilformamida. Após agitação durante uma hora a 100° C, arrefeceu-se a mistura e destilou-se o etanol formado a pressão reduzida. Adicionou-se uma mistura de 25,3 partes de N-metil- α -bromoacetamida e 48 partes de carbonato de potássio, juntamente com uma pequena quantidade de dodecahidro[1,4,7,10,13,16]hexaoxaciclooctadecina. Agitou-se



em primeiro lugar a mistura reaccional durante uma hora a 80° C e em seguida durante a noite a 130° C e em seguida vazou-se em 300 partes de água e extraiu-se o produto com acetato de etilo. Lavou-se o extracto duas vezes com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se N-metil 4-amino-1-(5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-il)-1H-imidazole-5-carboxamida: (interm. 14).

EXEMPLO 4

a) Hidrogenou-se à pressão normal e à temperatura ambiente com 6 partes de catalisador de níquel de Raney uma mistura de 80,3 partes de 2,3-dimetil-4H-1-benzopiran-4-ona e 480 partes de metanol. Após ter sido absorvida a quantidade calculada de hidrogênio, separou-se por filtração o catalisador e evaporou-se o filtrado. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se a pressão reduzida a 50° C, obtendo-se 38 partes (46,3%) de 3,4-dihidro-2,3-dimetil-2H-1-benzopiran-4-ol (interm. 15).

b) Adicionaram-se 58,9 partes de ácido sulfúrico concentrado a uma solução agitada e arrefecida (banho de gelo) de 26 partes de Óxido de crômio (VI) em 90 partes de água. A solução assim obtida foi adicionada gota a gota a uma solução de 38 partes de 3,4-dihidro-2,3-dimetil-2H-1-benzopiran-4-ol em 248 partes de 2-propnona (reacção exotérmica). Após adição completa, continuou-se a agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. Vazou-se a mistura reaccional em água e extraiu-se o produto com triclorometano. Lavou-se o extracto com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se, tendo-se obtido 36 partes (97,3%) de 2,3-dihidro-2,3-dimetil-4H-1-benzopiran-4-ona na forma de um resíduo (interm. 16).

Seguindo os procedimentos do Exemplo 2 converteu-se o último composto em (+)-(2 α ,3 α ,4 β)-1-(3,4-dihidro-2,3-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo (interm. 17).



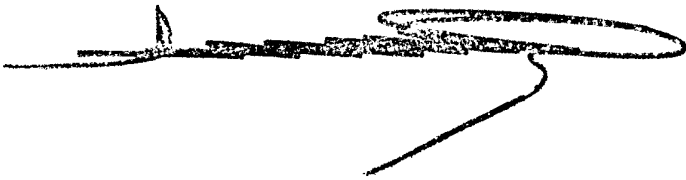
EXEMPLO 5

a) Agitou-se e refluxou-se durante 3 horas uma solução de 20,4 partes de 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)amino] acetonitrilo e 11 partes de ácido fórmico em 215 partes de dimetilbenzeno. Lavou-se a mistura global sucessivamente com água, uma solução de bicarbonato de sódio, uma solução de hidróxido de sódio e água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de éter de petróleo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, tendo-se obtido 13,4 partes (57%) de N-(cianometil)-N-(1,2,3,4-tetrahydro)-1-naftalenil) formamida; pf. 100° C (interm. 18).

b) Adicionou-se gota a gota uma solução de 13,4 partes de N-(cianometil)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)formamida em 19 partes de formato de etilo a uma mistura agitada de 8,5 partes de etóxido de sódio em 450 partes de metilbenzeno. Após terminar a adição, continuou-se a agitação durante a noite à temperatura ambiente. Adicionaram-se 200 partes de água e agitou-se a mistura global durante 15 minutos. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase de metilbenzeno com água. Acidificou-se a fase aquosa com uma solução de ácido clorídrico e extraiu-se o produto três vezes com triclorometano. Secaram-se os extractos combinados, secaram-se e evaporaram-se, tendo-se obtido 13 partes de N-(1-ciano-2-oxoetil)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)formamida na forma de um resíduo (interm. 19).

EXEMPLO 6

a) Adicionaram-se gota a gota 100 partes de uma solução 1 M de tetrahydroaluminato de lítio em 1,1'-oxibisetano (reação exotérmica) a uma solução agitada de 29,4 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo em 180 partes de tetrahydrofurano. Após adição completa, continuou-se a agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Após arrefecimento, adicionaram-se cuidadosamente 30 partes de água à mistura. Após o fim da adição, agitou-se a mistura global durante 10 minutos à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado por precipitação e evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o



resíduo em triclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água, se cou-se, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, ten do-se obtido 22 partes (85,8%) de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dime til-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-metanol; pf. 159,4° C (interm. 20).

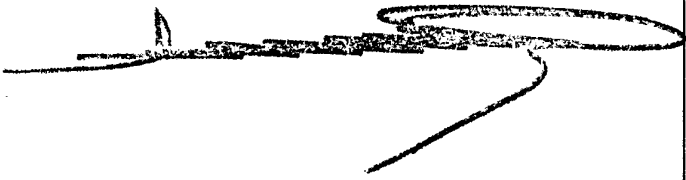
b) Adicionaram-se 100 partes de óxido de manganês (IV) activado a uma solução agitada e aquecida de 19,4 partes de 1-(1,2,3,4-te trahidro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-metanol em 560 partes de 2-propanona. Após agitação durante 1,5 hoas à tempera tura ambiente, filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano. Lavou-se a fa se orgânica com uma solução de hidróxido de sódio em água a 5%, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, ten do-se obtido 16 partes (82,9%) de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dime til-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxaldeído; pf. 138,6° C (in term. 21). Todos os outros intermediários são conhecidos ou po dem ser obtidos por processos análogos de preparação.

B. Preparação dos Compostos Finais

EXEMPLO 7

Trataram-se 20 partes do ácido 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxí lico com 162 partes de cloreto de tionilo. Após a libertação de ácido clorídrico gasoso e de dióxido de enxofre separou-se por destilação o excesso do cloreto de tionilo. Dissolveu-se o resí duos em 356 partes de tetrahydrofurano e adicionaram-se 25 partes de metanamina à solução. Agitou-se a mistura reaccional durante 15 horas a uma temperatura entre 20° C e 25° C. Recolheu-se o produto precipitado e secou-se. Rendimento: 9,7 partes de amida de metilo do ácido 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxílico com um ponto de fusão de 100 - 100,5° C (composto 1.03).

•
•
•



EXEMPLO 8

Refluxaram-se durante 1 hora 5,0 partes de ácido 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxílico em 32,4 partes de cloreto de tionilo recentemente destilado. Separou-se por destilação o cloreto de tionilo em excesso e dissolveu-se o resíduo em 130 partes de diclorometano. Adicionaram-se 5 partes de 2-propanona, oxima e 5 partes de N,N-dietiletanamina. Após agitação durante 5 horas à temperatura ambiente, lavou-se a mistura reaccional e evaporou-se à secura. Purificou-se o produto por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etilo. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente, obtendo-se 5,1 partes de 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxilato de $\text{[(1-metiletilideno)amino]}$; pf. 81-83° C. (composto 1.76).

EXEMPLO 9

Arrefeceram-se para cerca de 10° C 15 partes de ciclopropanometanol. Mantendo esta temperatura adicionaram-se em porções 5 partes de cloreto cloridrato de dl-1-(1-feniletil)-1H-imidazole-5-carbonilo. Quando se dissolveu todo o sólido, vasou-se a mistura global em 50 partes de água. Alcalinizou-se a fase aquosa com uma solução de hidróxido de sódio 5 N e extraiu-se com éter. Secou-se o extracto com sulfato de magnésio, filtrou-se e adicionou-se ao filtrado 2-propanol, previamente saturado com cloreto de hidrogénio gasoso. Separou-se por filtração o sal precipitado e dissolveu-se numa pequena quantidade de 2-propanol. Adicionou-se à solução quente éter anidro até se obter uma solução turva. Após manter durante algumas hoas à temperatura ambiente, separou-se o sólido por filtração e secou-se a pressão reduzida, obtendo-se 3,5 partes de dl-1-(1-feniletil)-1H-imidazole-5-carboxilato cloridrato de (ciclopropilmetilo); pf. 148,5-151° C. (composto 13.95).



EXEMPLO 10

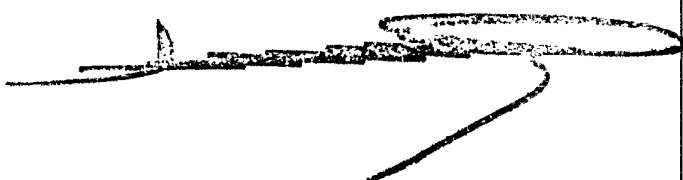
Adicionaram-se 3,2 partes de 1,1'-carbonilbis-[1H-imidazole] a uma solução agitada e aquecida (n40°C) de 5 partes de ácido 1-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxílico em 45 partes de tetrahydrofurano. Após agitação durante 1 hora a 40°C, adicionou-se 1 parte de metanamina gasosa à mistura assim obtida. Agitou-se durante a noite a mistura global à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em água. Extraiu-se o produto com triclorometano. Lavou-se o extracto com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica usando como eluente uma mistura de triclorometano e metanol (95:5 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, tendo-se obtido 3,54 partes (67,3%) de 1-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-inden-1-il)-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 167,4°C (composto 1.67).

EXEMPLO 11

Adicionaram-se 2,4 partes de 1,1'-carbonilbis-[1H-imidazole] a uma solução agitada e aquecida de 4,0 partes de ácido 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxílico em 67,5 partes de tetrahydrofurano. Agitou-se a mistura global durante duas horas à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em água. Extraiu-se o produto com triclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 3,27 partes (68,0%) de 1-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-il]carbonil-1H-imidazole; pf. 122,4°C (composto 2.96).

EXEMPLO 12

Borbulhou-se amoníaco gasoso duran-



te duas horas através de uma solução agitada de 50 partes de 1-
-/[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-
-5-il/[carbonil]-1H-imidazole em 225 partes de tetrahydrofurano.
Deixou-se a mistura reaccional em repouso durante a noite à tem-
peratura ambiente. Separou-se por filtração o produto precipita-
do, lavou-se com tetrahydrofurano e 2,2'-oxibispropano e suspen-
deu-se em acetonitrilo. Separou-se por filtração o produto preci-
pitado e cristalizou-se de etanol. Separou-se por filtração o
produto e secou-se, obtendo-se 26,6 partes (63,3%) de 1-(1,2,3,
4-tetrahidro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxami-
da; pf. 238,2° C (composto 2.25).

Seguindo o mesmo procedimento refe-
rido no Exemplo 12 também se preparou: 1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-
-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 207-208° C (compos-
to 2.08).

EXEMPLO 13

Adicionaram-se 1,2 partes de metano-
tiol a uma mistura agitada de 4 partes de 1-/[1-(1,2,3,4-tetrahi-
dro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazol-5-il/[carbonil]-1H-im-
idazole e 48 partes de N,N-dimetilformamida. Após agitação duran-
te 12 horas à temperatura ambiente, evaporou-se a mistura reac-
cional. Retomou-se o resíduo em água e extraiu-se o produto com
triclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se.
Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sí-
lica utilizando como eluente uma mistura de triclorometano e me-
tanol (99:1 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evapo-
rou-se o eluente. Solidificou-se o resíduo oleoso em 2,2'-oxibis-
propano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, tendo-se
obtido 2,28 partes (60,9%) de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dimetil-
-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carbotioato de S-metilo; pf. 80,7°
C (composto 2.30).

EXEMPLO 14

Adicionaram-se 1,9 partes de uma dis



persão a 50% de hidreto de sódio a uma solução agitada de 9,7 partes do ácido 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxílico em 90 partes de N,N-dimetilformamida. Após agitação durante 15 minutos à temperatura ambiente, adicionaram-se gota a gota 3,3 partes de cloroacetoneitrilo à mistura assim obtida. Após adição completa, continuou-se a agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em água. Extraíu-se o produto com triclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de triclorometano e metanol (95:5 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, tendo-se obtido 7,4 partes (66,1%) de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxilato de (cianometilo); pf. 109,6° C. (composto 2.118).

EXEMPLO 15

Agitou-se durante uma hora à temperatura ambiente uma mistura de 27,4 partes de 2-bromo-2-metilpropano e 100 partes de sulfóxido de dimetilo. Após adição de 4,8 partes de ácido 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxílico e 16,8 partes de bicarbonato de sódio, continuou-se durante a noite a agitação à temperatura ambiente. Vazou-se a mistura reaccional em 600 partes de água e extraíu-se o produto com 1,1'-oxibisetano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica usando como eluente triclorometano. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 3,3 partes (54,6%) de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxilato de $\angle$ (metiltio)metilo/ pf. 99,4° C (composto 2.120).



EXEMPLO 16

Adicionaram-se 0,5 partes de sódio a uma mistura agitada de 4,3 partes do ácido (R)-(+)-1-(1-feniletil)-1H-imidazole-5-carboxílico e 80 partes de metanol (reação exotérmica). Após agitação durante 30 minutos, evaporou-se o solvente e suspendeu-se o resíduo em 80 partes de acetonitrilo. Adicionaram-se em seguida 2,8 partes de 1-cloro-2-propanona e agitou-se a mistura global e refluxou-se durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional, filtrou-se e evaporou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica usando uma mistura de triclorometano e metanol (97,5:2,5 em volume) como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Converteu-se o resíduo num sal cloridrato em 2-propanona e 2-propanol. Separou-se por filtração o sal obtido e secou-se, obtendo-se 4 partes (64%) de 1-(1-feniletil)-1H-imidazole-5-carboxilato mono cloridrato de (R)-(+)-2-oxopropilo; pf. 149,7° C; $[\alpha]_D = +42,02^\circ$ (C = 0,1% em etanol) (composto 13.98).

EXEMPLO 17

Agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente uma mistura de 4 partes de (2 α ,3 α ,4 β)-1-(3,4-dihidro-2,3-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo e 80 partes de uma solução aquosa a 40% de metanamina. Extraíu-se o produto com triclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Converteu-se o resíduo no sal nitrato numa mistura de 2-propanona e 1,1'-oxibisetano. Separou-se por filtração o sal obtido e secou-se a pressão reduzida a 60° C, obtendo-se 3,6 partes (73,8%) de mononitrato de (2 α ,3 α ,4 β)-1-(3,4-dihidro-2,3-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-N-metil-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 189,5° C (composto 6.93).

EXEMPLO 18

Fez-se a ebulição durante uma hora de uma solução de 12,5 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dime-



til-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo em 30 partes de uma solução a 50% de hidróxido de sódio e 30 partes de água. Após arrefecimento, acidificou-se a mistura reaccional, extraiu-se o produto com triclorometano. Lavou-se o extracto com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Retomou-se o resíduo em 90 partes de tetrahydrofurano e adicionaram-se 6,4 partes de 1,1'-carbonilbis[1H-imidazole]. Após agitar durante 15 minutos à temperatura ambiente, adicionaram-se de uma vez 18 partes de metanamina e continuou-se a agitação durante uma hora a esta temperatura. Evaporou-se a fase de tetrahydrofurano e retomou-se o resíduo em diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com uma solução a 5% de hidróxido de sódio e água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de triclorometano e metanol (90:10 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Converteu-se o resíduo no sal nitrato em 2-propanona e 2,2'-oxibispropano. Separou-se o sal por filtração e secou-se obtendo-se 1,4 partes (9,3%) de mononitrato de N-metil-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 195,29 C (composto 2.04).

EXEMPLO 19

Agitou-se e submeteu-se a refluxo durante 4 horas uma mistura de 3 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo e 20 partes de monohidrato de hidrazina. Vazou-se a mistura reaccional em água e cristalizou-se o produto por nucleação. Separou-se por filtração recristalizou-se de etanol a 50%, obtendo-se 1,8 partes de hidrazida do ácido 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxílico; pf. 177,5-1809 C (composto 2.86).

EXEMPLO 20

Agitou-se e submeteu-se a refluxo durante cerca de 16 horas uma mistura de 2,8 partes de 1-(1-fe-



niletil)-1H-imidazole-5-carboxilato de (+) metilo, 32 partes de etanol absoluto e 5 partes de monohidrato de hidrazina. Evaporou-se a mistura reaccional a pressão reduzida e triturou-se o resíduo sólido obtido em benzeno quente. Filtrou-se a mistura global e recristalizou-se o sólido dissolvendo-o num pequeno volume de 2-propanol ebuliente e adicionou-se éter do petróleo à solução obtida até se tornar turva. Arrefecendo-se para a temperatura ambiente, precipitou um sólido, que foi separado por filtração e seco para se obterem 2 partes de hidrazida do ácido (+)-1-(1-feniletil)-1H-imidazole-5-carboxílico; pf. 134-135,5° C (composto 13.62).

EXEMPLO 21

Agitou-se durante 2 horas à temperatura de refluxo uma mistura de 10 partes de 1-[fenil(2-piridinil)metil]-1H-imidazole-5-carboxilato de metilo, 2,1 partes de 2-aminoetanol e 100 partes de água. Adicionaram-se 80 partes de metanol e continuou-se a agitação durante 1 semana à temperatura de refluxo. Adicionou-se água à mistura e extraiu-se o produto com diclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano e metanol (95:5 em volume) como eluente. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de uma mistura de 1,1'-oxibisetano e triclorometano. Separou-se o produto por filtração e secou-se a pressão reduzida a 60° C, obtendo-se 0,8 partes (7,2%) de N-(2-hidroxietil)-1-[fenil(2-piridinil)metil]-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 142,4° C (composto 13.77).

EXEMPLO 22

Adicionaram-se 6,5 partes de 1,1'-carbonilbis[1H-imidazole] a uma solução agitada e aquecida de 10,8 partes de ácido 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxílico em 94 partes de N,N-dimetilformamida. Após agitar durante 1 hora à temperatura ambiente, adicio-



naram-se 3,9 partes de 2-aminoetanol. Agitou-se a mistura reacional durante a noite à temperatura ambiente. Após evaporação, retomou-se o resíduo em água e extraiu-se o produto com tricloro metano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Solidificou-se o resíduo em 2,2'-oxibispropano. Separou-se por filtração o produto precipitado e cristalizou-se de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 8,4 partes (67,0%) de N-(2-hidroxietil)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 150,3° C (composto 2.43).

Segundo o mesmo procedimento referido no Exemplo 22 prepararam-se também:
1-[1-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-il]carbonil piperazina; pf. 157,5° C (composto 6.24);
mononitrato de N-metil-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 155,5° C (composto 2.03); e
N-(2-hidroxil-1,1-dimetiletil)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 159,4° C (composto 2.91).

EXEMPLO 23

Adicionaram-se 1,4 partes de anidrido de ácido acético a uma solução agitada de 4 partes de N-(2-hidroxietil)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida em 30 partes de piridina. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, evaporou-se a mistura. Retomou-se o resíduo com água e extraiu-se o produto com tricloro metano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 3,0 partes (67,5%) de acetato de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-il carbonilamino etanol (éster); pf. 155,9° C (composto 2.99).

EXEMPLO 24

Adicionaram-se 0,85 partes de iso-



cianatometano a uma mistura agitada de 4,3 partes de 1-[1-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-il]carbonil/piperazina e 225 partes de metilbenzeno. Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, separou-se por filtração o produto precipitado e purificou-se por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de tricloro metano e metanol (90:10 em volume). Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o eluente. Solidificou-se o resíduo em 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 2,7 partes (54,3%) de 4-[1-(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-4-il)-1H-imidazole-5-il]carbonil/N-metil-1-piperazinacarboxamida; pf. 115,9° C (composto 6.81).

EXEMPLO 25

Agitou-se durante 24 horas a 100° C uma solução de 8,4 partes de N-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida e 13 partes de 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-disulfureto-1,2,3,4-ditiadifosfetano em 40 partes de triamida hexametilfosfórica. Evaporou-se a fase da triamida hexametilfosfórica e agitou-se o resíduo numa mistura de água e 1,1'-oxibisetano. Lavou-se a fase orgânica separada com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente triclorometano. Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 1,6 partes (14,5%) de N-metil-1-(1,2,3,4)-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 174,1° C (composto 2.89).

EXEMPLO 26

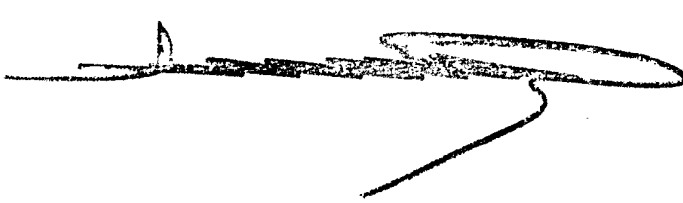
Adicionaram-se gota a gota 6,1 partes de anidrido de ácido trifluoroacético durante 30 minutos a uma suspensão agitada e arrefecida (5° C, banho de água/gelo) de 10,7 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-



-1H-imidazole-5-carboxamida, 6,5 partes de piridina e 120 partes de 1,4-dioxano. Deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente e agitou-se a mistura global durante a noite à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em água com gelo. Tratou-se a mistura global com uma solução a 50% de hidróxido de sódio e extraiu-se o produto com diclorometano. Lavou-se o extracto com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de triclorometano e metanol (99:1 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 2,2'-oxibispropano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 4,2 partes (41,7%) de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carbonitrilo; pf. 81,9 ° C (composto 2.26).

EXEMPLO 27

Adicionaram-se 9,6 partes de cloreto de tionilo a 7,9 partes de N-(2-hidroxi-1,1-dimietil)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida (reacção exotérmica). Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, deitou-se a mistura reaccional em 350 partes de 1,1'-oxibisetano. Evaporou-se a mistura global e retomou-se o resíduo em água, carbonato de sódio e triclorometano. Secou-se a fase orgânica separada, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica, usando em primeiro lugar uma mistura de triclorometano e metanol (95:5 em volume) e em seguida triclorometano, como eluentes. Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Purificou-se adicionalmente o resíduo por cromatografia de coluna (HPLC) em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de metilbenzeno, triclorometano e metanol (86:10:4 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo do éter do petróleo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 1,09 partes (14,7%) de 5-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oxazolil)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-1H-imidazole;



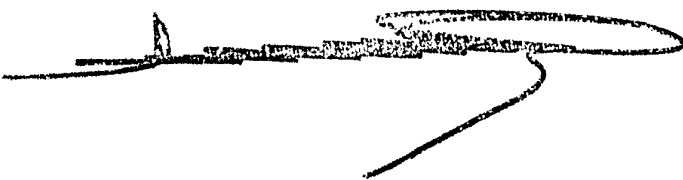
pf. 107,4º C (composto 2.95).

EXEMPLO 28

Agitou-se durante 30 minutos à temperatura de refluxo uma mistura de 5,08 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxaldeído, 2,1 partes de benzenodiamina e 20 partes de nitrobenzeno. Separou-se por destilação a pressão reduzida o nitrobenzeno restante e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano e metanol (95:5 em volume) como eluente. Recolheu-se a segunda fracção e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de acetonitrilo. Separou-se o produto por filtração, secou-se, obtendo-se 2,46 partes de 2-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-il]-1H-benzimidazole; pf. 228,5º C (composto 2.82).

EXEMPLO 29

Agitou-se durante a noite à temperatura de refluxo uma mistura de 5,0 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carbonitrilo, 1,5 partes de cloridrato de hidroxilamina, 1,16 partes de carbonato de sódio, 16 partes de etanol e 20 partes de água. Evaporou-se a mistura reaccional e retomou-se o resíduo em água. Extraíu-se o produto com triclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de triclorometano e etanol (95:5 em volume). Recolheram-se as fracções puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de 2-propanol. Separou-se o produto por filtração e secou-se, obtendo-se 0,44 partes (7,7%) de N'-hidroxi-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboximidamida; pf. 244,2º C (composto 2.76).



EXEMPLO 30

Agitou-se durante 16 horas a 125° C uma mistura de 7,5 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carbonitrilo, 2,6 partes de azida de sódio, 2,1 partes de cloreto de amônio, 0,1 partes de cloreto de lítio e 47 partes de N,N-dimetilformamida. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura global e evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em água alcalina e adicionou-se diclorometano. Após agitação, acidificou-se a fase aquosa separada com uma solução a 10% de ácido clorídrico até pH 4. Separou-se por filtração o produto precipitado e dissolveu-se em 750 partes de triclorometano. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Dissolveu-se o óleo em água alcalina. Filtrou-se a mistura global e acidificou-se o filtrado com uma solução de ácido clorídrico a 10% até pH 4. Filtrou-se o produto, lavou-se com água e secou-se a 110° C, obtendo-se 4,01 partes (45,4%) de 5-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2,2-dimetil-1-naftalenil)-1H-imidazole-2-il]-1H-tetrazole; pf. 155,7° C (composto 2.129).

EXEMPLO 31

Adicionou-se uma solução de 5,2 partes de tiocianato de potássio em 20 partes de água a uma mistura agitada de 12,3 partes de N-(1-ciano-2-oxoetil)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)formamida, 6 partes de ácido clorídrico concentrado. 20 partes de água e 32 partes de etanol e agitou-se a mistura e refluxou-se durante 3 horas. Deixou-se a mistura reacional arrefecer e separou-se por filtração o produto precipitado. Purificou-se algumas vezes por cromatografia de coluna em gel de sílica utilizando uma mistura de triclorometano e metanol (90:10 em volume) como eluente. Recolheram-se as frações puras e evaporou-se o eluente. Cristalizou-se o resíduo de uma mistura de metanol e água, tendo-se obtido 1,3 partes (9%) de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-mercapto-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 227,7° C (composto 2.69).

•
•
•

EXEMPLO 32

a) Trataram-se 12 partes do ácido 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxílico com 81 partes de cloreto de tionilo. Após agitação durante 1 hora à temperatura de refluxo, retirou-se por destilação o excesso de tionilo. Dissolveu-se o resíduo em 225 partes de tetrahidrofurano. Fez-se borbulhar amoníaco gasoso através da mistura durante 2 horas. Após a adição de 250 partes de água, separou-se por filtração o produto precipitado e secou-se, tendo-se obtido 10,7 partes (88,9%) de 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxamida; pf. 218-219° C (composto 1.73).

b) Dispersou-se uma mistura de 29 partes de 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxamida e 18,3 partes de piridina em 113 partes de 1,4-dioxano. Adicionaram-se gota a gota 17,6 partes de anidrido de ácido trifluoroacético à mistura previamente preparada. Após agitação durante 24 horas, evaporou-se a mistura reaccional. Dissolveu-se o resíduo em 1,1'-oxibisetano e extraiu-se com água. Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de uma mistura de 1,1'-oxibisetano e éter do petróleo. Separou-se o produto por filtração e secou-se, tendo-se obtido 12,5 partes (43,2%) de 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carbonitrilo; pf. 73-73,5° C (composto 1.15).

c) Agitou-se e refluxou-se durante 24 horas uma mistura de 2 partes de 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carbonitrilo, 18 partes de 1,2-etanodiamina e 1 partes de nitrato de prata. Deitou-se a mistura em água e extraiu-se o produto com diclorometano. Secou-se o extracto, filtrou-se e evaporou-se. Cristalizou-se o resíduo de 1,1'-oxibisetano. Separou-se o produto por filtração e secou-se, tendo-se obtido 1,8 partes (80,3%) de 2-(4,5-dihidro-1H-imidazole-2-il)-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole; pf. 155-156° C (composto 1.37).

EXEMPLO 34

•
•
•
Refluxou-se durante 5 horas uma mistura de 3 partes de 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-



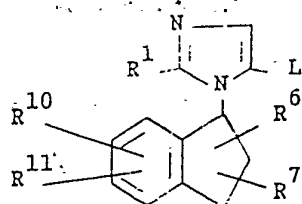
-1H-imidazole-5-carbonitrilo, 1,75 partes de monoclórídato de hidroxilamina, 1 parte de hidróxido de sódio e 16 partes de metanol. Deitou-se a mistura reaccional em água. Separou-se o produto precipitado por filtração e dispersou-se em 18 partes de tetrahydrofurano. Adicionaram-se gota a gota à mistura anterior 1,7 partes de anidrido de ácido trifluoroacético. Após adição completa, agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura ambiente. Vazou-se a mistura global na água. Separou-se o precipitado obtido por filtração e secou-se, tendo-se obtido 0,5 partes (11,1%) de 3-[1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazole; pf. 92-98° C (composto 1.35).

EXEMPLO 35

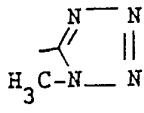
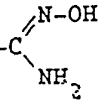
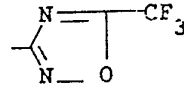
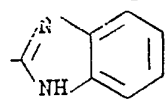
Adicionaram-se 5,1 partes de nitrato de 1,1-dimetiletilo a uma solução agitada e aquecida (70° C) de 10 partes de N-metil-4-amino-1-(5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxamida em 47 partes de N,N-dimetilformamida. Após agitação durante 30 minutos, deitou-se a mistura reaccional em água e extraiu-se o produto com 1,1'-oxibisetano. Lavou-se o extracto duas vezes com água, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Converteu-se o resíduo no sal nitrato em 2,2'-oxibispropano. Separou-se o sal por filtração e secou-se a pressão reduzida, tendo-se obtido o mononitrato de N-metil-1-(5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazole-5-carboxamida (composto 1.75).

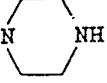
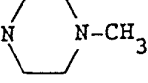
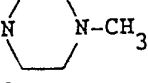
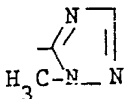
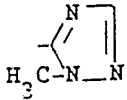
Todos os outros compostos referidos nas Tabelas 1 a 15 podem ser obtidos por processos análogos de preparação.

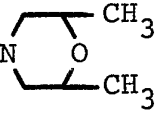
TABELA 1:



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
1.01	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₂ -CH ₂ CH) ₂	pf 118-122°C
1.02	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ OH	
1.03	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.04	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
1.05	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-SCH ₃	
1.06	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-SC ₂ H ₅	
1.07	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	pf 66-68°C
1.08	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	
1.09	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	
1.10	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
1.11	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	
1.12	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₅ -c	
1.13	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₄ H ₉ -n	pf 218-219°C pf 73-73,5°C
1.14	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	
1.15	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CN	
1.16	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH ₂	
1.17	H	2-CH ₃	H	H	H	-CN	
1.18	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
1.19	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	resina pf 96-96,5°C
1.20	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	
1.21	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₅ -c	
1.22	H	2-CH ₃	H	5-CH ₃	7-CH ₃	-CO-S-CH ₃	
1.23	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
1.24	H	2-(CH ₂) ₄ -2		H	H	-CO-NH-OCH ₃	pf 135-137°C
1.25	H	2-C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.26	H	2-CH ₃	2-C ₂ H ₅	H	H	-CO-NH ₂	
1.27	H	2-CH ₃	2-C ₂ H ₅	H	H	-CN	
1.28	H	2-CH ₃	2-C ₂ H ₅	H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.29	H	2-CH ₃	2-C ₂ H ₅	H	H	-CO-S-CH ₃	
1.30	H	2-CH ₃	2-C ₂ H ₅	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
1.31	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ / pf 133,0°C
1.32	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		pf >100°C (dec,)
1.33	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-NH-CH ₃	
1.34	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
1.35	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
1.36	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	pf 100-100,5°C
1.37	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		pf 155-156°C
1.38	SH	2-(CH ₂) ₃ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	pf 190,1°C
1.39	H	2-(CH ₂) ₃ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.40	SH	2-(CH ₂) ₄ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.41	H	2-(CH ₂) ₄ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.42	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-SO ₂ -CH ₃	
1.43	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₃)-CN	
1.44	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-COCH ₃	
1.45	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		

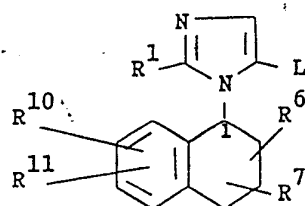
Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
1.46	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-COOCH ₃	
1.47	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
1.48	H	2-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
1.49	H	2-CH ₃	2-CH ₃	6-F	H	-CO-NH-CH ₃	
1.50	H	2-CH ₃	2-CH ₃	6-OCH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
1.51	H	2-CH ₃	2-CH ₃	6-Br	H	-CO-NH-CH ₃	
1.52	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	6-Br	H	-CO-NH-CH ₃	
1.53	H	2-CH ₃	2-CH ₃	5-F	H	-CO-NH-CH ₃	
1.54	H	2-CH ₃	2-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
1.55	H	2-(CH ₂) ₅ -2		H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.56	SH	2-(CH ₂) ₅ -2		H	H	-CO-NH-CH ₃	
1.57	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  NH	
1.58	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  NH	
1.59	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  N-CH ₃	
1.60	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  N-CH ₃	
1.61	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  O	
1.62	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  O	
1.63	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
1.64	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		

Comp. N°.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
1.65	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NCS	
1.66	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NCS	
1.67	H	3-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	pf 167,4°C
1.68	H	3-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 99,4°C
1.69	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	H ₂ O
1.70	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	pf 148-149°C
1.71	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	pf 155-157°C
1.72	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N $\sqrt{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$	pf 228-229°C
1.73	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	pf 218-219°C (±)
1.74	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	pf 138-145°C $[\alpha]_D^{25} = -54,7^\circ$ 0,25 H ₂ O
1.75	H	2-CH ₃	2-CH ₃	5-Cl	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 199,1°C
1.76	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	pf 81-83°C
1.77	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-C ₆ H ₅	pf 99-101°C
1.78	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-(CH ₂) ₃ Cl	pf
1.79	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ COOCH ₃	
1.80	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH(CH ₃)COOCH ₃ (R)	resina
1.81	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH(CH ₃)COOCH ₃ (S)	resina
1.82	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ PO(OC ₂ H ₅) ₂	pf 88,5 90°C
1.83	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ COOH	
1.84	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ Si(CH ₃) ₃	
1.85	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	COO-(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
1.86	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CONH ₂	óleo/pf 190-192°C [α] _D = -91,1°
1.87	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CONH ₂	(+)
1.88	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CONH-CH ₃	(+)
1.89	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CONH-CH ₃	
1.90	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CONH-CH ₃	1,2-cis; 2,3-cis
1.91	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CONH-CH ₃	1,2-cis; 2,3-trans
1.92	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CONH-CH ₃	1,2-trans; 2,3-cis
1.93	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CONH-CH ₃	1,2-trans; 2,3-trans
1.94	H	2-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	H	-CONH-CH ₃	1,2-trans; .HNO ₃ pf 109,0°C
1.95	H	2-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	H	-CONH-CH ₃	1/2H ₂ O, 1,2-cis pf 98,4°C
1.96	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CONH-NH ₂	pf 164-169°C
1.97	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CONHCH ₂ -C ₆ H ₅	pf 54-57°C
1.98	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CN	[α] _D = -59,1 ± 1,2 resina
1.99	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COOCH ₂ -CF ₃	óleo

Tabela 2:

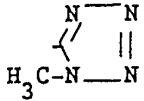
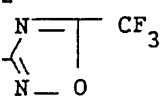
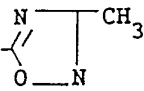
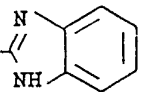


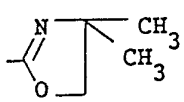
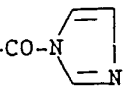
Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.01	H	H	H	6-Cl	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 177,7°C
2.02	H	H	H	7-F	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 164°C
2.03	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 155,5°C
2.04	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 195,2°C
2.05	H	H	H	H	H	-CO-N 	HNO ₃ /pf 148,3°C
2.06	H	H	H	H	H	-CO-N 	pf 118°C
2.07	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	HNO ₃ /pf 143,5°C
2.08	H	H	H	H	H	-CO-NH ₂	pf 207-208°C
2.09	H	H	H	H	H	-CO-N 	pf 200-201°C
2.10	H	H	H	H	H	-CO-N 	solido
2.11	H	H	H	H	H	-CN	pf 89-90°C
2.12	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₅ -c	pf' 166-167°C
2.13	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	pf 137-138°C
2.14	H	H	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	pf 112-113°C
2.15	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	pf 105-106°C
2.16	H	H	H	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	
2.17	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₄ H ₉ -n	

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.18	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₂ -C≡CH	HNO ₃ / pf 128°C
2.19	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ / pf 159°C
2.20	H	H	H	H	H	-CO-SCH ₃	
2.21	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -i	
2.22	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₅ H ₁₁ -n	
2.23	H	H	H	H	H	-CO-S-C ₂ H ₅	
2.24	H	H	H	H	H	-CO-NH-C ₆ H ₁₁ -c	pf 238,2°C
2.25	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	
2.26	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CN	
2.27	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	pf 81,9°C
2.28	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	pf 116,9°C
2.29	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₅ -c	pf 80,7°C
2.30	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-S-CH ₃	
2.31	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-S-C ₂ H ₅	
2.32	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	HCl 1/2H ₂ O pf 141,2°C
2.33	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	
2.34	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -C≡CH	
2.35	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ / pf 132,4°C
2.36	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
2.37	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
2.38	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	
2.39	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.40	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-S-CH ₃	pf 124,1°C pf 150,3°C
2.41	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
2.42	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ OH	
2.43	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ OH	
2.44	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₂ -CH ₂ OH) ₂	
2.45	H	H	H	H	H	-CO-N(CH ₂ -CH ₂ OH) ₂	
2.46	H	H	H	5-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	
2.47	H	H	H	5-CH ₃	7-CH ₃	-CO-S-CH ₃	
2.48	H	H	H	5-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-OCH ₃	
2.49	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CO-NH ₂	
2.50	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CN	pf 220- 227,7°C
2.51	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.52	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CO-S-CH ₃	
2.53	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
2.54	H	2-(CH ₂) ₅ -2	H	H	H	-CO-NH ₂	
2.55	H	2-(CH ₂) ₅ -2	H	H	H	-CN	
2.56	H	2-(CH ₂) ₅ -2	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.57	H	2-(CH ₂) ₅ -2	H	H	H	-CO-S-CH ₃	
2.58	H	2-(CH ₂) ₅ -2	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
2.59	SH	2-(CH ₂) ₅ -2	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
2.60	H	2-C ₂ H ₅	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.61	H	2-C ₃ H ₇ -n	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.62	H	2-C ₄ H ₉ -n	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.63	H	2-C ₅ H ₁₁ -n	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.64	H	2-C ₃ H ₇ -i	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.65	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	
2.66	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CN	
2.67	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.68	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-NH ₂	
2.69	SH	H	H	H	H	-CO-NH ₂	

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.70	H	H	H	H	H		
2.71	H	H	H	H	H	-C(NH ₂)=N-O-CH ₃	
2.72	H	H	H	H	H	-C(NH ₂)=N-OH	
2.73	H	H	H	H	H		
2.74	H	2-(CH ₂) ₃ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.75	H	3-(CH ₂) ₃ -4		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.76	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-C(NH ₂)=N-OH	pf 244,2°C
2.77	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
2.78	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	
2.79	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
2.80	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
2.81	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₅ H ₁₁ -n	
2.82	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		pf 228,5°C
2.83	H	2-(CH ₂) ₄ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.84	H	2-(CH ₂) ₄ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.85	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	HNO ₃ / pf 127,8°C
2.86	H	H	H	H	H	-CO-NH-NH ₂	pf 177,5-180°C
2.87	H	H	H	H	H	-CO-NH-NH-CO-CH ₃	pf 257,8°C
2.88	H	H	H	H	H	-CO-N 	HNO ₃ / pf 158,8°C

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.89	H	H	H	H	H	-CS-NH-CH ₃	pf 174,1°C
2.90	H	H	H	H	H	-CO-NH-OH	pf 122,1°C
2.91	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CO-NH-C-CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	pf 159,4°C
2.92	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	HCl 1/2H ₂ O pf 128,2°C
2.93	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	pf 121,0°C
2.94	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-OH	pf 133,7°C
2.95	H	H	H	H	H		pf 107,4°C
2.96	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		pf 122,4°C
2.97	H	3-(CH ₂) ₄ -4		H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ / pf 177,8°C
2.98	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₄ H ₉ -n	
2.99	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	CONH-(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	pf 155,9°C
2.100	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	
2.101	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ CN	
2.102	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ OCOCH ₃	pf 78°C
2.103	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	
2.104	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-NH-CH ₃	
2.105	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-C ₆ H ₅	
2.106	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ -CF ₃	
2.107	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-(3-NO ₂ -C ₆ H ₄)	
2.108	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-(4-Cl-C ₆ H ₄)	

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.109	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{-COO-CH-CH}_2\text{CN} \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	
2.110	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	COO(2,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂)	
2.111	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH(COOCH ₃) ₂	
2.112	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	HCl
2.113	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	HNO ₃
2.114	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-C ₆ H ₅	
2.115	H	H	H	H	H	-COO-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2HNO ₃ /pf 133-136°C
2.116	H	H	H	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	pf 125,7°C
2.117	H	H	H	H	H	-COO-N=C 	HNO ₃ /pf 159,2°C
2.118	H	H	H	H	H	-COO-CH ₂ -CN	pf 109,6°C
2.119	H	H	H	H	H	-COO-C ₆ H ₅	HNO ₃ /pf 153,6°C
2.120	H	H	H	H	H	-COO-CH ₂ -S-CH ₃	pf 99,4°C
2.121	H	H	H	H	H	-COO-CH ₂ COOCH ₃	HCl/pf 189,5°C
2.122	H	H	H	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ OCOCH ₃	pf 77,2°C
2.123	H	H	H	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ NHCOCH ₃	
2.124	H	H	H	H	H	-COO-CH(CH ₃)- CO-OCH ₃	HCl/ pf 151,5°C
2.125	H	H	H	H	H	-COO-CH ₂ -CO-CH ₃	HCl/ pf 130,2°C
2.126	H	H	H	H	H	-COO-(CH ₂) ₂ -OH	pf 104,3°C
2.127	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-CH ₂ -CH ₂ OH	pf 108,1°C
2.128	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -i	
2.129	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ // \quad \\ \text{H}-\text{N}-\text{N} \end{array}$	pf 155,7°C
2.130	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	(+)
2.131	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	(-)

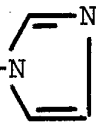
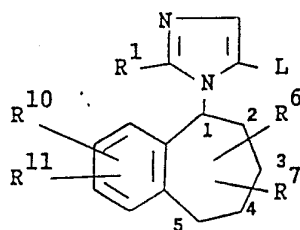
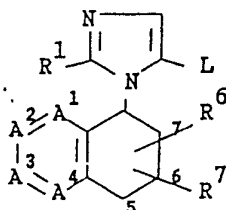
Comp Nº	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
2.132	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	(+)
2.133	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	(-)
2.134	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.135	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	1,2-cis;2,3-cis
2.136	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	1,2-cis;2,3-trans
2.137	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	1,2-trans;2,3-cis
2.138	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	1,2-trans; 2,3-trans
2.139	H	2-(CH ₂) ₃ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.140	H	2-(CH ₂) ₄ -3		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.141	H	2-(CH ₂) ₂ -4		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.142	H	2-(CH ₂) ₃ -4		H	H	-CO-NH-CH ₃	
2.143	H	2-(CH ₂) ₂ -4		H	H	-CO-N 	pf 219,6º C

Tabela 3 :



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
3.01	H	H	H	H	H	-CO-NH ₂	
3.02	H	H	H	H	H	-CN	
3.03	SH	H	H	H	H	-CN	
3.04	H	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
3.05	H	H	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
3.06	H	H	H	H	H	-CO-S-CH ₃	
3.07	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	
3.08	SH	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	
3.09	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
3.10	SH	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	

Tabela 4:

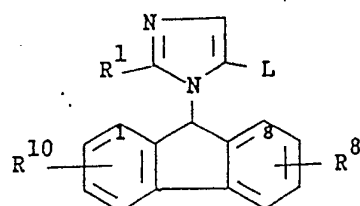


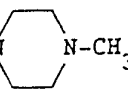
Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	L	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Dados Físicos
4.01	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-CH=N	
4.02	SH	H	H	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-CH=N	
4.03	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-CH=N	
4.04	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-CH=N	
4.05	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	CH=CH-CH=N	
4.06	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	CH=CH-CH=N	
4.07	H	H	H	-CN	CH=CH-CH=N	
4.08	SH	H	H	-CN	CH=CH-CH=N	
4.09	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	CH=CH-CH=N	
4.10	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	CH=CH-CH=N	
4.11	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-N=CH	
4.12	SH	H	H	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-N=CH	
4.13	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-N=CH	
4.14	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	CH=CH-N=CH	
4.15	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	CH=CH-N=CH	
4.16	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	CH=CH-N=CH	
4.17	H	H	H	-CN	CH=CH-N=CH	
4.18	SH	H	H	-CN	CH=CH-N=CH	
4.19	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	CH=CH-N=CH	
4.20	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	CH=CH-N=CH	
4.21	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	CH=N-CH=CH	
4.22	SH	H	H	-CO-NH-CH ₃	CH=N-CH=CH	
4.23	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	CH=N-CH=CH	
4.24	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	CH=N-CH=CH	



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	L	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	Dados Físicos
4.25	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	CH=N-CH=CH	
4.26	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	CH=N-CH=CH	
4.27	H	H	H	-CN	CH=N-CH=CH	
4.28	SH	H	H	-CN	CH=N-CH=CH	
4.29	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	CH=N-CH=CH	
4.30	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	CH=N-CH=CH	
4.31	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	N=CH-CH=CH	
4.32	SH	H	H	-CO-NH-CH ₃	N=CH-CH=CH	
4.33	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	N=CH-CH=CH	
4.34	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	N=CH-CH=CH	
4.35	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	N=CH-CH=CH	
4.36	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CO-NH ₂	N=CH-CH=CH	
4.37	H	H	H	-CN	N=CH-CH=CH	
4.38	SH	H	H	-CN	N=CH-CH=CH	
4.39	H	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	N=CH-CH=CH	
4.40	SH	7-CH ₃	7-CH ₃	-CN	N=CH-CH=CH	

Tabela 5:

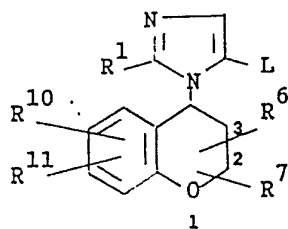


Comp.No.	R ¹	R ¹⁰	R ⁸	L	Dados Físicos
5.01	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	pf 198°C
5.02	SH	H	H	-CO-NH-CH ₃	
5.03	H	H	H	-CO-NH ₂	pf 201,1°C
5.04	SH	H	H	-CO-NH ₂	
5.05	H	H	H	-CN	
5.06	SH	H	H	-CN	
5.07	H	H	H	-CO-SCH ₃	
5.08	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
5.09	H	1-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
5.10	H	1-CH ₃	8-CH ₃	-CO-NH-CH ₃	
5.11	H	H	H	-CO-N 	pf 163,4°C
5.12	H	H	H	-CO-N 	pf 159,0°C
5.13	H	H	H	-CO-NH-CH ₂ C≡CH	pf 174,6°C
5.14	H	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH ₃	pf 148,3°C
5.15	H	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	pf 140,4°C
5.16	H	H	H	-CO-N  N-CH ₃	pf 200,6°C
5.17	H	H	H	-CO-NH-CH(CH ₃) ₂	pf 176,3°C
5.18	H	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	pf 72,6°C
5.19	H	H	H	-CO-NH-C ₆ H ₁₁ -c	pf 174,1°C
5.20	H	H	H	-CO-N  O	pf 177,4°C

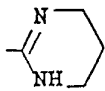


Comp.No.	R ¹	R ⁶	R ⁸	L	Dados Físicos
5.21	H	H	H	-CO-N  S	pf 201,0°C
5.22	H	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	
5.23	H	H	H	-CO-N  NH	pf 158,3°C
5.24	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₅ -c	HCl/ pf 237,6°C
5.25	H	H	H	-CO-N  N-CO-CH ₃	HNO ₃ pf 187,8°C
5.26	H	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	pf 150,1°C
5.27	H	H	H	-COO-N= 	pf 146,8°C

Tabela 6:



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
6.01	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	pf 132°C
6.02	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	pf 188°C
6.03	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -i	pf 153°C
6.04	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	pf 191°C
6.05	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	pf 115°C
6.06	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N 	pf 128°C
6.07	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	pf 188°C
6.08	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-S-CH ₃	pf 120°C
6.09	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	pf 178°C
6.10	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH ₂	pf 156°C
6.11	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ OH	pf 178°C
6.12	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-NH ₂	pf 168,2°C
6.13	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CN	
6.14	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-C ₄ H ₉ -n	
6.15	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH ₂	
6.16	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-NH-CH ₃	
6.17	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	
6.18	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
6.41	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H		
6.42	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH ₂	trans
6.43	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH ₂	cis
6.44	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	trans/HNO ₃ pf 176,2°C
6.45	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	cis
6.46	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	trans
6.47	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-C ₂ H ₅	cis
6.48	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	trans
6.49	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	cis
6.50	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	trans
6.51	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	cis
6.52	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	trans
6.53	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	cis
6.54	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	trans
6.55	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	cis
6.56	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	trans
6.57	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-N 	cis
6.58	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-NH ₂	trans
6.59	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-NH ₂	cis
6.60	H	2-CH ₃	H	H	H	-CN	trans
6.61	H	2-CH ₃	H	H	H	-CN	cis
6.62	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-NH-CH ₃	trans

Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
6.63	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-NH-CH ₃	cis
6.64	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-OH	trans
6.65	H	2-CH ₃	H	H	H	-CO-NH-OH	cis
6.66	H	H	H	8-Cl	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 183,1°C
6.67	H	2-(CH ₂) ₄ -2	6-Br	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 176,2°C
6.68	H	2-(CH ₂) ₄ -2	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 157,2°C
6.69	H	H	H	6-Cl	H	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 181,6°C
6.70	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N(CH ₃)-OCH ₃	pf 104,7°C
6.71	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NHOCH ₃	pf 214,1°C
6.72	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₂ -OH	pf 163,3°C
6.73	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	pf 86,3°C
6.74	H	2-C ₂ H ₅	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	cis/pf 205,6°C
6.75	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-(CH ₂) ₂ OCH ₃	pf 141,2°C
6.76	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₃	(A+B)/HNO ₃ pf 157,3°C
6.77	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  N-CH ₃	pf 119,7°C
6.78	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -COOCH ₃	
6.79	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ - O-CO-CH ₃	pf 106,4°C
6.80	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-CO-N  N-CO-CH ₃	pf 176,2°C
6.81	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	CO-N  N-CO-NH-CH ₃	pf 115,9°C
6.82	H	2-CH ₃	H	6-F	H	-CO-NH-CH ₃	trans/HNO ₃ pf 185,2°C
6.83	H	2-CH ₃	H	6-F	H	-CO-NH-CH ₃	cis/pf 208,2°C
6.84	H	2-CH ₃	H	H	H	-COO-N=C(CH ₃)	
6.85	H	2-CH ₃	H	H	H	COO-CH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃	

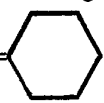
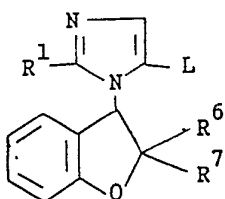
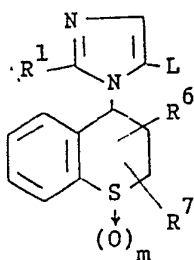
Comp Nº	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	L	Dados Físicos
6.86	H	2-CH ₃	H	H	H	COO-CH ₂ -COOCH ₃	
6.87	H	2-CH ₃	H	H	H	COO-(CH ₂) ₃ -Cl	
6.88	H	2-CH ₃	H	H	H	COO-CH ₂ COOH	
6.89	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-N=C(CH ₃) ₂	HNO ₃ /pf 146,9°C
6.90	H	2-CH ₃	2-CH ₃	H	H	-COO-N= 	HNO ₃ /pf 144,5°C
6.91	SH	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	
6.92	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	
6.93	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-cis; 3,4-trans .HNO ₃ /pf 189,5°C
6.94	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-cis; 3,4-cis
6.95	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-trans; 3,4-cis
6.96	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-trans 3,4-trans
6.97	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-cis 3,4-trans(+)
6.98	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-cis 3,4-trans(-)
6.99	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-cis; 3,4-cis(+)
6.100	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-cis; 3,4-cis(-)
6.101	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-trans 3,4-cis(+)
6.102	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-trans 3,4-cis(-)
6.103	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-trans 3,4-trans(+)
6.104	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	CONH-CH ₃	2,3-trans 3,4-trans(-)
6.105	H	2-C ₃ H ₇ -i	H	H	H	CONH-CH ₃	trans/HNO ₃ /1/2 H ₂ O mp. 156.3°C
6.106	H	2-C ₄ H ₉ -t	H	H	H	CONH-CH ₃	trans/HNO ₃ /H ₂ O mp. 156.3°C

Tabela 7:



Comp. No.	R ¹	R ⁶	R ⁷	L	Dados Físicos
7.1	SH	H	H	CO-NH-CH ₃	.HNO ₃ /pf 190,8°C (+) (-) (-) trans cis
7.2	H	H	H	CO-NH-CH ₃	
7.3	SH	CH ₃	CH ₃	CO-NH-CH ₃	
7.4	H	CH ₃	CH ₃	CO-NH-CH ₃	
7.5	H	CH ₃	CH ₃	CO-NH-CH ₃	
7.6	H	CH ₃	CH ₃	CO-NH-CH ₃	
7.7	H	CH ₃	H	CO-NH-CH ₃	
7.8	H	CH ₃	H	CO-NH-CH ₃	
7.9	H	CH ₃	H	CO-NH-CH ₃	
7.10	H	CH ₃	CH ₃	CN	
7.11	H	CH ₃	CH ₃	CO-NH ₂	
7.12	H	H	H	CO-NH-OCH ₃	
7.13	H	H	H	CO-S-CH ₃	
7.14	H	H	H	CO-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	
7.15	H	H	H	CO-N(CH ₃) ₂	

Tabela 8:

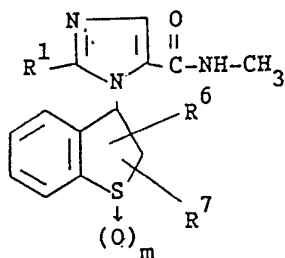


comp. No.	R ¹	m	R ⁶	R ⁷	L	Dados Físicos
8.01	H	0	H	H	CONHCH ₃	HCl 1/2 H ₂ O pf 176,3°C
8.02	SH	0	H	H	CONHCH ₃	pf 163,3°C
8.03	H	0	3-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.04	SH	0	3-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.05	H	0	H	H	CN	HNO ₃ / pf 136,5°C
8.06	H	0	H	H	CONH ₂	
8.07	H	1	H	H	CONHCH ₃	
8.08	SH	1	H	H	CONHCH ₃	
8.09	H	1	3-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.10	SH	1	3-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.11	H	2	H	H	CONHCH ₃	
8.12	SH	2	H	H	CONHCH ₃	
8.13	H	2	3-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.14	SH	2	3-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.15	H	0	2-CH ₃	H	CONHCH ₃	
8.16	H	0	2-CH ₃	H	CONHCH ₃	cis
8.17	H	0	2-CH ₃	H	CONHCH ₃	trans
8.18	H	0	2-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	
8.19	H	0	2-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	2,3-cis/3,4-trans
8.20	H	0	2-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	2,3-cis/3,4-cis
8.21	H	0	2-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	2,3-trans/3,4-cis
8.22	H	0	2-CH ₃	3-CH ₃	CONHCH ₃	2,3-trans/3,4-trans



comp. No.	R ¹	m	R ⁶	R ⁷	L	Dados Físicos
8.23	H	1	2-CH ₃	H	CONHCH ₃	cis trans
8.24	H	2	2-CH ₃	H	CONHCH ₃	
8.25	H	0	2-C ₂ H ₅	H	CONHCH ₃	
8.26	H	0	2-C ₂ H ₅	H	CONHCH ₃	
8.27	H	0	2-C ₂ H ₅	H	CONHCH ₃	

Tabela 9 :

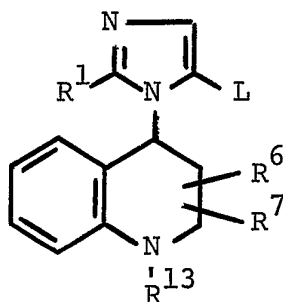


comp. No.	R^1	m	R^6	R^7	Dados Físicos
9.01	H	0	H	H	
9.02	SH	0	H	H	
9.03	H	0	2-CH ₃	2-CH ₃	
9.04	SH	0	2-CH ₃	2-CH ₃	
9.05	H	1	H	H	
9.06	SH	1	H	H	
9.07	H	1	2-CH ₃	2-CH ₃	
9.08	SH	1	2-CH ₃	2-CH ₃	
9.09	H	2	H	H	
9.10	SH	2	H	H	
9.11	H	2	2-CH ₃	2-CH ₃	
9.12	SH	2	2-CH ₃	2-CH ₃	
9.13	H	0	2-CH ₃	2-CH ₃	(+)
9.14	H	0	2-CH ₃	2-CH ₃	(-)
9.15	H	0	2-C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	
9.16	H	0	2-C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	(+)
9.17	H	0	2-C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	(-)
9.18	H	0	2-CH ₃	H	
9.20	H	0	2-CH ₃	H	cis
9.21	H	0	2-CH ₃	H	trans
9.22	H	0	2-C ₂ H ₅	H	



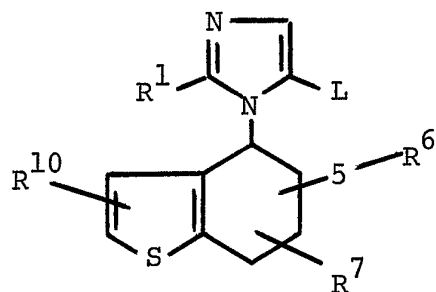
comp. No.	R ¹	m	R ⁶	R ⁷	Dados Físicos
9.23	H	0	2-C ₂ H ₅	H	cis
9.24	H	0	2-C ₂ H ₅	H	trans
9.25	H	1	2-CH ₃	H	
9.26	H	1	2-C ₂ H ₅	H	
9.27	H	1	2-C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	
9.28	H	2	2-CH ₃	H	
9.29	H	2	2-C ₂ H ₅	H	
9.30	H	2	2-C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	
9.31	H	2	2-CH ₃	H	cis
9.32	H	2	2-CH ₃	H	trans
9.33	H	2	2-C ₂ H ₅	H	cis
9.35	H	2	2-C ₂ H ₅	H	trans

TABELA 10:



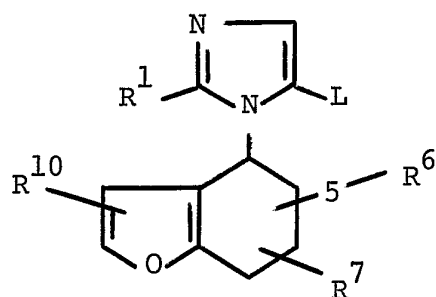
Comp. Nº.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹³	L
10.01	H	H	H	CH ₃	CO-NH-CH ₃
10.02	SH	H	H	CH ₃	CO-NH-CH ₃
10.03	H	H	H	C ₂ H ₅	CO-NH-CH ₃
10.04	SH	H	H	C ₂ H ₅	CO-NH-CH ₃
10.05	H	H	H	CO-CH ₃	CO-NH-CH ₃
10.06	H	3-CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	CO-NH-CH ₃
10.07	H	3-CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	CN
10.08	SH	3-CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	CO-NH ₂

TABELA 11:



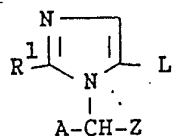
Comp. Nº.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	L	Dados Físicos
11.01	H	H	H	H	-CO-NH ₂	mp. 125.2°C
11.02	H	H	H	H	-CN	
11.03	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
11.04	H	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
11.05	H	H	H	H	-CO-SCH ₃	
11.06	H	5-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
11.07	H	5-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-SCH ₃	
11.08	H	5-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-NH-OCH ₃	
11.09	H	6-CH ₃	6-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
11.10	SH	6-CH ₃	6-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
11.11	SH	H	H	H	-CO-NH ₂	

TABELA 12:



Comp. Nº.	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	L	Dados Físicos
12.01	H	H	H	H	-CO-NH ₂	
12.02	H	H	H	H	-CN	
12.03	H	H	H	H	-CO-NH-CH ₃	
12.04	H	H	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
12.05	H	H	H	H	-CO-SCH ₃	
12.06	H	5-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
12.07	H	5-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-SCH ₃	
12.08	H	5-CH ₃	5-CH ₃	H	-CO-NH-OCH ₃	
12.09	H	6-CH ₃	6-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
12.10	SH	6-CH ₃	6-CH ₃	H	-CO-NH-CH ₃	
12.11	SH	H	H	H	-CO-NH ₂	

Tabela 13 :



Comp. No.	R ¹	A	Z	L	Dados Físicos
13.01	H	C ₃ H ₇ -n	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	pf 138°C
13.02	H	C ₃ H ₇ -n	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH ₂	
13.03	H	C ₃ H ₇ -n	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-SCH ₃	
13.04	H	C ₃ H ₇ -n	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-OCH ₃	
13.05	H	C ₃ H ₇ -n	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
13.06	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	
13.07	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH ₂	
13.08	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-C ₂ H ₅	
13.09	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-CO-S-CH ₃	
13.10	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-CN	
13.11	H	C ₃ H ₇ -n	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 181,3°C
13.12	H	C ₃ H ₇ -n	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	
13.13	H	C ₃ H ₇ -n	C ₆ H ₅	-CO-S-CH ₃	
13.14	H	C ₃ H ₇ -n	C ₆ H ₅	-CO-NH-OCH ₃	
13.15	H	C ₃ H ₇ -n	C ₆ H ₅	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
13.16	H	benzyl	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 202,2°C
13.17	H	benzyl	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	
13.18	H	benzyl	C ₆ H ₅	-CO-NH-C ₂ H ₅	
13.19	H	benzyl	C ₆ H ₅	-CO-SCH ₃	
13.20	H	benzyl	C ₆ H ₅	-CN	
13.21	H	C ₃ H ₇ -n	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	
13.22	H	C ₃ H ₇ -n	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH ₂	
13.23	H	C ₃ H ₇ -n	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-SCH ₃	
13.24	H	C ₃ H ₇ -n	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH-OCH ₃	
13.25	H	C ₃ H ₇ -n	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
13.26	H	2-piridinile	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	HCl/ pf 234,5°C

Comp. No.	R ¹	A	Z	L	Dados Físicos
13.27	H	2-piridinilo	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	pf 154°C
13.28	H	2-piridinilo	C ₆ H ₅	-CO-N(CH ₃) ₂	
13.29	H	2-piridinilo	C ₆ H ₅	-CO-SCH ₃	
13.30	H	2-piridinilo	C ₆ H ₅	-CN	
13.31	H	C ₃ H ₇ -i	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	
13.32	H	C ₃ H ₇ -i	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH ₂	
13.33	H	C ₃ H ₇ -i	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-SCH ₃	
13.34	H	C ₃ H ₇ -i	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-OCH ₃	
13.35	H	C ₃ H ₇ -i	3-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
13.36	H	C ₃ H ₇ -i	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	
13.37	H	C ₃ H ₇ -i	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	HNO ₃ / pf 138°C
13.38	H	C ₃ H ₇ -i	C ₆ H ₅	-CO-NH-C ₂ H ₅	
13.39	H	C ₃ H ₇ -i	C ₆ H ₅	-CO-S-CH ₃	
13.40	H	C ₃ H ₇ -i	C ₆ H ₅	-CN	
13.41	H	ciclohexilo	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	
13.42	H	ciclohexilo	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	
13.43	H	ciclohexilo	C ₆ H ₅	-CO-S-CH ₃	
13.44	H	ciclohexilo	C ₆ H ₅	-CO-NH-OCH ₃	
13.45	H	ciclohexilo	C ₆ H ₅	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
13.46	H	C ₃ H ₇ -n	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ /pf 135°C
13.47	H	C ₃ H ₇ -n	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH ₂	
13.48	H	C ₃ H ₇ -n	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH-C ₂ H ₅	
13.49	H	C ₃ H ₇ -n	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-S-CH ₃	
13.50	H	C ₃ H ₇ -n	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-CN	
13.51	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ / pf 185°C
13.52	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	
13.53	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-SCH ₃	
13.54	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH-OCH ₃	
13.55	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
13.56	H	CH(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	

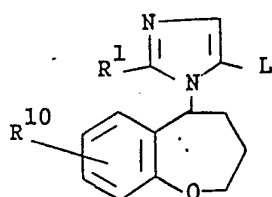
Comp. No.	R ¹	A	Z	L	Dados Físicos
13.57	H	-CH(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	
13.58	H	-CH(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-NH-C ₂ H ₅	
13.59	H	-CH(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CO-SCH ₃	
13.60	H	-CH(OC ₂ H ₅)-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CN	
13.61	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	1/2 H ₂ O pf 85-88°C
13.62	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH-NH ₂	pf 134-135,5°C
13.63	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-N(CH ₃) ₂	pf 122-123°C
13.64	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	pf 136,5-137°C
13.65	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CN	pf 97-99°C
13.66	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-N 	HCl/pf 240-242°C
13.67	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	(+)/pf 115,9°C [α] _D =+84,6° *
13.68	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	(-)/pf 123,8°C [α] _D =-80,4° *
13.69	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CN	(+)/pf 129,3°C [α] _D =+40,6° *
13.70	SH	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	+H ₂ O/pf 245,3°C [α] _D =+84,7° *
13.71	SH	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	-H ₂ O/pf 244,8°C [α] _D =-85,8° *
13.72	SH	H	C ₆ H ₅	-CO-NH ₂	pf 255,3-262,2°C
13.73	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-N 	pf 160,5°C
13.74	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-N 	(+)-R pf 184,0°C [α] _D =+67,3° *
13.75	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-N 	(+)-R pf 126,4°C
13.76	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-CO-N 	pf 109,8°C

Comp. No.	R ¹	A	Z	L	Dados Físicos
13.77	H	2-piridinilo	C ₆ H ₅	-CO-NH-(CH ₂) ₂ OH	pf 142,4°C
13.78	H	1-naftalenilo	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	pf 221,7°C
13.79	H	C ₃ H ₇ -n	4-F-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	HNO ₃ / pf 178,5°C
13.80	H	1-piridinilo	C ₆ H ₅	-CO-NH-CH ₃	2 HCl/pf 216,6°C
13.81	H	C ₃ H ₇ -n	3-F-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	óleo
13.82	H	C ₃ H ₇ -n	2-Br-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	pf 151,5°C
13.83	H	C ₃ H ₇ -n	4-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	HCl/pf 111,9°C
13.84	H	C ₃ H ₇ -n	3-Br-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	óleo
13.85	H	C ₃ H ₇ -n	4-Br-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	pf 130,1°C
13.86	H	C ₃ H ₇ -i	2-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	pf 181,5°C
13.87	H	C ₃ H ₇ -n	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	-CN	
13.88	H	2-piridinilo	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-CO-NH-CH ₃	pf 206,5°C
13.89	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-COO-N=C(CH ₃) ₂	
13.90	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	COO-CH ₂ Si(CH ₃) ₃	
13.91	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-COO-CH ₂ -PO (OC ₂ H ₅) ₂	
13.92	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-COO-CH ₂ -PO ₃ H ₂	
13.93	H	C ₃ H ₇ -n	2-Cl-C ₆ H ₄	-COO-(CH ₂) ₃ -Cl	
13.94	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-COO-(CH ₂) ₂ -Cl	HCl/ 1/2H ₂ O pf 83,5-85°C
13.95	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-COO-CH ₂ -C ₃ H ₅ -c	HCl/ pf 148,5-151°C
13.96	H	CH ₃	C ₆ H ₅	COO-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	HCl/pf 121-125°C
13.97	H	CH ₃	C ₆ H ₅	COO-(CH ₂) ₂ -N 	pe 195-205°C (0.4 mmHg)
13.98	H	CH ₃	C ₆ H ₅	-COO-CH ₂ -COCH ₃	(R)-(+)/HCl pf 149,7°C [α] = +42,0°
13.99	H	2-piridinilo	2-piridinilo	-CO-NH-CH ₃	
13.100	H	2-piridinilo	2,6-dimetilfenilo	CO-NH-CH ₃	
13.101	H	C ₂ H ₅	2-Cl-C ₆ H ₄	-CO-NH-CH	pf 214,4°C

* = c = 1% em metanol

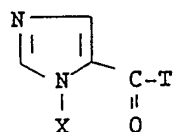
** = c = 0.1% em etanol

Tabela 14:



Comp. No.	R ¹	R ¹⁰	L	Dados Físicos
14.1	H	H	-CO-NH-CH ₃	
14.2	H	H	-CO-NH-OCH ₃	
14.3	H	H	-CO-SCH ₃	
14.4	H	H	-CO-NH-C ₃ H ₇ -n	
14.5	H	H	-CO-N(CH ₃) ₂	
14.6	H	6-CH ₃	-CO-NHCH ₃	
14.7	SH	6-CH ₃	-CO-NHCH ₃	

Tabela 15:



Comp. No.	X	T	Dados Físicos
15.1	2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenilo	Cl	
15.2	2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenilo	Br	
15.3	2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo	Cl	
15.4	2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1-benzopiran-4-ilo	Cl	
15.5	2,3-dihidro-2,3-dimetil-4H-1-benzopiran-4-ilo	Cl	
15.6	2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-3-ilo	Cl	
15.7	1-(2-piridinil)butilo	Cl	
15.8	1-(2-metoxifenil)butilo	Cl	
15.9	1-(2-clorofenil)butilo	Cl	

C. Exemplos de Composições

EXEMPLO 36

Exemplos de Composições para Compostos Sólidos da Fórmula (I)

(percentagens em peso)

a) <u>Pós molháveis</u>	a)	b)	c)
composto de fórmula (I)	20%	50%	0.5%
lignossulfonato de sódio	5%	5%	5%
laurilsulfato de sódio	3%	-	-
diisobutilnaftalenossulfonato de sódio	-	6%	6%
éter octilfenol polietileno glicol (7-8 moles de óxido de etileno	-	2%	2%
ácido silício altamente disperso	5%	27%	27%
caulino	67%	10%	-
cloreto de sódio	-	-	59.5%

Misturou-se bem o ingrediente activo com os adjuvantes e a mistura foi muito bem moída num moinho adequado, obtendo-se pós molháveis que podiam ser diluidos em água para darem origem a suspensões da concentração desejada.

b) <u>Concentrado emulsionável</u>	a)	b)
composto da fórmula (I)	10%	1%
éter octilfenol polietileno glicol (4-5 moles de óxido de etileno	3%	3%
dodecilbenzenossulfonato de cálcio	3%	3%
éter de óleo de castor (36 moles de óxido de etileno	4%	4%
ciclohexanona	30%	10%
mistura de dimetilbenzeno	50%	79%

Podiam-se obter emulsões de qualquer concentração pretendida a partir deste concentrado por diluição com água.

c) Pós finos

	a)	b)
composto de fórmula (I)	0.1%	1%
talco	99.9%	-
caulino	-	99%

Obtiveram-se pós finos utilizáveis misturando o ingrediente activo com os veículos, e moendo a mistura num moinho adequado.

d) Granulado para extrusão

	a)	b)
composto de fórmula (I)	10%	1%
lignossulfato de sódio	2%	2%
carboximetilcelulose	1%	1%
caulino	87%	96%

Misturou-se o ingrediente activo e moeu-se com os adjuvantes, e a mistura foi posteriormente humedecida com água. A mistura foi extrudida e seca numa corrente de ar

e) Granulado revestido

composto de fórmula (I)	3%
politileno glicol (p. 200)	2%
caulino	95%

Aplicou-se uniformemente o ingrediente activo finamente moído, num misturador, ao calino humedecido com polietileno glicol. Obtiveram-se desta maneira granulados revestidos sem pó solto.

f) Concentrado para suspensões

	a)	b)
composto de fórmula (I)	40%	5%
etileno glicol	10%	10%
éter nonifenol politileno glicol (15 moles de óxido de etileno)	6%	1%
lignossulfato de sódio	10%	5%
carboximetilcelulose	1%	1%
solução aquosa a 37% de formaldeído	0.2%	0.2%



óleo de silicone na forma de uma emulsão aquosa a 75%	0.8%	0.8%
água	32%	77%

Misturou-se intimamente o ingrediente activo finamente moído com os adjuvantes, obtendo-se um concentrado para suspensões a partir do qual se podiam obter qualquer suspensão de concentração desejada por diluição com água.

g) Solução salina

composto de fórmula (I)	5%
isopropilamina	1%
éter octilfenil polietileno glicol (78 moles de óxido de etileno)	3%
água	91%

EXEMPLO 37

Exemplos de Composições para Ingredientes Activos Líquidos de Fórmula (I)

(ao longo do exemplo, as percentagens são em peso)

a) <u>Concentrados emulsionáveis</u>	a)	b)	c)
composto de fórmula (I)	20%	40%	50%
dodecilbenzenossulfonato de cálcio	5%	8%	5.8%
éter de óleo de castor polietileno glicol (36 moles de óxido de etileno)	5%	-	-
éter tributilfenol polietileno glicol (30 moles de óxido de etileno)	-	12%	4.2%
ciclohexanona	-	15%	20%
mistura de dimetilbenzeno	70%	25%	20%

Podiam-se obter emulsões de qualquer concentração desejada a partir desse concentrado por diluição com água.



b) <u>Soluções</u>	a)	b)	c)	d)
composto de fórmula (I)	a) 80%	10%	5%	95%
éter etileno glicol mono-etílico	20%	-	-	-
polietileno glicol (MG 400)	-	70%	-	-
N-metil-2-pirrolidona	-	20%	-	-
óleo de coco epoxidado	-	-	1%	5%
destilado de petróleo gama de ebulição 160-190°C	-	-	94%	-

Estas soluções eram adequadas para aplicação na forma de microgotas.

c) <u>Granulados</u>	a)	b)
composto de fórmula (I)	5%	10%
caulino	94%	-
ácido silícico altamente disperso	1%	-
atapulгите	-	90%

Dissolveu-se o ingrediente activo em cloreto de metileno, pulverizou-se a solução no veículo, e posteriormente evaporou-se o solvente a pressão reduzida.

d) <u>Pós finos</u>	a)	b)
composto de fórmula (I)	2%	5%
ácido silícico altamente disperso	1%	5%
talco	97%	-
caulino	-	90%

D. Exemplos Biológicos

EXEMPLO 38

Acção Herbicida de Pré-emergência

Tratou-se a superfície do solo de uma estufa, imediatamente após se terem semeado as plantas de en

saio em pratos de sementeira, com uma dispersão aquosa dos compostos de ensaio, obtida de um concentrado emulsionável a 25% ou de um pó molhável a 25% com compostos de ensaio, que, tendo em conta a sua solubilidade insuficiente, não podiam ser formulados como concentrados emulsionáveis. Utilizaram-se duas séries diferentes de concentrações, correspondentes a 1 a 0,5 kg do composto de ensaio por hectare, respectivamente. Mantiveram-se os pratos de sementeira na estufa a 22 25º C e 50 70% de humidade relativa. Avaliaram-se os resultados do ensaio passadas 3 semanas de acordo com a seguinte escala:

- 1 = plantas que não germinaram ou que murcharam totalmente
2-3 = acção muito forte
4-6 = acção média
7-8 = acção ligeira
9 = sem acção

Resultados: Ensaio de pré-emergência

dosagem: 4 kg de ingrediente activo por hectare

Planta ensaiada composto ensaiado	digi- taria	poa	bro- mus	seta- ria	echino- chloa	evena- fatua	cyno- don
2.01	1	1	1	3	1	2	2
2.02	1	1	1	1	1	2	1
2.03	1	1	1	1	1	1	1
2.04	1	1	1	1	1	1	1
2.07	1	1	1	1	1	4	1
6.02	1	3	1	1	1	9	2
6.07	1	1	1	1	1	1	1
6.08	1	2	6	3	1	5	2
6.11	1	2	1	1	1	9	1
6.28	2	2	2	2	2	9	1
6.29	1	1	2	5	2	5	1

EXEMPLO 39

Ação Herbicida Pós-emergência

Pulverizaram-se em ação de tipo pós-emergência um grande número de ervas daninhas e de plantas cultivadas numa fase de 4 a 6 folhas com uma dispersão aquosa do ingrediente activo em taxas de 4 kg do composto de ensaio por hectare e mantiveram-se a 24-26° C e 45-60% de humidade relativa. Avaliaram-se os resultados do ensaio passados pelo menos 15 dias após o tratamento de acordo com a mesma escala utilizada no ensaio de pré-emergência.

Resultados: dosagem de 4 kg do ingrediente activo por hectare

Planta ensaiada Composto ensaiado	solanum	sinapis	phaseolus
1.02	3	3	2
1.03	2	2	2
1.04	2	2	2
1.15	2	2	2
1.31	2	2	2
1.68	2	3	2
1.73	1	3	3
1.77	2	3	2
1.80	3	2	2
1.81	3	2	2
1.85	2	3	2
1.96	3	2	2
1.97	3	2	2
2.07	2	2	2
2.20	2	2	3
2.34	3	2	2
2.85	2	3	3
2.92	3	2	2
2.125	2	2	3



Planta en- saiada Composto ensaiado	solanum	sinapis	phaseolus
5.18	3	2	2
6.36	2	3	2
6.69	2	4	2
6.76	2	3	2
11.03	3	1	3
13.26	2	3	2
13.11	3	3	2

EXEMPLO 40

Ação Herbicida Contra Ervas Daninhas Associadas a Arroz Macio

Semearam-se ervas de água daninhas *Echinocloa crus galli* e *Monochoria vaginalis* em contentores de plástico (60 cm² de superfície, 500 ml em volume). Regaram-se os contentores até a superfície do solo e passados 3 dias aumentou-se o nível da água ligeiramente acima da superfície do solo (3-5 mm). Passados 3 dias após a sementeira aplicou-se uma emulsão aquosa do composto activo pulverizando os contentores com uma taxa de aplicação de 4 kg de i.a. por hectare (diluição 550 l/ha). Mantiveram-se os contentores numa estufa durante 3 semanas em condições óptimas para as plantas, isto é uma temperatura entre 20 e 25° C e com elevada humidade.

A avaliação dos ensaios foi feita de acordo com a mesma escala apresentada no Exemplo 39.

Resultados: dosagem de 4 kg do ingrediente activo por hectare



Planta en- saiada Composto ensaiado	Echinochloa	Monochoria
1.02	1	1
1.03	1	1
1.04	1	1
1.10	1	1
1.11	1	1
1.14	1	1
1.15	1	1
1.31	1	1
1.36	1	1
1.67	1	1
1.68	1	1
1.73	1	1
1.74	1	1
1.76	1	1
1.77	1	1
1.80	1	1
1.81	1	1
1.82	1	1
1.83	1	1
1.85	1	1
1.95	1	1
1.96	1	1
1.97	1	1
2.02	1	1
2.03	1	1
2.07	1	1
2.08	1	1
2.11	1	1
2.12	1	1
2.13	1	1
2.14	1	1
2.15	1	1



Planta en- saiada Composto ensaiado	Echinochloa	Monochoria
2.20	1	1
2.34	1	1
2.42	1	1
2.43	1	1
2.85	1	1
2.88	2	1
2.90	1	1
2.92	1	1
2.99	1	1
2.118	2	1
2.122	2	1
2.125	2	1
2.126	1	1
5.01	1	1
5.14	1	1
5.15	1	1
5.17	2	1
5.18	1	1
5.24	1	1
6.07	1	2
6.08	1	1
6.09	1	1
6.02	1	1
6.04	1	1
6.11	1	1
6.28	1	1
6.29	1	1
6.35	1	1
6.36	1	1
6.66	1	1
6.67	1	1
6.68	1	1

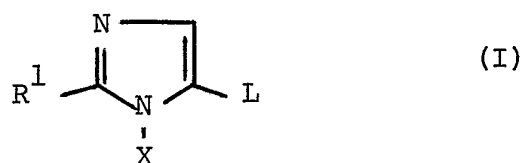


Planta en- saiada Composto ensaiado	Echinochloa	Monochoria
6.69	1	1
6.70	1	1
6.71	1	1
6.74	1	1
6.76	1	1
6.79	1	1
11.03	1	1
13.11	1	1
13.26	1	1
13.41	1	1
13.51	1	1
13.56	1	1
13.77	1	1
13.79	1	1
13.82	1	1

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

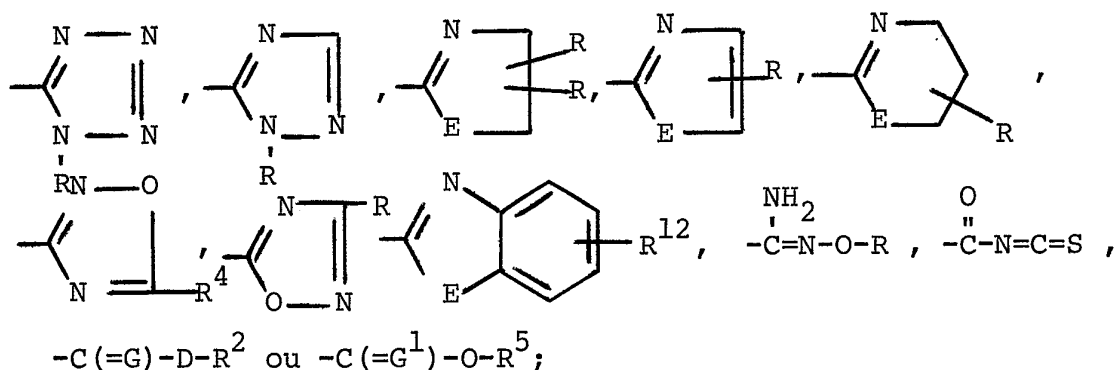
Processo para a preparação de um
composto químico com a fórmula I



ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, ou um seu sal,
na qual

R^1 é hidrogênio ou mercapto,

L é ciano ou um radical com a fórmula



R é independentemente hidrogênio ou alquilo C_1-C_5 ,

E é oxigênio, enxofre ou $-NR-$,

R^4 é hidrogênio, alquilo- C_1-C_5 ou trifluorometilo,

G é oxigênio, enxofre ou $=NR$,

G^1 é oxigênio ou enxofre,

D é enxofre, $-N(R^3)-$, $-N(R^3)-NH-$, $-N(R^3)-O-$, $-N-C(=G)-E-R^3$,

$-NSO_2-R^3$, $-N-CN$, $-NH-CH_2-CH_2-O-$ ou $N-CH_2-CH_2-O-$,

CH_2-CH_2-OH

R^2 e cada R^3 são independentemente hidrogênio, alquilo- C_1-

-C₅, alcenilo-C₃-C₅, alcinilo-C₃-C₅, cicloalquilo-C₃-C₇ ou alquilo-C₁-C₅ substituído com arilo, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquiloxi-C₃-C₇, alquiloxi-C₁-C₅, hidroxí, carboxilo, alquiloxi-C₁-C₅-carbonilo ou alquil-C₁-C₅-carbonilo, ou R² e R³ em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados podem formar piperidinilo, pirrodinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolilo ou piperazinilo sendo opcionalmente substituídos na posição-4 com alquilo-C₁-C₅, alquil-C₁-C₅-carbonilo, alquiloxi-C₁-C₅-carbonilo ou mono- e dialquil-C₁-C₅-aminocarbonilo, e sendo os referidos radicais cíclicos derivados de R² e R³ opcionalmente substituídos com um a três radicais alquilo-C₁-C₅,

R⁵ é fenilo, naftalenilo, ou um heterociclo aromático com cinco ou seis membros ligados a um átomo de carbono, sendo os referidos fenilo, naftalenilo ou heterociclo opcionalmente substituído onde é possível com 1 até 3 substituintes independentemente escolhidos entre alquilo-C₁-C₅, alcenilo-C₂-C₅, alcinilo-C₂-C₅, halogéneo, alquiloxi-C₁-C₅, alquil-C₁-C₅-tio, mono-, di- ou trihaloalquilo-C₁-C₅, mono-, di- ou trihaloalquiloxi e nitro, ou R⁵ é um radical de fórmula -N=CR¹⁴R¹⁵, ou alquilo-C₁-C₆ substituído com -NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶-CO-R¹⁷, -NR¹⁶-CO-NR¹⁷R¹⁸, hidroxí, mono-, di- ou trihaloalquiloxi-C₂-C₈, -O-CO-R¹⁶, -O-CO-O-R¹⁹, -O-CO-NR¹⁶R¹⁷, -O-CO-CHCl-R¹⁶, -O-CO-CCl₂R¹⁶, -O-SO₂-R¹⁹, cicloalquilo-C₃-C₇, -CO-R¹⁶, -CO-NR¹⁶R¹⁷, -S(O)_mR¹⁹, -SiR¹⁹R²⁰R²¹ ou -PO(OR¹⁶)R²²,

ou R⁵ é alquilo-C₁-C₆ substituído com um ou dois radicais escolhidos independentemente de -CN e -COOR¹⁶,

ou R⁵ é alquilo-C₁-C₆ substituído com um, dois ou três radicais escolhidos independentemente de halogéneo e mono-, di- ou trihaloalquilo-C₁-C₆,

R¹⁴ é hidrogénio, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇ ou arilo,

R¹⁵ é alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇ ou arilo,

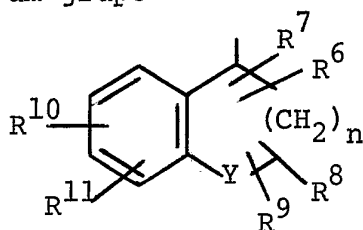
ou R¹⁴ e R¹⁵ tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiilo-C₄-C₆,

R¹⁶, R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente hidrogénio, alquilo-C₁-C₆, alcenilo-C₃-C₅, alcinilo-C₃-C₅, arilo, alquiloxi-C₁-C₅ alquilo-C₂-C₅ ou alquiloxi-C₁-C₅ carbonil alquilo-C₁-C₅, ou

R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem formar um radical alcanodiilo- C_3-C_6 ,
 R^{19} , R^{20} e R^{21} são independentemente alquilo- C_1-C_6 , alcenilo- C_3-C_5 , alcinilo- C_3-C_5 , ou alquiloxi- C_1-C_5 -alquilo- C_1-C_5 ,
 R^{22} é hidrogênio, alquilo- C_1-C_6 , hidroxí ou alquiloxi- C_1-C_6 ;
 m é 0, 1 ou 2,

X é 1-indanilo, 1-tetrahidronaftalenilo, 5-benzocicloheptanilo, 4-tetrahidrobenzotienilo, 4-tetrahidrobenzofurilo, 5-tetrahidroquinonilo, 5-tetrahidroquinonilo, 5-tetrahidroisoquinolilo, 8-tetrahidroquinolilo, 8-tetrahidroisoquinolilo, 9,10-dihidro-9-antracenilo, 9H-fluoren-9-ilo, 5-dibenzo[a,d]-cicloheptenilo, 5-dibenzo[a,b]-cicloheptanilo ou 1-dihidronaftalenilo cada um não substituído ou substituído com um a seis substituintes escolhidos no grupo consistindo em alquilo- C_1-C_5 , mono- e di(aril)alquilo- C_1-C_5 , alquiloxi- C_1-C_5 , halogênio, alcenilo- C_3-C_7 , amino, nítro, alquil- C_1-C_5 -carbonilamino, trifluorometilo e difluorometoxi, em que dois substituintes geminais juntamente com o átomo de carbono a que estão ligados podem formar um grupo espirocíclico cicloalquilo- C_3-C_7 , ou dois dos referidos substituintes tomados em conjunto podem formar um grupo alcanodiilo- C_1-C_5 ou cicloalcanodiilo- C_5-C_7 , sendo o referido grupo alcanodiilo- C_1-C_5 ou cicloalcanodiilo- C_5-C_7 opcionalmente substituído com um ou dois radicais independentemente escolhidos entre alquilo- C_1-C_5 , mono- e di(aril)alquilo- C_1-C_5 , alquiloxi- C_1-C_5 , halogênio, alcenilo- C_3-C_7 , trifluorometilo, difluorometoxi e arilo; ou

X é um grupo



ou um grupo $\begin{array}{c} -CH-Z \\ | \\ A \end{array}$, em que

n é zero, um ou dois,

Y é um grupo $-CH_2O-$, $-CH_2-S(O)_m-$, $-CH_2-N(R^{13})-$ ou $-CN=N$ em que o heteroátomo está ligado ao átomo de carbono do anel benzênico, e em que m é zero, um ou dois,

R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente hidrogênio, alquilo- C_1-C_5 , mono- e di(aril)alquilo- C_1-C_5 , alquiloxi- C_1-C_5 , halogênio, alcenilo- C_3-C_7 , alquilo- C_1-C_5 substituído com um a três

átomos de halogênio, alquiloxi-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, ou arilo, ou

R⁶ e R⁷ considerados em conjunto podem formar um resíduo benzenico fundido que pode opcionalmente ser substituído com um ou dois substituintes cada um independentemente escolhido entre hidrogênio, alquilo-C₁-C₅, alquiloxi-C₁-C₅, halogênio, alquilo-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxi-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, nitro, amino e -NH-CO-M, ou quando R⁶ e R⁷ são geminalmente substituídos, eles podem formar um anel de carbono espirocíclico com 3 a 7 átomos de carbono, ou R⁶ e R⁷ tomados em conjunto podem formar um grupo alcanodiilo-C₁-C₅ ou cicloalcanodiilo-C₅-C₇ opcionalmente substituído com um ou dois radicais escolhidos independentemente entre alquilo-C₁-C₅, mono- e di(aril)alquilo-C₁-C₅, alquiloxi-C₁-C₅, halogênio, alcenilo-C₃-C₇, alquilo-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxi-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio e arilo,

R¹⁰, R¹¹ e R¹² são independentemente hidrogênio, alquilo-C₁-C₅, alquiloxi-C₁-C₅, halogênio, alquilo-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, alquiloxi-C₁-C₅ substituído com um a três átomos de halogênio, ciano, nitro, amino, mono- e dialquil-C₁-C₅ amino, ou -NH-CO-M,

R¹³ é hidrogênio, alquilo-C₁-C₅, alcanoilo-C₁-C₅ ou 4-metilfenilsulfonilo,

A é hidrogênio, cicloalquilo-C₃-C₇ opcionalmente substituído com um ou dois radicais alquilo-C₁-C₅, alquilo-C₁-C₇ opcionalmente substituído com alquiloxi-C₁-C₇ ou com um radical Ar, ou alquilo-C₁-C₇ substituído com um radical alquiloxi-C₁-C₇ e um radical Ar, ou um radical escolhido entre piridinilo, pirimidinilo, naftalenilo, furanilo e tienilo, cada um não substituído ou substituído com um ou dois radicais escolhidos independentemente entre alquilo-C₁-C₅, alquiloxi-C₁-C₅, halogênio, nitro, amino, mono- e dialquilamino-C₁-C₅, -NH-CO-M, ciano, trifluorometilo e difluorometoxi,

sendo o referido radical Ar fenilo, piridinilo, pirimidinilo, naftalenilo, furanilo ou tienilo, cada um não substituído ou substituído com um ou dois e no caso em que Ar é fenilo também com três

substituintes escolhidos entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, nitro, amino, mono- e dialquiloaminoC₁-C₅, -NH-CO-M, ciano, trifluorometilo e difluorometoxi,

Z é naftalenilo, tienilo, furanilo, pirimidinilo, fenilo ou piridinilo, cada um não substituído ou substituído com um ou dois substituintes e no caso em que Z é fenilo também com três substituintes escolhidos independentemente entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅, halogêneo, ciano, nitro, amino, mono- e dialquiloC₁-C₅-amino, -NH-CO-M, trifluorometilo e difluorometoxi, e

M é alquiloC₁-C₅, e

arilo é fenilo opcionalmente substituído com um a três substituintes cada um independentemente escolhido entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅ e halogêneo, caracterizado por

a) condensar-se um composto de fórmula



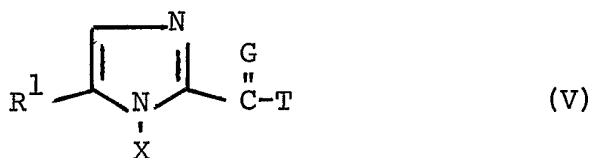
na qual L e X são como acima definidos, com um éster de alquiloC₁-C₄ de ácido fórmico na presença de uma base num solvente inerte na reacção, e tratar-se o intermediário resultante com a fórmula



em que X e L são como acima definidos e M é um átomo de metal alcalino, ou

com um isotiocianato de metal alcalino na presença de um ácido,

b) fazer-se reagir um derivado activado de fórmula



em que R¹, G e X são como acima definidos, e T é um grupo substituinte


tuível reactivo, com um mercapto ou amina de fórmula $H-D-R^2$ ou com um álcool de fórmula $H-O-R^5$, num solvente inerte ao meio reacccional, opcionalmente na presença de uma base, obtendo-se assim compostos de fórmula (I) em que L é um radical $-C(=C)-D-R^2$ ou $-C(=G^1)-OR^5$,

e, se desejado, converterem-se os compostos uns nos outros segundo reacções de transformação de grupos funcionais e se ainda desejado, converterem-se os compostos de fórmula (I) numa forma salina por tratamento com um ácido ou base adequados, ou alternativamente, converter-se o sal na base livre com uma substância alcalina, ou na forma ácida livre com um ácido, e/ou obterem-se as suas formas estereoquimicamente isoméricas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por L ser ciano um radical com a fórmula $-C(=O)-D-R^2$ ou $-COOR^5$.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por D ser $-N(R^3)-$ ou $-N(R^3)-O-$ e R^2 ser hidrogênio, alquilo C_1-C_5 , hidroxialquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcenil C_3-C_5 ou alcinilo C_3-C_5 e R^3 ser hidrogênio ou alquilo C_1-C_5 , e R^5 ser fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, ou um radical com a fórmula $-N=CR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogênio ou alquilo C_1-C_6 , ou um grupo alquilo C_1-C_6 substituído com dialquilo C_1-C_6 -fosfonilo, trialquil- C_1-C_6 -sililo, amino, ciano, carboxilo ou alquilo C_1-C_5 -carbonilo, ou alquilo- C_1-C_6 substituído com um a três átomos de halogênio.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por R^1 ser hidrogênio, X ser 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-ilo- 2,2-dimetiltetrahidronaftalenilo, 2,3-dimetil-croman-4-ilo ou 2-metil-croman-4-ilo.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se obterem nomeadamente os compostos N-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazolo-5-carboxamida, 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-1H-imidazole-5-carboxamida ou N-metil-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-1H-imidazole-5-carboxamida.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto em que (i) quando X é 1-aryl-1-etilo então L é diferente de ciano, $CONH_2$, ou $COOR^5$ em que R^5 é monohaloalquilo C_1-C_5 , ou (ii) quando X é indanilo ou 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, então L é diferente de $COOR^5$ em que R^5 é dialquil C_1-C_5 aminoalquilo C_1-C_5 .

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por L ser ciano, um radical com a fórmula


-C(=O)-D-R² ou -COOR⁵.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por D ser -N(R³)- ou -N(R³)-O- e R² ser hidrogênio, alquiloC₁-C₅, cicloalquiloC₃-C₇, alceniloC₃-C₅ ou alci-
niloC₃-C₅ e R³ ser hidrogênio ou alquiloC₁-C₅; e R⁵ ser fenilo
opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio, ou um
radical de fórmula -N=CR¹⁴R¹⁵ em que R¹⁴ e R¹⁵ são independente-
mente hidrogênio ou alquiloC₁-C₆; ou um grupo alquiloC₁-C₆ subs-
tituído com dialquilC₁-C₆ oxifosfonilo, trialquilC₁-C₆ sililo, a-
mino, ciano, carboxilo ou alquilC₁-C₅ oxicarbonilo, ou alquilo
C₁-C₆ substituído com um a três átomos de halogênio.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por R¹ ser hidrogênio e X ser 2,3-dihidro-
-2,2-dimetil-1H-inden-1-ilo, 2,2-dimetiltetrahidronaftalenilo,
2,3-dimetil-croman-4-ilo ou 2-metil-croman-4-ilo.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se obterem nomeadamente os compostos N-
-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carbo-
xamida, 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-1H-imidazole-5-
-carboxamida ou N-metil-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-
-H-imidazole-5-carboxamida.

- 11^a -

Processo para a preparação de uma composição herbicida caracterizado por se incorporar um veículo inerte e, se desejado, outros adjuvantes, e como ingrediente ativo uma quantidade herbicida eficaz de um composto químico com a fórmula (I) quando preparado de acordo com a reivindicação 1.

- 12^a -

Processo de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por o ingrediente ativo ser um composto químico de fórmula (I) como definido na reivindicação 11.

- 13^a -

Processo de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por L ser ciano, um radical com a fórmula $-C(=O)-D-R^2$ ou $-COOR^5$.

- 14^a -

Processo de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por D ser $-N(R^3)-$ ou $-N(R^3)-O-$ e R^2 ser hidrogênio, alquilo C_1-C_5 , hidroxialquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcenilo C_3-C_5 ou alcinilo C_3-C_5 e R^3 ser hidrogênio ou alquilo C_1-C_5 , e R^5 ser fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio ou um radical de fórmula $-N=CR^{14}R^{15}$ em que R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogênio ou alquilo C_1-C_6 ; ou um grupo alquilo C_1-C_6 substituído com dialquilo C_1-C_6 fosfonilo, tri-

alquilC₁-C₆ sililo, amino, ciano, carboxilo ou alquiloxiC₁-C₅-carbonilo, ou alquiloC₁-C₆ substituído com um a três átomos de halogênio.

- 15^a -

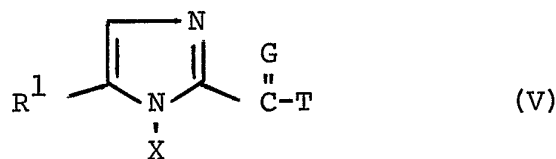
Processo de acordo com a reivindicação 14 caracterizado por R¹ ser hidrogênio, X ser 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-ilo, 2,2-dimetiltetrahidronaftalenilo, 2,3-dimetil-croman-4-ilo ou 2-metil-crom-4-ilo.

- 16^a -

Processo de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por o composto ser N-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazole-5-carboxamida, 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-1H-imidazole-5-carboxamida ou N-metil-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-indenil)-1H-imidazole-5-carboxamida.

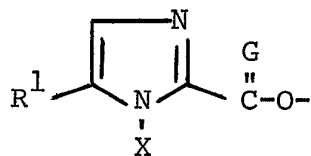
- 17^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter nomeadamente um composto com a fórmula



um seu sal ou estereoisômero, em que R¹, X e G são como definidos

na reivindicação 1, e T é halogêneo, -OCO-alquiloC₁-C₃ -O-CO-O-alquiloC₁-C₅ ou um grupo



com a condição de X ser diferente de 1-indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo não substituído e diferente de um grupo -CH(A)Z, sendo A alquiloC₁-C₅ não substituído e sendo Z fenilo, piridinilo ou tienilo, sendo o referido fenilo não substituído ou substituído com até três substituintes escolhidos entre alquiloC₁-C₅, alquiloxiC₁-C₅ ou halogêneo, quando R¹ é hidrogênio e G é oxigênio.

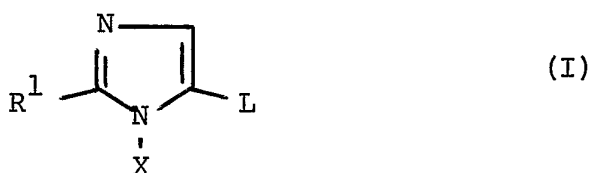
A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na Suíça em 24 de Dezembro de 1986, sob o nº. 5256/86-8 e Grã-Bretanha em 30 de Dezembro de 1986, sob o nº. 8631019.

Lisboa, 23 de Dezembro de 1987.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 1H-IMIDAZOLE-5-CARBOXÍLICO E DE COMPOSIÇÕES HERBICIDAS QUE O CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto químico com a fórmula I



ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, ou um seu sal, que compreende

a) condensar-se um composto de fórmula

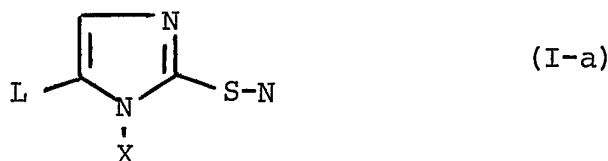


com um éster de alquilo C_1-C_4 de ácido fórmico na presença de uma base num solvente inerte na reacção, e tratar-se o intermediário resultante com a fórmula

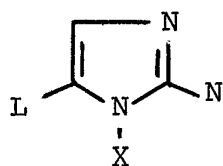


ou

com um isotiocianato de metal alcalino na presença de um ácido, obtendo-se assim um 2-mercaptoimidazole de fórmula



que se converte opcionalmente num composto com a fórmula



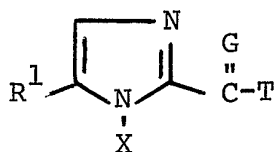
(I-b)

fazendo reagir o composto de partida (I-a) com ácido nítrico opcionalmente na presença de um nitrito de metal alcalino, ou com níquel de Raney na presença de um álcool alifático inferior, a uma temperatura entre 40°C e 20°C; ou também tratando os compostos de partida (I-a) com uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio preferivelmente na presença de um ácido carboxílico, ou

com uma amida de ácido carboxílico com 1 a 3 átomos de carbono, preferivelmente formamida, na presença de um ácido a uma temperatura entre 50°C e 250°C, preferivelmente entre 120°C e 170°C, ou

com um excesso de carbonato ou bicarbonato de amônio num solvente adequado, que pode ser um solvente ou um ácido inerte na reação, a uma temperatura entre 20°C e 200°C, preferivelmente entre 25°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional,

b) fazer-se reagir um derivado activado de fórmula



(V)

com um mercapto ou amida de fórmula $H-D-R^2$ ou com um álcool de fórmula $H-O-R^5$, num solvente inerte na reação, opcionalmente na presença de uma base, obtendo-se assim compostos de fórmula (I) em que L é um radical $-C(=G)-D-R^2$ ou $-C(=C^1)-OR^5$, e, se desejado, converterem-se os compostos uns nos outros segundo reações de transformação de grupos funcionais conhecidas da técnica; e se ainda desejado, converterem-se os compostos de fórmula (I) numa forma salina por tratamento com um ácido ou base adequados, ou alternativamente, converter-se o sal na base livre com uma substância alcalina, ou na forma ácida livre com um ácido, e/ou obterem-se as suas formas estereoquimicamente isoméricas.