

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92 205

NOME: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
TIAZOIS E DE COMPOSIÇÕES HERBICIDAS QUE OS
CONTÉM"

INVENTORES: Treror Lewis, Harjinder Singh Bansal, Raymond
Leo Sunley, Michael Robert Bartley, Walter
Hepworth Lyme Regis Dorset, David John Gillman,
Ian Treror Kay e David John Collins, residentes
na Inglaterra.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Reino Unido, em 7 de Novembro de 1988, sob o
Nº. 8826035.1

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC., britânica industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, Inglaterra, (Inventores: Treror Lewis, Harjinder Singh Bansal, Raymond Leo Sunley, Michael Robert Bartley, Walter Hepworth Lyme Regis Dorset, David John Gillman, Ian Treror Kay e David John Collins, residentes na Inglaterra) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIAZOIS E DE COMPOSIÇÕES HERBICIDAS QUE OS CONTÊM"

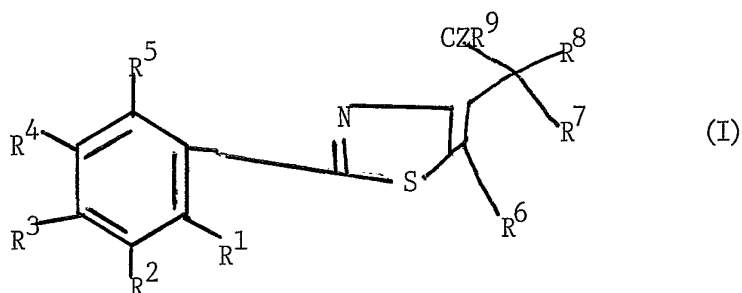
D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se à utilização de diversos derivados de tiazol como herbicidas e às composições herbicidas que contêm esses compostos. Alguns desses compostos são novos e conjuntamente com os processos para a sua preparação constituem um aspecto adicional da presente invenção.

É conhecido um grande número de derivados de tiazol, em particular como ingredientes farmacêuticos (ver por exemplo a Patente Inglesa Nº. 1 099 389). A Patente Inglesa Nº. 1 022 750 e a Patente Norte Americana Nº. 3 418 331 demonstram que alguns são também conhecidos como herbicidas.

De acordo com a presente invenção proporciona-se um método para aniquilar ou para controlar plantas indesejadas aplicando-se a essas plantas ou ao local da sua

existência uma quantidade eficaz herbicida de um composto de formula (I).



ou um seu sal, em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são seleccionados independentemente entre hidrogênio, hidroxí, alquilo, alcoxí, alquil-carbonilo, halogênio, nitrilo, nitro, halo-alquilo e halo-alcoxí;

R^6 representa hidrogênio, hidroxí, amino, mono ou di-alquil-amino, alquilo inferior, halogênio, nitrilo, halo-alquilo, nitro, arilo, ou um grupo $C(O)_m R^{10}$ em que R^{10} representa hidrogênio, alquilo, alqueni-
lo, alquinilo ou fenilo, podendo qualquer deles ser opcional-
mente substituído, e m representa o inteiro 1 ou 2;

R^7 representa hidrogênio, alquilo infe-
rior, halo-alquilo, $C(O)_m R^{10}$ ou halogênio; ou R^6 e R^7 em con-
junto formam uma cadeia de alquilenos opcionalmente substituído,
possuindo dois ou três átomos de carbono;

R^8 representa hidrogênio, alquilo infe-
rior ou halogênio ou os radicais R^7 e R^8 em conjunto formam
um grupo oxo; e o grupo CZR^9 representa carboxi ou um seu
éster, ou R^9 representa um grupo SR^{10} ou $NR^{11}R^{12}$ em que R^{11}
representa hidrogênio ou alquilo e R^{12} representa hidrogênio,
alquilo opcionalmente substituído, arilo, $S(O)_n R^{10}$ em que
 n representa o inteiro 0, 1 ou 2, ou R^9 representa um grupo
 $-NR^{11}NR^{13}R^{14}$ são seleccionados independentemente entre hidrogê-
nio ou alquilo; ou R^9 representa um grupo $-NR^{11+}NR^{13}R^{14}R^{20}$

x - em que os radicais R^{11} , R^{13} , R^{14} e R^{20} representam independentemente hidrogênio ou alquilo e X^- representa um anião aceitável em agricultura; e Z representa o átomo de oxigênio ou de enxofre.

Os sais dos compostos de fórmula (I) são formados quando o composto possui um grupo carboxi. Os sais adequados são os sais aceitáveis em agricultura tais como os sais de sódio, potássio, cálcio, amônio ou sulfônio. Os exemplos de sais de amônio são os de fórmula $NR^aR^bR^cR^d$ em que os radicais R^a , R^b , R^c e R^d são seleccionados independentemente entre hidrogênio ou alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente substituído, por exemplo, com hidroxí.

Os exemplos de sais de sulfônio englobam os de fórmula $R^aR^bR^cS$ em que os radicais R^a , R^b e R^c são seleccionados independentemente entre alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente substituído.

Tal como agora utilizado o termo "alquilo" significa cadeias lineares ou ramificadas contendo adequadamente entre 1 e 10 átomos de carbono, de preferência entre 1 e 6 átomos de carbono. A expressão "alquilo inferior" refere-se aos grupos alquilo que possuem entre 1 e 3 átomos de carbono. De modo idêntico o termo "alquinilo" refere-se a cadeias lineares ou ramificadas insaturadas possuindo entre 2 e 10, e preferencialmente entre 2 e 6 átomos de carbono.

Adicionalmente o termo "alcoxi" refere-se ao grupo O-alquilo, conforme definido antes. Os termos "halo-alquilo" e "halo-alcoxi" referem-se respectivamente aos grupos alquilo e aos grupos alcoxi descritos, os quais são substituídos pelo menos por um átomo de halogênio tal como o fluor, cloro, bromo ou iodo. Um grupo halo-alquilo particular é o trifluoro-metilo e um grupo halo-alcoxi particular é o trifluoro-metoxi.

Tal como agora utilizado o termo "arilo" engloba o fenilo e o naftilo.

os grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 adequados são hidrogênio, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo inferior

or, carbonilo, halo-alquilo(C_1-C_6), halo-alcoxi(C_1-C_6) ou halo, em que os grupos halo são seleccionados entre fluor, cloro, bromo e iodo.

Os exemplos particulares de grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são o hidrogênio, metilo, metoxi, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxi, fluor, cloro, bromo, iodo ou nitrilo.

Num aspecto particular R^3 é diferente de hidrogênio. Preferencialmente R^3 representa halogênio tal como o cloro e R^1 , R^2 , R^4 e R^5 representa hidrogênio.

Adequadamente R^6 representa alquilo inferior tal como metilo ou etilo, halogênio tal como o fluor, cloro, bromo ou iodo, amino, hidroxí, nitro, nitrilo, carboxi ou seus esterés de alquilo inferior ou trifluoro-metilo. Em particular R^6 representa bromo ou cloro.

Adequadamente R^7 é seleccionado entre hidrogênio, alquilo e em particular alquilo inferior, carboxi ou seus esterés de alquilo inferior ou halo-alquilo tal como o trifluoro-metilo ou o bromo-metilo.

Adequadamente R^8 é seleccionado entre hidrogênio ou metilo ou halo-alquilo tal como o trifluoro-metilo.

De preferência R^7 e R^8 representa ambos hidrogênio.

Quando R^6 e R^7 formarem uma cadeia de alquilenos opcionalmente substituída, os substituintes são adequadamente seleccionados entre os descritos para R^{15} que se segue.

Quando o grupo CZR^9 representar um ester ou um grupo carboxi, é adequadamente um grupo de fórmula CO_2R^{15} em R^{15} representa alquilo, alquenilo, alquinilo ou fenilo, podendo qualquer deles ser opcionalmente substituído.

Os substituintes adequados opcionais para R^{15} englobam um ou vários grupos seleccionados entre halo tais como o fluoro, cloro, bromo ou iodo; hidroxí alcoxi (C_1-C_6); alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6); aril-alcoxi(C_1-C_6), nitro;

ciclo-alquilo; um grupo heterociclico opcionalmente substituido por oxo; nitrilo; fenilo opcionalmente substituido por nitro, halo tal como o cloro, alcoxi ou carboxi ou os seus sais ou seus esteris de alquilo(C₁-C₆); ou grupos alquil-sililo tais como o trimetil-sililo.

Tal como agora utilizado o termo "ciclo-alquilo" refere-se a grupos alquilo ciclicos que contenham entre 3 e 10 átomos de carbono no anel. O termo "heterociclico" refere-se a aneis de 3 a 10 átomos contendo pelo menos um átomo seleccionado entre oxigênio, azoto ou enxofre.

Quando R¹⁵ representar um grupo alqueno ou alquinilo, conterà adequadamente entre 2 e 10 átomos de carbono, de preferência entre 2 e 6 átomos de carbono.

Os grupos R⁹ preferidos são OR¹⁶ em que R¹⁶ representa hidrogênio ou alquilo(C₁-C₆) insubstituido.

Preferencialmente Z representa oxigênio.

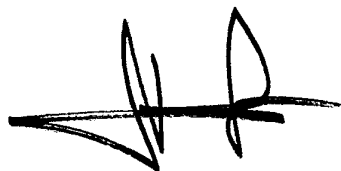
Quando R⁹ representar um grupo SR¹⁰, então R¹⁰ representa preferencialmente um grupo alquilo tal como alquilo inferior, em particular o etilo. Quando R⁹ representar um grupo NR¹¹R¹², então R¹¹ e R¹² são adequadamente seleccionados entre hidrogênio ou alquilo inferior tal como o metilo. Adicionalmente R¹² pode ser seleccionado entre fenilo, alquilo inferior substituido por carboxi ou seus esteris de alquilo inferior. R⁹ pode representar também um grupo -NR¹¹NR¹³R¹⁴ em que R¹³ e R¹⁴ representam independentemente hidrogênio ou alquilo inferior tal como o metilo, ou R⁹ pode representar um grupo -NR¹¹+NR¹³R¹⁴R²⁰ X⁻.

Os grupos preferidos NR¹¹R¹² são NH₂, N(CH₃)₂ ou NHH₂.

Quando R⁹ representar um grupo -NR¹¹+NR¹³R¹⁴R²⁰ X⁻, X⁻ pode representar um anião halogeneto, por exemplo, cloreto, brometo ou iodeto.

Os substituintes adequados para R¹⁰ englobam os anteriormente descritos para R¹⁵.

Nos quadros I e II seguintes estão indicados exemplos de compostos de fórmula (I). Em todos os



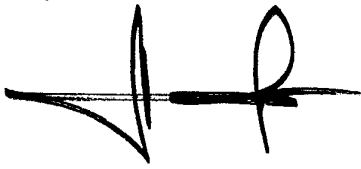
casos, salvo quando especificado de outro modo, Z representa oxigênio.

QUADRO I

COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
1	H	H	Br	H	H	H	H	H	NH ₂
2	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	OH
3	H	H	Cl	H	H	H	H	H	OH
4	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OH
5	H	H	Br	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
6	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	OH
7	H	H	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
8	H	H	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
9	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OH
10	H	CH ₃	Cl	H	H	H	H	H	OH
11	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
12	H	OCH ₃	Cl	H	H	H	H	H	OH
13	H	H	Cl	H	H	H	H	H	NH-NH ₂
14	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₃
15	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃
16	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	NH ₂
17	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OCH ₃
18	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃
19	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
20	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₂ CH ₃
21	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	NHNH ₂
22	H	H	H	H	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
23	H	H	Cl	H	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
24	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
25	H	H	Cl	H	H	H	H	H	NHCH ₂ CH ₃
26	H	H	H	H	H	H	H	H	N(CH ₂ CH ₃) ₂

QUADRO I (CONT)



COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
27	H	H	H	H	H	H	H	H	NHCH ₂ CH ₃
28	H	H	H	H	H	Cl	H	H	N(CH ₃) ₂
29	Cl	H	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
30	Cl	H	H	H	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
31	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂
32	Cl	H	H	H	Cl	H	H	H	N(CH ₃) ₂
33	Cl	H	H	H	Cl	H	CH ₃	h	N(CH ₃) ₂
34	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂
35	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
36	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
37	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂
38	CF ₃	H	H	H	H	H	H	H	OH
39	Cl	H	H	H	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
40	F	H	H	H	F	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
41	F	H	H	H	F	H	H	H	OH
42	F	H	H	H	F	H	H	H	N(CH ₃) ₂
43	Cl	H	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
44	Cl	H	H	H	F	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
45	Br	H	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
46	Br	H	H	H	H	H	H	H	OH
47	Br	H	H	H	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
48	Cl	H	H	H	F	H	H	H	OH
49	Cl	H	H	H	F	H	H	H	N(CH ₃) ₂
50	Cl	H	H	H	Cl	H	H	H	NHNH ₂
51	Cl	H	H	CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃ CH ₃
52	Cl	H	H	CF ₃	H	H	H	H	OH
53	Cl	H	H	CF ₃	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂



QUADRO I (Cont)

COMPOSTO Nº .	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
54	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
55	H	Br	Br	H	H	H	H	H	OH
56	H	H	Cl	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃
57	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃
58	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃
59	H	H	Cl	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	OCH ₂ CH ₃
60	H	H	Cl	H	H	Br	CH(CH ₃) ₂	H	OCH ₂ CH ₃
61	H	H	Cl	H	H	Cl	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃
62	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	N(CH ₃) ₂
63	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	NHN(CH ₃) ₂
64	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OCH(CH ₃) ₂
65	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃
66	H	H	CF ₃	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
67	H	H	I	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃
68	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	NHSO ₂ CH ₃
69	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	NHC ₆ H ₅
70	H	H	I	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
71	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
72	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH
73	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
74	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₂ CH=CH ₂
75	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃
76	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₂ C=CH
77	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃
78	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃)- (CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂

QUADRO I (Cont)

COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
79	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ (C ₆ H ₅)
80	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₃
81	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
82	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)CH ₃
83	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
84	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
85	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
86	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ (C ₆ H ₁₁)
87	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃
88	H	H	C1	H	H	C1	H	H	O(CH ₂) ₅ CH ₃
89	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)CH ₃
90	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅
91	H	H	C1	H	H	C1	H	H	O-  -OCH ₃
92	H	H	C1	H	H	C1	H	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃
93	H	H	C1	H	H	C1	H	H	O-  -NO ₂
94	H	H	C1	H	H	C1	H	H	O(CH ₂) ₉ CH ₃
95	H	H	C1	H	H	C1	H	H	OC ₆ H ₅
96	H	H	C1	H	H	Br	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₃
97	H	H	C1	H	H	Br	H	H	OCH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃
98	H	H	C1	H	H	Br	H	H	OC ₆ H ₆
99	H	H	C1	H	H	Br	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅
100	H	H	C1	H	H	Br	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₁₁

QUADRO I (Cont)

COMPOSTO		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Nº.										
101	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	
102	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃
103	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OC(CH ₃) ₃
104	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ Cl
105	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ Si(CH ₃) ₃
106	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OC(CH ₃) ₂ CH ₂ Cl
107	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
108	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ OC ₂ CH ₂ CH ₃
109	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ <u>CHPCH₂CH₂CH₂</u>
110	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH(C ₆ H ₅)CO ₂ CH ₂ CH ₃
111	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	<u>OCHCH₂CH₂OC=O</u>
112	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
113	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	OCH ₂ (C ₆ H ₅)CO ₂ CH ₂ CH ₃
114	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
115	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃
116	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	OCH(C ₆ H ₅)CO ₂ CH ₃
117	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OCH(C ₆ H ₅)CO ₂ CH ₃
118	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	H	OC(CH ₃) ₂ CF ₂ CF ₂ H

QUADRO I (Cont)

COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
119	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
120	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
121	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCHCH ₂ CH ₂ OC=O
122	H	H	Cl	H	H	Cl	H	H	OCH ₂ CH ₃
123	H	H	Cl	H	H	Cl	CO ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ CH ₃
124	H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	H	OCH ₂ CH ₃
125	H	H	Cl	H	H	Cl	= O	H	OCH ₂ CH ₃
126	H	H	Cl	H	H	NO ₂	H	H	OCH ₃
127	H	H	F	H	H	Br	H	H	OCH ₃
128	H	H	F	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
129	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃
130	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₅ CH ₃
131	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃
132	H	H	Cl	H	H	Cl	F	H	OCH ₂ CH ₃
133*	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	OCH ₃
134	F	H	H	H	F	Br	Br	H	OCH ₂ CH ₃
135	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
136	H	h	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
137	H	h	F	H	H	NO ₂	H	H	OCH ₃
138	H	h	Cl	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃
139	H	h	F	H	H	H	H	H	OCH ₃
140	H	Cl	H	H	H	Br	H	H	OH
141	H	H	H	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
142	H	H	H	H	H	Br	H	H	OCH ₃
143	H	Cl	H	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃

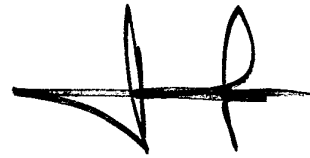
* Z = sulphur

QUADRO I (cont)

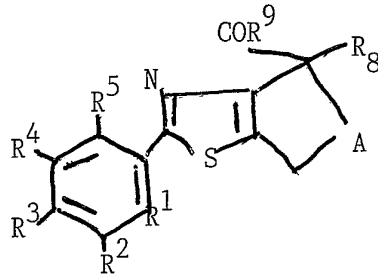
COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
144	H	Cl	H	H	H	Br	H	H	OCH ₃
145	H	H	Cl	H	H	Br	Br	H	OCH ₃
146	H	H	Cl	H	H	Br	Br	H	COH ₂ CH ₃
147	H	H	Br	H	H	Br	H	H	OCH ₃
148	H	H	Br	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
149	H	H	Br	H	H	Br	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃
150	H	H	Br	H	H	Br	H	H	OH
151	H	H	CF ₃	H	H	Br	H	H	OH
152	H	H	CF ₃	H	H	Br	H	H	OCH ₃
153	H	H	CF ₃	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
154	H	H	Cl	H	H	NH ₂	H	H	OCH ₃
155	F	H	F	H	H	Br	H	H	OH
156	H	F	F	H	H	Br	H	H	OH
157	F	H	F	H	H	Br	H	H	OCH ₃
158	F	H	F	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
159	H	F	F	H	H	Br	H	H	OCH ₃
160	H	F	F	H	H	Br	H	H	OCH ₂ CH ₃
161	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H	OH
162	H	H	H	H	H	Br	H	H	OH
163	H	H	F	H	H	Br	H	H	OH
164	F	H	H	H	F	Br	H	H	N(CH ₃) ₂
165	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	NHN(CH ₃) ₂
166	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	NHN(CH ₃) ₃ ⁺ I ⁻
167	H	H	CH ₃	H	H	Br	H	H	OCH ₃
168	H	H	Cl	H	H	Br	H	H	SCH ₂ CH ₃

QUADRO I (Cont)

COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
169	H	H	OCH ₃	H	H	Br	H	H	OCH ₃
170	H	H	OCH ₃	H	H	Br	H	H	OH
171	H	H	OCF ₃	H	H	Br	H	H	OCH ₃
172	H	H	COCH ₃	H	H	Br	H	H	OH
173	H	H	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₃
174	H	H	OH	H	H	Br	H	H	OCH ₃
175	H	H	Cl	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃
176	H	H	Cl	H	H	CO ₂ H	H	H	OH
177	H	H	Cl	H	H	OH	H	H	OH
178	H	H	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃
179	H	H	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Br	H	OCH ₃



QUADRO II



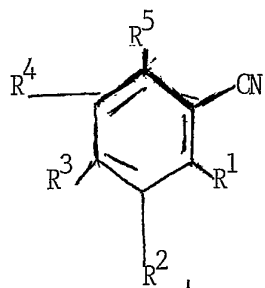
COMPOSTO Nº.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁹	A
180	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
181	H	H	Cl	H	H	H	OH	-CH ₂ -
182	H	H	Cl	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -
183	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
184	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
185	H	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
186	H	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
187	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
188	H	Cl	F	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
189	H	Cl	F	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
190	H	H	Br	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
191	Cl	H	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
192	H	H	Br	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
193	Cl	H	H	H	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
194	H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -
195	Cl	H	Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
196	Cl	H	H	H	F	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -
197	H	H	F	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -

Muitos dos compostos de fórmula (I) são compostos conhecidos e podem ser preparados por métodos conhecidos, por exemplo, conforme descritos na Patente Inglesa Nº. 1 099 389. No Esquema A apresentado a seguir indica-se um exemplo de preparação. As condições de reacção utilizadas em cada passo do processo são convencionais.

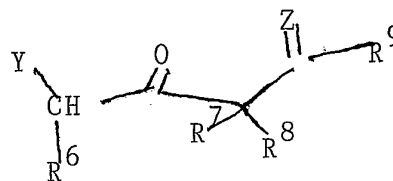
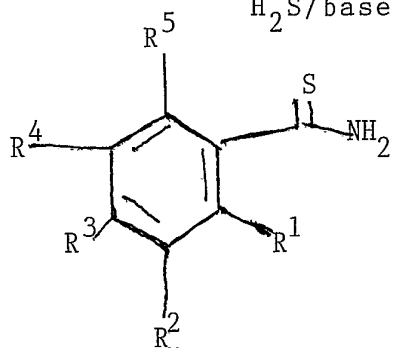
•
•
•



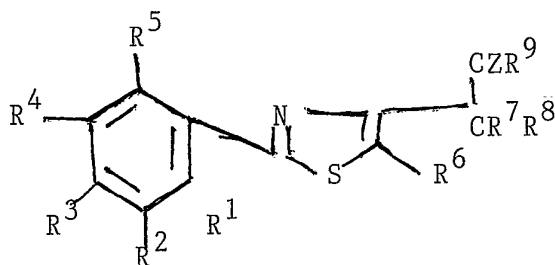
Esquema A

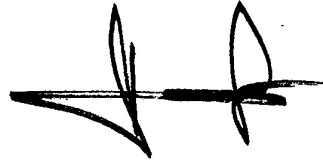


H₂S/base



solvente orgânico (por exemplo etanol, álcool isopropílico ou tolueno) temperatura elevada (por exemplo 60-120°C).

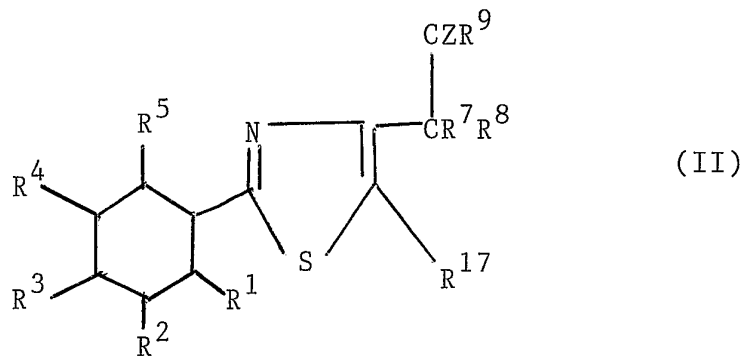




No esquema A os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e Z possuem as significações definidas relativamente à fórmula (I), Y representa um grupo removível tal como o cloro e R^6 representa H, alquilo inferior ou $-CO_2R^{10}$

Alguns dos compostos de fórmula (I) são novos e constituem um aspecto adicional da presente invenção.

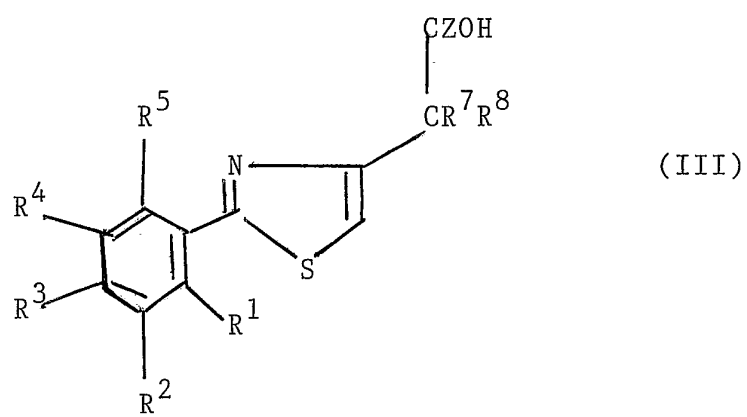
Em particular, de acordo com a presente invenção proporciona-se um composto de fórmula (II).



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 e Z possuem as significações anteriormente definidas relativamente à fórmula (I) e R^{17} representa halogéneo, nitro, hidroxi, amino, mono- ou di-alquil-amino ou nitrilo.

De acordo com um aspecto particular R^{17} representa halogéneo tal como o fluor, cloro, bromo ou iodo, sendo preferível o bromo.

Os compostos de fórmula (II) em que R^{17} representa halogéneo podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula (III)



Em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , possuem as significações definidas relativamente à fórmula (I), com cloro ou bromo e depois, se necessário, faz-se a conversão do grupo CZOH para proporcionar um grupo diferente CZR⁹ tal como definido relativamente à fórmula (I).

A reacção efectua-se adequadamente num solvente tal como o ácido acético glacial e/ou clorofórmio a temperaturas compreendidas entre 20°C e 80°C.

Os compostos de fórmula (II) em que R^{17} representa nitrilo podendo ser preparados submetendo os produtos do esquema A em que R^6 representa $-CO_2R^{10}$ a procedimentos convencionais para a transformação de um grupo alcoxi-carbonilo num grupo $-CN$.

Os compostos de fórmula (II) em que R^{17} representa nitro podem ser preparados fazendo reagir um derivado ester de um composto de fórmula (III) com um agente de nitração suave tal como o tetra-fluoro-borato de nitrónio. A reacção efectua-se adequadamente num solvente orgânico tal como o CH_3CN . Utiliza-se adequadamente baixas temperaturas compreendidas entre 0°C e 15°C.

Estes compostos nitro podem ser convertidos em compostos de fórmula (II) em que R^{17} representa amino fazendo-se a hidrogenação utilizando condições convencionais. Pode fazer-se reagir o composto com hidrogénio na presença de uma catalisador como o paládio-em-carvão. A reacção efectua-

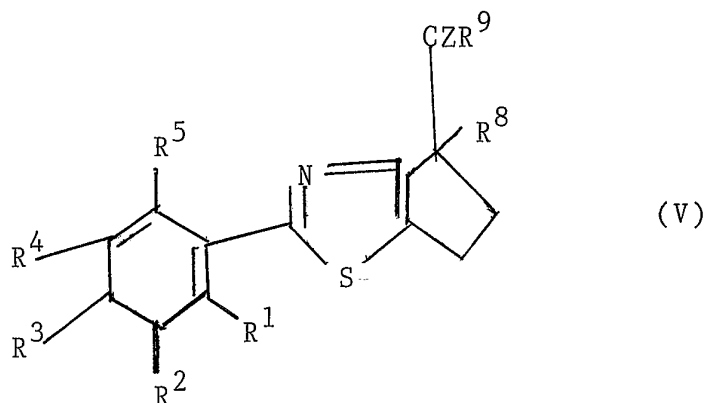
-se adequadamente num solvente orgânico tal como o metanol ou o dicloro-metano. A alquilação do composto amino, por exemplo, por reacção com um halogeneto de alquilo na presença de uma base proporciona um composto de fórmula (II) em que R^{17} representa o grupo mono⁻ ou di-alquil-amino.

Os compostos de fórmula (III) são compostos conhecidos e estão englobados no âmbito da definição da fórmula (I), ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos utilizando-se métodos convencionais.

A conversão do grupo CZOH num grupo CZR⁹ pode ser efectuada por métodos convencionais. Um método simples para a preparação de um composto de fórmula (I) em que R^9 representa OR¹⁰ e R^{10} representa alquilo inferior, consiste em levar ao refluxo o composto no álcool de fórmula R¹⁹OH apropriado em que R^{19} representa alquilo, tal como o metanol ou o etanol, na presença de uma quantidade catalítica de um ácido tal como o ácido sulfúrico.

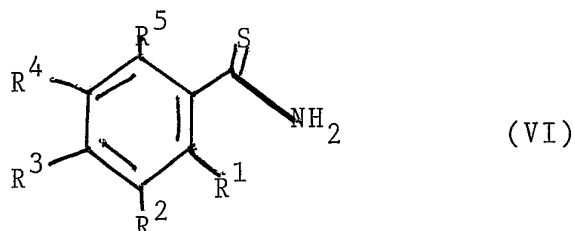
Em alternativa, o composto pode reagir com um álcool apropriado, utilizando como agente de acoplamento a diciclo-hexil-carbo-di-imida (DCC), na presença de uma base tal como DMAP. Pode efectuar-se a reacção num solvente orgânico tal como o dicloro-metano ou o clorofórmio. As temperaturas baixas, por exemplo entre -5°C e 20°C, são adequadamente utilizadas.

Outros compostos de fórmula (I) que são novos e que constituem um aspecto adicional da presente invenção são os compostos de fórmula (V).

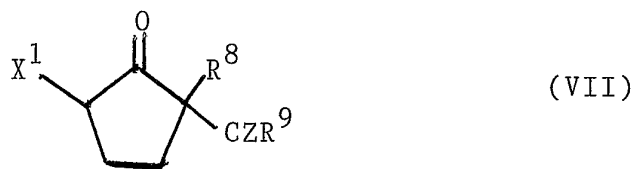


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , e Z possuem as significações definidas relativamente à fórmula (I)

Estes compostos são preparados fazendo reagir um composto de fórmula (VI)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 possuem as significações definidas relativamente à fórmula (I) com um composto de fórmula (VII)



em que R^8 , R^9 e Z possuem as significações definidas relativamente à fórmula (I) e X^1 representa um grupo removível tal como o cloro ou o bromo.

A reacção efectua-se adequadamente num solvente orgânico tal como o etanol ou o tolueno a temperaturas elevadas compreendidas entre 60°C e 120°C .

Os compostos de fórmula (VI) e de fórmula (VII) são compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos, utilizando métodos convencionais.

Os compostos de fórmula (I) são herbicidas activos e em consequência, num aspecto adicional, a presente invenção proporciona um processo para danificar gravemente ou para aniquilar plantas indesejadas, consistindo esse processo em aplicar às plantas ou ao meio de desenvolvimento das

plantas uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) conforme anteriormente definida.

Os compostos de fórmula (I) são activos contra uma ampla variedade de espécies de ervas daninhas incluindo espécies monocotiledóneas e dicotiledóneas. Esses compostos podem apresentar uma actividade útil em culturas de monocotiledóneas, em particular em plantações de arroz.

Os compostos de fórmula (I) podem ser aplicados directamente à planta (aplicação pós-emergência) ou podem ser aplicados ao solo antes da emergência da planta (aplicação pre-emergência).

Os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados por si sós para inibir o desenvolvimento das plantas, para as danificar gravemente ou para as aniquilar mas preferencialmente são utilizados na forma de uma composição de acordo com a presente invenção.

As composições contendo compostos de fórmula (I) englobam as composições diluídas, as quais se encontram preparadas para utilização imediata e as composições concentradas as quais necessitam de ser diluídas antes da utilização, fazendo-se a diluição normalmente com água. De preferência as composições contêm entre 0.01% e 90% em peso de ingrediente activo. As composições diluídas prontas para utilização contêm de preferência entre 0,01% e 2% de ingrediente activo, ao passo que as composições concentradas podem conter 20 e 90% de ingrediente activo, embora seja normalmente preferível uma concentração entre 20% e 70%.

As composições sólidas podem ser apresentadas na forma de grânulos ou de pós para polvilhar, em que o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido finamente dividido, por exemplo o caulino, bentonite, terras de diatomáceas, dolomite, carbonato de cálcio, talco, óxido de magnésio em pó, terras de Fuller e gesso. Essas composições também se apresentam na forma de pós ou de grãos dispersíveis incorporando um agente humectante para facilitar a dispersão do pó ou do grão no líquido. As composições sólidas na forma

de um pó podem ser aplicadas por polvilhação foliar.

As composições líquidas podem ser constituídas por uma solução ou dispersão de um ingrediente activo em água contendo opcionalmente um agente tensio-activo, ou podem ser constituídas por uma solução ou dispersão de um ingrediente activo num solvente orgânico não miscível com a água, fazendo-se a dispersão na forma de gotículas em água.

Os agentes tensio-activos podem ser do tipo catiónico, aniónico ou não iónico. Os agentes catiónicos são, por exemplo, compostos de amónio quaternário (por exemplo brometo de cetil-trimetil-amónio). Os agentes aniónicos adequados são os sabões; sais ou mono-esteres alifáticos de ácido sulfúrico, por exemplo, lauril-sulfato de sódio e sais de compostos aromáticos sulfonados, por exemplo, dodecil-benzeno-sulfonato de sódio, ligno-sulfonato de sódio, cálcio e amónio, sulfonato de butil-naftaleno, e uma mistura do sódio de di-isopropilo e de ácido tri-isopropil-naftaleno-sulfónico. Os agentes não iónicos adequados são os produtos de condensação de óxido de etileno com alcoois gordos tais como o álcool oleílico e o álcool cetílico, ou com alquil-fenóis tais como o octil- ou nonil-fenol ou o octil-cresol. Outros agentes não iónicos são os esterres parciais derivados de ácidos gordos de cadeia longa e de anidridos de hexitol, por exemplo, mono-laurato de sorbitano; os produtos de condensação do ester parcial com óxido de etileno; e as lecitinas.

As soluções ou dispersões aquosas podem ser preparadas dissolvendo o ingrediente activo em água ou num solvente orgânico contendo opcionalmente um agente humectante ou dispersante e depois, no caso de se utilizar solventes orgânicos, adicionando a mistura assim obtida a água contendo opcionalmente um agente humectante ou dispersante. Os solventes orgânicos adequados englobam, por exemplo, dicloreto de etileno, álcool isopropílico, propileno-glicol, álcool de diacetona, tolueno, querosene, metil-naftaleno, os xilenos e tricloro-etileno.

As composições para utilização na forma de soluções ou dispersões aquosas são fornecidas geralmente

na forma de um concentrado contendo uma elevada proporção de ingrediente activo e depois faz-se a diluição do concentrado com água, antes da utilização. Normalmente exige-se que os concentrados suportam o armazenamento durante períodos prolongados e que após esse período de armazenamento sejam susceptíveis de serem diluídos com água para proporcionarem preparações aquosas que permaneçam homogêneas durante um período de tempo suficiente para permitir que sejam aplicados utilizando equipamento de aspersão convencional. Convenientemente os concentrados contêm entre 20 e 90%, de preferência entre 20 e 70% em peso de ingredientes activos. As preparações diluídas prontas para utilização podem conter quantidades variáveis de ingredientes activos, dependendo dos fins visados; normalmente utilizam-se quantidades compreendidas entre 0,01% e 10,0% e preferencialmente compreendidas entre 0,1% e 2% em peso dos ingredientes activos.

Uma forma preferida de composições concentrada é constituída pelo ingrediente activo o qual foi antes finamente dividido e o qual se dispersa em água na presença de um agente tensio-activo e de um agente de suspensão. Os agentes de suspensão adequados são os coloides hidrofílicos englobando, por exemplo, polivinil-pirrolidona e carboximetil-celulose de sódio, e gomas de origem vegetal, por exemplo, goma de acácia e goma alcântira. Os agentes de suspensão preferidos são aqueles que melhoram também as propriedades tixotrópicas e que aumentam a viscosidade do concentrado. Os exemplos de agentes de suspensão preferidos englobam os silicatos minerais e coloidais hidratados, tais como a montmorillonite, beidelite, nontronite, hectorite, saponite e saucorite. A bentonite é especialmente preferida. Outros agentes de suspensão englobam derivados de celulose e o álcool polivinílico.

A proporção de aplicação dos compostos da presente invenção dependerá de diversos factores incluindo, por exemplo, o composto escolhido para utilização, a identidade das plantas cujo crescimento se pretende inibir, as formulações seleccionadas para utilização e ainda o facto de o composto

ser aplicado para absorção foliar ou radicular. Todavia, considera-se adequada, como critério geral, uma proporção de aplicação compreendida entre 0,01 e 10 quilogramas por hectare.

As composições da presente invenção podem incorporar, para além de um ou vários compostos de fórmulas (I) o (II), um ou vários compostos que não sendo da presente invenção possuam todavia actividade biológica. Em consequência, e ainda de acordo com um dos seus aspectos adicionais, a presente invenção proporciona uma composição herbicida constituída por uma mistura de pelo menos um composto herbicida de fórmula (I) conforme anteriormente definida, como pelo menos um herbicida diferente.

Os outros herbicidas podem ser quaisquer herbicidas que não possuem a fórmula (I). Geralmente será um herbicida que possua uma acção complementar na aplicação particular.

Por exemplo, em algumas circunstâncias pode ser desejável utilizar o composto de fórmula (I) misturado com um herbicida de contacto.

Os exemplos de herbicidas complementares úteis englobam:

- A. 2,2-dióxidos de benzo-2,1,3-tio-diazin-4-ona tais como 2,2-dióxido de 3-isopropil-benzo-2,1,3-tiadiazin-4-ona (bentazon);
- B. Herbicidas hormonais, em particular os ácidos fenoxi-alcanóicos tais como ácidos 4-cloro-2-metil-fenoxi-acético (MCPA), tio-acetato de S-etilo-4-cloro-0-tolil-oxi (MCPA-tio-etilo) ácido 2-(2,4-dicloro-fenoxi)propiónico (dicloroprop), ácido 2,4,5-tricloro-fenoxi-acético (2,4,5-T), ácido 4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)butírico (MCPB), ácido 2,4-dicloro-fenoxi-acético (2,4-D), ácido 4-(2,4-dicloro-fenoxi)butírico (2,4-DB), ácido 2-(4-cloro-2-metil-fenoxi)propiónico (mecoprop); ácido 3,5,6-tricloro-2-piridil-oxi-acético (triclopir), ácido 4-amino-3,5-dicloro-6-fluoro-2-piridil-oxi-

- C. -acético (fluoroxipir), ácido 3,6-dicloro-piridina-2-carbocílico (clopiralid), e seus derivados (por exemplo sais, esterés e amidas); derivados de 1,3-dimetil-pirazol tais como 2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-1,3-dimetil-pirazol-5-il-oxilacetofenona (pirazoxifen), sulfonato de 4-(2,4-dicloro-benzoil)-1,3-dimetil-pirazol-5-il-tolueno (pirazolato e 2-[4-(2,4-dicloro-m-toluolil)-1,3-dimetil-pirazol-5-il-oxil]-4-metil-acetofenona (benzofenap);
- D. Dinitrofenóis e seus derivados (por exemplo acetatos tais como 2-metil-4,5-dinitrofenol (DNOC), 2-t-butil-4,6-dinitrofenol (dinoterb), 2-sec-butil-4,6-dinitrofenol (dinoseb) e seus esterés, acetato dinoseb;
- E. herbicidas de dinitro-anilina tais como N,N-dietil-2,6-dinitro-4-trifluoro-metil-m-fenileno-diamina (dinitramina), 2,6-dinitro-N,N-di-propil-4-trifluoro-metil-anilina (trifluralin), N-etil-N-(2-metil-alil)-2,6-dinitro-4-trifluoro-metil-anilina (etalflurolin), N-(1-etil-propil)-2,6-dinitro-3,4-piridina (pendimetalina); e 3,5-dinitro-N⁴,N⁴-dipropil-sulfanilamida (orizalina);
- F. herbicida de aril-ureia tais como N-(3,4-dicloro-fenil)-N,N-dimetil-ureia (diuron), N,N-dimetil-N-[3-trifluoro-metil)fenil]ureia (flumeturon), 3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-ureia (metoxuron), 1-butil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-ureia (neburon), 3-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-ureia (isopro-turon), 3-(3-cloro-p-tolil)-1,1-dimetil-ureia (clorotoluron), 3-[4-(4-cloro-fenoxi)fenil]-1,1-dimetil-ureia (cloroxuron), 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-ureia (linuron), 3-(4-cloro-fenil)-1-metoxi-1-metil-ureia (monolinuron), 3-(4-bromo-4-cloro-fenil)-1-metoxi-1-metil-ureia (clorobromuron), 1-(1-metil-1-fenil-

- etil)-3-p-tolil-ureia (daimuron), e 1-benzo-tiazol-2-il-1,3-dimetil-ureia (metabenz-tiazuron);
- G. fenil-carbamoil-oxi-fenil-carbamatos tais como (3-metil-fenil)-carbamato de 3-[metoxi-carbamato de 3-[metoxi-carbonil-amino]-fenilo (fenmedifam) e fenil-carbamato de 3-[etoxi-carbonil-amino]-fenilo (desmedifano);
- H. 2-fenil-piridazin-3-onas tais como 5-amino-4-cloro-2-fenil-piridazin-3-ona (pirazon), e 4-cloro-5-metil-amino-2-(α, α, α -trifluoro-mtolil)-pirazin-3(2H)-ona (norfluarazona);
- I. herbicidas de uracilo tais como 3-ciclo-hexil-5,6-trimetileno-uracilo (lenacil), 5-bromo-3-sec-butil-6-metil-uracilo (bromacil) e 3-t-butil-5-cloro-6-metil-uracilo (terbacil);
- J. herbicidas de triazina tais como 2-cloro-4-etil-amino-6-(i-propil-amino)-1,3,5-triazina (atrazina), 2-cloro-4,6-di(etil-amino)-1,3,5-triazina (simazina), 2-azido-4-(i-propil-amino)-6-metil-tio-1,3,5-triazina (aziprotrina), 2-(4-cloro-6-etil-amino-1,3,5-triazin-2-il-amino)-2-metil-propionitrilo (cianazina), N^2, N^4 -di-isopropil-6-metil-tio-1,3,5-triazina-2,4-diamina (prometrina), N^2 -(1,2-dimetil-propil)- N^4 -etil-6-metil-tio-1,3,5-triazina-2,4-diamina (dimetametrina), N^2, N^4 -di-etil-6-metil-tio-1,3,5-triazina-2,4-diamina (sime-trina), e N^2 -terc-butil- N^4 -etil-6-metil-tio-1,3,5-triazina-2,4-diamina (terbutrina);
- K. herbicidas de fosforo-tioato tais como 5-2-metil-piperidino-carbonil-metilo de 0,0-dipropil fosforo-ditioato (piperofos), S-2-benzeno-sulfonamido-etilo de 0,0-di-fosfono-ditioato de isopropilo (bensulida, e 0-6-nitro-m-tolilo sec-butil-fosfo-amido-tioato de 0-etilo (butamifos);

- L. herbicidas de tiol-carbomato tais como N-ciclohexil-N-etil-(tio-carbamato) de s-etilo (cicloato), dipropil-tio-carbomato de S-propilo (vernolato), S-etil-azepina-1-carbo-tioato (molinato), dietil-tio-carbamato de S-4-clorobenzilo (tio-bencarb), di-isobutil-tio-carbamato de S-etilo (butilato)*, di-isopropil-tio-carbamato de S-etilo (EPTC)*, di-isopropil-(tio-carbamato) de S-2,3,3-tricloro-alilo (tri-alato), di-isopropil-(tio-carbamato) de S-2,3-dicloro-alilo (dialato), 1,2-dimetilpropil-(etil)-tio-carbamato de S-benzilo (esprocarb), di(sec-butil)tio-carbamato de S-benzilo (trio-carbazil), 6-cloro-3-fenil-iridazin-4-il-tio-carbamato de S-octilo (piridato), e S-1-metil-1-fenil-etil-piperidina-1-carbo-tioato (dimepiperato);
- M. herbicidas de 1,2,4-triazin-5-ona tais como 4-amino-4,5-di-hidro-3-metil-6-fenil-1,2,4-triazina-5-ona (metamitron) e 4-amino-6-t-butil-4,5-di-hidro-3-metil-tio-1,3,4-triazin-5-ona (metribuzin);
- N. herbicidas de ácido benzóico tais como ácido 2,3,6-tricloro-benzóico (2,3,6-TBA), ácido 3,6-dicloro-2-metoxi-benzóico (dicamba) e ácido 3-amino-2,5-dicloro-benzóico (clororamben);
- O. herbicidas de anilida tais como 2-cloro-2,6-dietil-N-(2-propoxi-etil)acetanilida (pretilaclor), N-butoxi-metil-cloro-2,6-dietil-acetanilida (butaclor), o correspondente composto N-metoxi (alaclor), o correspondente composto N-i-propilo (propaclor), 3,4 -dicloro-propionilida (propanil), 2-cloro-N-[pirazol-1-il-metil]acet-2,6-xilidida (metazaclor), 2-cloro-6-etil-N-(2-metoxi-1-metil-etil)acet-0-toluidida (metolaclor), 2-cloro-N-etoxi-metil-6-etil-acet-0-toluidida (acetoclор), e 2-cloro-N-



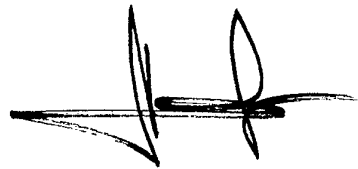
- P. (2-metoxi-etil)acet-2,6-xilidida (dimetaclor), herbicidas de di-halo-benzonitrilo tais como 2,6-dicloro-benzonitrilo (diclobenil), 3,5-dibromo-4-hidroxi-benzonitrilo (bromoxinil) e 3,5-di-iodo-4-hidroxi-benzonitrilo (ioxinil);
- Q. herbicidas halo-alcanôicos tais como ácido 2,2-dicloro-propiónico (dalapon), ácido tricloro-acético (TCA) e seus sais;
- R. herbicidas de éter difenilico tais como 2-[5-(2-cloro-trifluoro-p-toliloxi)-2-nitro-benzoil-oxi-propionato de etilo (lactofen), ácido D-[5-(2-cloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil-oxi)-2-nitro-benzoil]-glicólico (fluroglicofeno) ou os seus sais ou ester, éter de 2,4-dicloro-fenil-4-nitro-fenilo (nitrofen), metil-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-nitro-benzoato (bifenoxi), ácido 2-nitro-5-(2-cloro-4-trifluoro-metil-fenoxi)-benzôico (acifluorfen) e seus sais e esteres, éter 2-cloro-4-trifluoro-metil-fenil-3-etoxi-4-nitrofenilo (oxifluorfen) e 5-(2-cloro-4-(trifluoro-metil)fenoxi)-N-(metil-sulfonil)-2-nitro-benzamida (fomesafen); éter de 2,4,6-tricloro-fenil-4-nitrofenilo (clornitrofen) e 5-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-nitro-anisol (clometoxifen);
- S. herbicidas de fenoxi-fenoxi-propionato tais como ácido (RS)-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)fenoxi]-propiónico (diclofop) e seus esteres tais como o éster metílico, ácido 2-(4-(3-cloro-5-trifluoro-metil)-2-(piridinil)oxi)-fenoxi-propanóico (fluazifop) e seus esteres, ácido 2-(4-(4-(3-cloro-5-trifluoro-metil)-2-piridinil)oxi)fenoxi)-propanóico (haloxifop) e seus esteres, ácido 2-(4-((6-cloro-2-quinoxalil)oxi)-fenoxi)-propanóico (quizalofop) e seus esteres e ácido (\pm)-2-[4-(6-cloro-benzoxazol-2-il-oxi)fenoxi]-propiónico (fenoxaprop) e seus esteres tais como o éster etilico;

T

herbicidas de ciclo-hexano-diona tais como ácido 2,2-dimetil-4,6-dioxo-5-(1-((2-propenil-oxi)imino)butil)-ciclo-hexano-carboxílico (aloxidim) e seus sais, 2-(1-etoxi-imino)butil-5-(2-(etil-tio)-propil)-3-hidroxi-2-ciclo-hexan-1-ona (setoxidim), 2-(1-etoxi-imino)butil)-3-hidroxi-5-tian-3-il-ciclo-hex-2-enona cicloxidim), 2-[1-(etoxi-imino)propil]-3-hidroxi-5-mesitil-ciclo-hex-2-enona (tralquoxidim), e (+)-2-(E)-1-[(E)-3-cloro-aliloxi-imino]propil-5-[2-(etil-tio)propil]-3-hidro-ciclo-hex-2-enona (cletodim);

U.

herbicidas de sulfonil-ureia tais como 2-cloro-N-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino-carbonil)benzeno-sulfonamida (clorosulfuron), ester metílico do ácido 2-(((4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino)carbonil)amino)-sulfonil-benzóico (sulfometuron), ácido 2-(((3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)carbonil)amino-slfonil)benzóico (metsulfuron) e seus esteres; ácido (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il-carbamoil-sulfamoil-sulfamoil)-0-toluico (benzsulfuron) e seus esteres tais como o 3-[3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)ureido-sulfonil]-tiofeno-2-carboxilato de metilo (DPX-M6313), ácido 2-(4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il-carbamoil-sulfamoil-benzóico (clorimuron) e esteres tais como o seu ester etílico; 2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il-carbamoil-sulfamoil)-N,N-dimetil-nicotinamida, ácido 2-[4,6-bis (difluoro-metoxi)-pirimidin-2-il-carbamoil-sulfamoil) benzóico (pirimisulfuron) e esteres tais como o seu ester metílico, ácido 2-[3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-zil)-3-metil-ureido-sulfonil) benzóico, esteres tais como o seu ester metílico (DPX-LS300) e ácido 5-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il-carbamoil-sulfamoil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico (pirazosulfuron),



- V. herbicidas de imidazolidinona tais como ácido 2-(4,5-di-hidro-4-isopropil-4-metil-5-oxoimidazol-2-il)-quinolina-3-carboxílico(imazaquin), isômero 6-(4-isopropil-4-metil-5-oxo-2-imidazolin-2-il)-m-toluato e p-toluato de metilo (imazametabenz), ácido 2-(4-isopropil-4-metil-5-oxo-2-imidazolin-2-il)nicotínico (imazapir) e sais de isopropil-amônio, ácido (RS)-5-etil-2-(4-isopropil-4-metil-5-oxo-2-imidazolin-2-il)nicotínico (imazetapir);
- W. herbicidas de aril-anilida tais como benzoil-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-L-analina (flamprop) e os seus esterés, N-benzoil-N-(3,4-dicloro-fenil)-DL-alaninato de etilo (benzoilprop-etilo), N-(2,4-difluoro-fenil)-2-(3-trifluoro-metil)fenoxi)-3-piridina-carboxamida (diflufenican); e
- X. herbicidas de aminoácidos tais como N-(fosfonometil)-glicina-(glifosato) e ácido DL-homalanin-4-il(metil)-fosfiníco (fosfotricina) e seus sais e esterés, N-(fosfonometil)-glicina de trimetil-slfônico (sulfosato), e bilanfos;
- Y. herbicidas de organo-arsênico tais como metanoarsônato de mono-sódio (MSMA);
- Z. derivados de amida herbicida tal como (RS)-N,N-dietil-2-(1-naftil-oxi-propionamida) (napropamida), 3,5-dicloro-N-(1,1-dimetilpropinil)benzamida (propizamida), (R)-1-(etilcarbomoil)etil-carbanilato (carbetamida), N-benzil-N-isopropil-pivalamida (tebutam), (RS)-2-bromo-N-, -dimetil-butizamida (bromobutido), N-[3-(1-etil-1-metil-propil)-isoxazol-5-il]-2,6-dimetoxi-benzamida (isoxaben), N-fenil-2-(2-naftil-oxi)propionamida (naproanilida), N,N-dimetil-difenil-acetamida (difenamid), e ácido N-(1-naftil)-ftalâmico (naptalam);

AA.

herbicidas diversos incluindo metano-sulfonato de 2-etoxi-2,3-di-hidro-3,3-dimetil-benzofuran (etofumesato), 7-oxa-biciclo-(2.2.1)heptano, 1-metil-4-(1-metil-etil)-2-(2-metil-fenil-metoxi)-exo (cinmetilin), ião 1,2-dimetil-3,5-difenil-pirazolio (difenzoquat) e seus sais tais como o sal metil-sulfato, 2-(2-cloro-benzil)-4,4-dimetil-1,2-oxazoldin-3-ona (clomazona), 5-terc-butil-3-(2,4-dicloro-5-isopropoxi-fenil)-1,3,4-oxa-diazol-2(3H)-ona (oxadiazon), 3,5-dibromo-4-hidroxi benzaldeido 2,4-dinitro-fenil-oxima (bromofenoxim), 4-clorobut-2-inil-3-cloro-carbanilato (barban), (RS)-2-(3,5-dicloro-fenil)-2-(2,2,2-tricloro-etil)oxirano (tridifano), (3RS,4RS;3RS,4RS)-3-cloro-4-cloro-metil-1-(α, α, α -trifluoro-m-tolil)-2-pirrolidona (na proporção 3:1) fluoro-dicloridina), ácido dicloro-quinolina-8-carboxílico (quinclorac) e 2-(1,3-nenzotiazol-2-il-oxi)-N-metil-acetanilida (mefanacet);

BB.

Os exemplos de herbicidas de contacto úteis englobam:

herbicidas de biperidilio tais como aqueles em que o agente tensio-activo é o ião 1,1-demetil-4,4-diperidilio (paraquat) e aqueles em que o agente tensio-activo é o ião 1,1-etileno-2,2-diperidilio (diquat);

* Estes compostos são utilizados preferencialmente em combinação com um conservante tal como 2,2-dicloro-N-N-di-2-propenil-acetamida (diclormid).

Os exemplos que se seguem são proporcionados apenas a título de ilustração.

EXEMPLO 1

Preparação de ácido 5-bromo-2(cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético
(Composto no 9 no quadro 1).-

Gota a gota adicionou-se bromo (15,9g; 5,15; 0,1mol) a uma suspensão de ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-yl-acético (24g; 0,096mol) em ácido acético glacial (200ml) e aqueceu-se a mistura resultante à temperatura de 60-70oC durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura de 0oC (banho de gelo), filtrou-se o sólido separado e lavou-se com CHCl_3 . Depois lavou-se o residuo com etanol frio para proporcionar o produto desejado (24g; 75%)
 $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6) 3.75 (2H, s, CH_2CO) e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H aromático)

EXEMPLO 2

Preparação de ester metílico de ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (Composto no 17 no quadro 1).

Efectuou-se a reacção essencialmente conforme descrito no exemplo 1 até ao passo de arrefecimento. Filtrou-se o sólido separado e lavou-se com ácido acético frio. Sem purificação adicional dissolveu-se o ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético bruto em metanol quente (100ml) e aqueceu-se a mistura de reacção resultante ao refluxo durante 20 minutos (a esterificação foi controlada TLC sobre sílica, eluindo com CH_2Cl_2). Deixou-se a mistura de reacção arrefecer até à temperatura ambiente, filtrou-se o sólido separado da solução e secou-se ao ar para proporcionar o produto desejado.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO) e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 3

Preparação do ester etílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (Composto no 19 no quadro 1).

Dissolveu-se o ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (preparado conforme descrito no exemplo 1 mas sem recristalização a partir de etanol) numa mistura de etanol quente (100ml) e de H_2SO_4 (4 gotas); 0,1ml

e aqueceu-se a solução resultante ao refluxo durante 40 minutos. Deixou-se a mistura de reacção arrefecer até à temperatura ambiente, filtrou-se o sólido separado da solução e lavou-se com etanol frio para proporcionar o produto desejado (24, 2g; 71%), p.f. 75-77°C,

$^1\text{H RMV (CDCl}_3)$ 1.3 (3H,t, CH_2CH_3) 3.9 (2H,s, CH_2CO) 4.25 (2H,q, CH_2CH_3), and 7.55 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 5

Preparação do eter n-propílico do ácido 5-bromo-2-(4-chlorfenil)-tiazol-4-yl-acético (Composto Nº. 18 no Quadro 1).

Dissolveu-se o ácido 5-bromo-2-(4-clorofenil)-tiazol-4-il-acético (preparado conforme descrito no exemplo 1 mas sem recristalização a partir de etanol) numa mistura de n-propanol quente (100ml) e de ácido sulfúrico concentrado (4 gotas; 0,1ml) e aqueceu-se a solução resultante ao refluxo durante 6 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e verificou-se o precipitado para proporcionar o produto desejado (1,33g; 60%).

$^1\text{HRMN (CDCl}_3)$ 0.95 (3H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 (2H, hexateto, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.6 (2H, quinteto, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.9 (2H, S, CH_2CO), 4.15 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 6

Preparação do ester do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil-tiazol-4-il-acético (Composto Nº. 4 no Quadro 1).

Fez-se borbulhar cloro gasoso através de uma suspensão agitada de ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (10 g; 39 mmol) em ácido acético glacial (150 ml). Decorrido 1 minuto o ácido tiazolil-acético tinha-se

dessolvido 2 minutos de borbulhamento começou a formar-se um precipitado. Fez-se borbulhar cloro durante um período de tempo total de 20 minutos e deixou-se a mistura de reacção em agitação durante mais 30 minutos. Filtrou-se o precipitado e secou-se ao ar para proporcionar o produto (10,5 g; 93%).

^1H RMV (CDCl_3) 3.7 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 7

Preparação do ester metílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil) tiazol-4-il-acético (Composto No. 14 no Quadro 1).

Preparou-se o ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (3,5 g; 12 mmol) conforme descrito no Exemplo 6, dissolveu-se numa solução de MeOH quente (50 ml) e concentrou-se. Durante 4 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de H_2SO_4 (0,1 ml) e da mistura de reacção resultante. Arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura ambiente e verteu-se em H_2O (50 ml). Neutralizou-se a solução (NaHSO_3) e filtrou-se o precipitado formado e secou-se ao ar para proporcionar o produto (3,0 g; 83%).

^1H RMV (CDCl_3) 3.7 (3H, s, OCH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático)

EXEMPLO 8

Preparação do ester etílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (Composto No. 20 no Quadro 1).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 7 utilizando etanol em vez de metanol para proporcionar o produto desejado (3,0 g; 79%).

^1H RMV (CDCl_3) 1.15 (3H, t, CH_2CH_3), 3.8 (2H s, CH_2CO), 4.1 (2H, q, CH_2CH_3), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático)

EXEMPLO 9

Preparação do ester n-propílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-

-fenil)-tiazol-4-il-acético (Composto no. 15 no Quadro 1).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 7 utilizando n-propanol em vez de metanol para proporcionar o produto desejado (3,0 g; 78%).

^1H RMN (CDCl_3) 0.95 (3H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.7 (2H, hexateto, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.1 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 10.

Preparação do ester etílico do ácido 2-(4-bromo-fenil)-5,6-di-hidro-ciclo-pentadienil-tiazol-4-il-carboxílico (Composto No. 192 no Quadro 11).

Durante 6 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 5-bromo-2-carboxi-ciclo-pentano [descrito por A.M. KhaletsKii et al, Zhur Obsheci, Khm. 31, 737 (1961); 7g 29.9mmol] e de 4-bromo-tio-benzanida (3 g; 14 mmol) em etanol (70 ml). Arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura ambiente e concentrou-se sob press-ao reduzida. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se consecutivamente com uma solução aquosa de NaOH (10%), com uma solução salina, e com H_2O , secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se sob resão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia intermitente (eluição com 10% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar o produto desejado (1,6 g; 33%).

^1H RMN (CDCl_3) 1.30 (3H, t, OCH_2CH_3), 2.82 (2H, m, CH_2CO), 3.00 (1H, m, C_H), 3.15 (1H, m, C_H), 4.04 (1H, t, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.22 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 11

EXEMPLO 11

Preparação do ester etílico do ácido 2-fenil-5,6-di-hidro-ciclo-pentadienil-tiazol-4-il-carboxílico (Composto No. 183 no Quadro 11).

Durante 90 minutos aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 5-bromo-2-carbetoxi-ciclo-pentano (14,5 g; 0,62 mmol) e de tio-benzamida (7 g; 0,05 mmol) em tolueno (75 ml). Decantou-se a solução de tolueno a partir do resíduo oleoso e lavou-se a camada orgânica com uma solução de bicarbonato de sódio, lavou-se, secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (0,99 g; 6,5%) por cromatografia intermitente (eluição com 15% de EtOAC/hexano).

1H RMN ($CDCl_3$) 1.28 (3H, t, OCH_2CH_3), 2.8 (2H, t, CH_2 do anel), 2.98 e 3.10 (1H, m, CH_2 do anel), 4.04 (1H, t, CH CO_2ET), 4.22 (2H, q, OCH_2CH_3) e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 12

Preparação do ester etílico do ácido 2-(4-t-butil-fenil)-5,6-di-hidro-ciclo-pentadienil-tiazol-4-il-carboxílico (Composto No. 184 no Quadro II).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 11 utilizando 4-t-butil-tio-benzanida (6,0 g; 0,03 mol) em vez de tio-benzamida para proporcionar o produto desejado (1,72 g; 17,5%).

1H NMR ($CDCl_3$) 1.32 (12H, m, tBU e OCH_2CH_3), 2.9 (4H, m, H do anel), 4.04 (1H, t, $CH-CO_2ET$), CO_2ET), 4.24 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 13

Preparação do ester etílico do ácido 2-(4-trifluoro-metil-benzo)-5,6-di-hidro-ciclo-pentadienil-tiazol-4-il-carboxílico (Composto No. 185 no Quadro II).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 10 utilizando 4- trifluoro-tio-benzamida (6,0 g; 0,029 mol) em vez de 4-bromo-tio-benzamida para proporcionar o produto desejado (2,47 g; 25 %).

¹H RMN (CDCl₃) 1.30 (3H, t, OCH₂CH₃), 2.82 (2H, m, CH₂ do anel), 2.98 e 3.15 (2H, m, CH₂ do anel), 4.05 (1H, t, CH CO₂ET), 4.25 (2H, q, OCH₂CH₃) e 7.85 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 14

Preparação do ester etílico do ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5,6-di-hidro-ciclo-pentadienil-tiazol-4-il-carboxílico (Composto No. 188 no Quadro II).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 10 utilizando 3-cloro-4-fluoro-tio-benzamida (5 g; 26 mmol) em vez de 4-bromo-tio-benzamida para proporcionar o produto desejado (2,55 g; 29 %).

¹H RMN (CDCl₃) 1.31 (3H, t, OCH₂CH₃), 2.83 (2H, m, CH₂ do anel), 3.0 e 3.10 (2H, m, CH₂ do anel), 4.03 (1H, t, CH CO₂ET), 4.23 (2H, q, OCH₂CH₃), 7.17 (1H, t, C - H aromático), 7.74 (1H, m, C - H aromático), e 7.99 (1H, d, C - H aromático).

EXEMPLO 15

Preparação do ester etílico do ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5,6-di-hidro-ciclo-pentadienil-tiazol-4-il-carboxílico (Composto No. 197 no Quadro II).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 10 utilizando 4-fluoro-tio-benzamida em vez de 4-bromo-tio-benzamida para proporcionar o produto desejado (2,19 g; 29 %).

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 2.8 (2H, t, CH_2 do anel), 2.9 e 3.1 (2H, m, CH_2 do anel), 4.0 (1H, t, CH CO_2ET), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.5 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 16

Preparação do Composto No 59 do Quadro I

Gota a gota (2 minutos) adicionou-se bromo (3 ml; 58 mmol) a 2-isopropil-aceto-acetato de etilo (10,4 ml; 58 mmol) em éter (20 ml) à temperatura de 0°C (banho de gelo) e agitou-se a mistura resultante durante mais 20 minutos. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em EtOH (70 ml), adicionou-se 4-cloro-tio-benzamida (5,1 g) e levou-se a solução resultante ao refluxo durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre uma solução de NaOH a 10% e EtOAc e depois secou-se (MgSO_4) a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se in vacuo. Purificou-se o produto (3,7 g; 38 %) por cromatografia intermitente (eluição com 10% de EtOAc/hexano).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 [3H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.05 (3H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (3H, t, OCH_2CH_3), 2.45 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.70 (1H, d, CHCO_2Et), 4.18 (2H, m, OCH_2CH_3), 7.25 (1H, s, H do anel do tiazol), e 7.6 (4H, AB, C - H aromático).

EXEMPLO 17

Preparação do Composto No. 60 no Quadro I

Gota a gota adicionou-se bromo (0,5

ml; 9,7 mmol) em ácido acético (4,5 ml) ao composto 59 (3,16 g; 9,7 mmol) em ácido acético (30 ml) e aqueceu-se a mistura resultante à temperatura de 90°C durante 14 horas, Arrefeceu-se a mistura de reacção e depois verteu-se numa solução saturada de bicarbonato de sódio e neutralizou-se. Extraiu-se o óleo com clorofórmio (3 vezes), procedeu-se à secagem ($MgSO_4$) dos extractos orgânicos combinados, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia intermitente (eluição com 2% de EtOAc/hexano) (0,9 g; 25%).

1H RMN ($CDCl_3$) 0.85 (3H, d, $CH(CH_3)_2$), 1.10 (3H, d, $CH(CH_3)_2$), 1.25 (3H, t, OCH_2CH_3), 2.72 (1H, m, $CH(CH_3)_2$), 3.68 (1H, d, $CHCO_2Et$), 4.16 (2H, g, OCH_2CH_3), e 7.55 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 18

Preparação do Composto No. 61 no Quadro 1

Adicionou-se NaH (0,8 g; dispersão em óleo a 50%; 1,05 equivalentes) ao composto 20 (5g; 15,8 mmol) dissolvido em dimetoxi-etano seco (DME) (35 ml) e agitou-se a mistura resultante durante 10 minutos à temperatura ambiente. Gota a gota adicionou-se iodo-metano (1,2 equivalentes) e agitou-se a mistura resultante durante mais 2 horas. Adicionou-se água e extraiu-se a solução com clorofórmio (3 vezes) Procedeu-se à secagem ($MgSO_4$) dos extractos orgânicos combinados, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia (6% de EtOAc/hexano) (2,63 g; 50%).

1H RMN ($CDCl_3$) 1.24 (3H, t, OCH_2CH_3), 1.60 (3H, d, $CH(CH_3)CO_2Et$), 4.05 (1H, q, $CH(CH_3)CO_2Et$) 4.17 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.5 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 19

Preparação de N,N-dimetil-5-cloro-2-fenil-tiazol-4-il-acetamida
(Composto No. 28 no Quadro 1).

Durante 4 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de ácido 5-cloro-2-fenil-tiazol-4-il-acético (1,98 g; 7,8 mmol), de diamida tetrametil-sulfurosa (1,01 g; 9 mmol) e de clorofórmio (seco, 30 ml). Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com clorofórmio (100 ml) e com H₂O (50 ml) e adicionou-se algum excesso de bicarbonato de sódio. Após a filtração lavou-se a camada de clorofórmico com HCl diluído, com água, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto a partir de éter do petróleo quente (100-126oC) (0,47 g), p.f. 77-79oC.

Microanálise C: 55.62, H: 4.04; N: 9.98 (esperado C: 55.55; H: 4.77; N: 9.97).

EXEMPLO 20

Preparação da N,N-dimetil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acetamida (Composto No. 62 no Quadro 1).

Durante 1 hora aqueceu-se à temperatura de 80oC uma mistura de ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (19,1 g; 64 mmol), de cloreto de tionilo (1,2 equivalentes, 48 ml; 77 mmol) e de clorofórmio. Arrefeceu-se a mistura de reacção e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se em resíduo em clorofórmio (200 ml) e depois saturou-se com dimetil-amina (gas). Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 2 horas e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia intermitente (eluição com 70% de EtOAc/hexano) (14,0 g; 66%).

¹H RMN (CDCl₃) 3.0 (3H, s, N(CH₃)₂), 3.2 (3H, s, N(CH₃)₂), 3.9 (2H, s, CH₂CON(CH₃)₂), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 21

Preparação de N,N-dimetil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-aceto-hidrazida (Composto No. 63 no Quadro I).

Efectou-se a reacção descrito no Exemplo 20 utilizando N,N-dimetil-hidrazina (1,16 ml) em vez de dimetil-amina para proporcionar o produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3) 3.2 (6H, s, $\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$), 3.8 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CONHN}(\text{CH}_3)_2$), 7.6 (4H, quarteto AB, C - H) e 12.8 (1H, bs, $\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$).

EXEMPLO 22

Preparação de ester n-butílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (Composto No. 64 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 7 utilizando n-butanol e fazendo o refluxo durante 9 horas, em vez de metanol e fazendo o refluxo durante 4 horas, para proporcionar o produto desejado (1,1 g; 47%).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_3), 1.35 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.6 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.8 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 23

Preparação de metil-sulfonil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acetamida (Composto No. 68 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 20 utilizando metil-sulfonamida (1,45 g; 15,2 mmol) fazendo o refluxo durante 14 horas em vez de dimetil-amina e fazendo o refluxo durante 2 horas. Isolou-se o precipitado por sucção e lavou-se com MeOH em ebulição para proporcionar o produto desejado (0,7 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.2 (3H, s, NHSO_2Me), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 7.7 (4H, quarteto AB, C - H aromático) e 12.1 (1H, bs, NHSO_2Me).

EXEMPLO 24

Preparação de N-fenil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acetamida. (Composto No. 69 no Quadro I).

Durante 2,5 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (1 g; 3 mmol), de cloreto de tionilo (2 equivalentes; 0,72 g; 6 mmol) e de clorofórmio. Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em CHCl_3 (seco), adicionou-se depois gota a gota uma quantidade de anilina (2 equivalente; 0,56 g; 6 mmol) e levou-se a mistura resultante ao refluxo durante mais 5 horas. Arrefeceu-se a mistura resultante para a temperatura ambiente e recolheu-se o precipitado por filtração. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com EtOAc e filtrou-se para proporcionar o produto desejado (0,4 g; 32%).

^1H RMV (CDCl_3) 3.8 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$), 7.0 (1H, dd, NHC_6H_5), 7.2 (2H, dd, NHC_6H_5), 7.6 (2H, d, NHC_6H_5), 7.4 (4H, quarteto AB C - H armoático), e 10.2 (1H, s, HNC_6H_5).

EXEMPLO 25

Preparação do ester etílico do ácido 2-(4-iodo-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 67 no Quadro I).

Durante 4 horas aqueceu-se ao refluxo, num equipamento de "Dean e StarK" uma mistura de 4-iodo-tio-benzamida (4,6 g; 17,7 mmol), de tolueno (seco, 120 ml), de pTsOH (catalisador, 20 mg) e de 4-bromo-acetoacetato de etilo. Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob pressão reduzida e depois purificou-se o produto por cromatografia (eluição com 25% de EtOAc/gasolina; 2,6 g; 39%).

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.9 (2H, s, $\text{C}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.2 (1H, s, H do anel tiazolilo), e 7.75 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 26

Preparação do ester etílico do ácido 5-bromo-2-(4-iodo-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 70 no Quadro I).

Repetiu-se a reacção descrito no Exemplo utilizando ester etil-2-(4-iodo-fenil)tiazol-4-il-acético (0,83 g) em vez de ácido 2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético para proporcionar o produto desejado (0,3 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.15 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.8 (2H, s, $\text{CH}_2\text{Co}_2\text{Et}$), 4.05 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.7 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 27

Preparação do ester do ácido 2-hidroxi-etil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 72 no Quadro I).

Repetiu-se a reacção descrita no Exemplo 4 utilizando etileno-glicol (10 ml; em excesso) em vez de n-propanol para proporcionar o produto desejado (0,52 g; 46%).

^1H RMN (CDCl_3) 3.8 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.3 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C - H aromático).

EXEMPLO 28

Preparação de ester do ácido 2-metoxi-etil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 71 no Quadro I).

Repetiu-se a reacção descrita no Exemplo 4 utilizando 2-metoxi-etanol (10 ml) em vez de n-propanol para proporcionar o produto desejado (0,4 g; 23%).

^1H RMN (CDCl_3) 3.4 (3H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.6 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.3 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 29

Preparação de ester do ácido 3-metil-butil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil-tiazol-4-il-acético, (Composto No. 73 no Quadro I).

Gota a gota adicionou-se diciclo-hexil-carbodimida (DCC) 1.1 equivalentes; 0,76 g; 3.8 mmol) em CHCl_3 a uma mistura de 3-metil-butanol (2 equivalentes; 0,61 g; 7,0 mmol) de DMap (catalisador, 40 mg) e de ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (1 g; 3,5 mmol) em suspensão em CH_2Cl_2 (seco, 20 ml) à temperatura de 0°C (banho de gelo) e agitou-se a mistura resultante durante 20 minutos. Agitou-se a mistura de reacção durante mais 2 horas à temperatura ambiente e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia intermitente (eluição com 10% EtOAc/hexano) (0,5 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (6H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.55 (2H, q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.7 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.2 (2H, t, COCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 30

Preparação de ester alílico do ácido 5-cloro-2(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 74 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 29 utilizando álcool alílico (2 equivalentes; 0,4 g; 6.9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (350 mg; 27%).

^1H rmn (CDCl_3) 3.95 (2H, s, CH_2CO), 4.55 (2H, d, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.3 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.95 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); E 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 31

Preparação de ester 3-pentílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 75 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 3-pentanol (2 equivalentes; 0,612 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (250 mg; 25%).

^1H RHN (CDCl_3) 0.75 (6H, t, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.45 (4H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.65 (1H, p, $\text{CH}(\text{CH}_3\text{CH}_3)_2$), e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 32

Preparação de ester propargílico do sódio 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 76 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando álcool propargílico (2 equivalentes; 0,38 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (360 mg).

^1H RMN (CDCl_3) 1.5. (1H, s, $\text{CH}_2\text{C CH}$), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.75 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C CH}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 33

Preparação de ester n-pentílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 77 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando n-pentanol (2 equivalentes; 0,612 g; 6.9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,5 g; 41%).

^1H RMN (CdCl_3) 0.9 (3H, d, CH_2CH_3), 1.5-1.7 (6H, m, H alifático), 3.05 (3H, d, CH_2CO), 4.2 (2H, t, OCH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 34

Preparação de ester 3,7-dimetil-octílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 78 no Q78 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 3,7-dimetil-octanol para proporcionar o produto desejado (540mg).

^1H RMN (CDCl_3) 0.85-1.7 (19H, m, H alifático), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, t, OCH_2) e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 35

Preparação de ester 2-benzil-oxi-etílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 79 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2-benzil-oxi-etanol (2 equivalentes; 1,1 g; 6.9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (150 mg).

^1H RMN (CDCl_3) 3.65 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.35 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.5 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.35 (m, C-H aromático), e 7.5 (4H quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 36

Preparação de ester neopentílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 80 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando álcool neopentílico (2 equivalentes; 0,636 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,32 g).

•
•
•

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 3.84 (2H, s, CH_2CO), 3.88 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 37

Preparação de ester 2-metil-propílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 81 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2-metil-propanol (0,53 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,46 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (6H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.95 (1H, septeto, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (2H, s, CH_2CO) 3.95 (2H, d, OCH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 38

Preparação de ester 2-metil-brotílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 82 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2-metil-butanol (0,63 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,5 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (6H, d, CHCH_3), 1.2 (1H, m, CHCH_3), 1.4-1.7 (3H, m, H alifático), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.0 (2H, m, OCH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 39

Preparação de ester 1-metil butílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 83 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 1-metil-butano (0.636 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,4 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_2CH_3), 1.25 (3H, d, CHCH_3), 1.5 (4, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 5.0 (1H, sexteto, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 40

Preparação de ester 2,3 dimetil-propílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 84 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2,3-dimetil-propanol (0,61 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,36 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (6H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.2 (3H, d, CHCH_3), 1.8 (1H, sexteto, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.9 (1H, sexteto, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 41

Preparação de ester 1-metil-propílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 85 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 1-metil-propanol (0,517 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,34 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_2CH_3), 1.25 (3H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.6 (2H, sexteto, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.9 (1H, sexteto, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 42

Preparação de ester ciclo-hexano-metílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 86 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando ciclo-hexano-metanol (0,79 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,45 g).

^1H RMN(CDCl_3) 0.9-1.7 (11H, m, C-H de ciclo-hexano), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.0 (2H, d, OCH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 43

Preparação de ester 2-metoxi-isopropílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 87 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2-metoxi-isopropanol (0,63 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, d, CHCH_3), 3.35 (3H, s, OMe), 3.45 (2H, m, CH_2OMe), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 5.15 (1H, sexteto, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 44

Preparação de ester n-hexílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 88 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando n-hexanol (0,71 g; 6.9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,45 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_2CH_3), 1.3-1.6 (8H, m, H alifático), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.1 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 45

Preparação de ester 3-metoxi-butílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 89 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 3-metoxi-butanol (0,73 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,3 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.1 (3H, d, CHCH_3), 1.8 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})\text{CH}_3$), 3.25 (3H, s, OCH_3), 3.35 (1H, sexteto $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.25 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 46

Preparação de ester benzílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 90 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando álcool benzílico (0,75 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,49 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.9 (2H, s, CH_2CO), 5.2 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.35 (5H, m, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 47

Preparação de ester p-metoxi-fenílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 91 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando p-metoxi-fenol (0,86 g; 6,9 mmol)

em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,16 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.8 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2CO), 6.95 (4H, quarteto AB, $\text{O-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 48

Preparação de ester n-octílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 92 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando n-octanol (0,9 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,57 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_2CH_3), 1.3-1.6 (12H, m, C-H alifático), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.15 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 49

Preparação de ester p-nitro-fenílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 93 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito Exemplo 29 utilizando p-nitro-fenol (0,96 g; 6,9 mmol) e ao refluxo durante 4 horas, em vez de 3-metil-butanol e com agitação à temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar o produto desejado (0,08 g).

^1H RMN (CDCl_3) 4.1 (2H, s, CH_2CO), 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático), e 7.8 (4H, quarteto AB, $\text{O-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$).

EXEMPLO 50

Preparação de ester n-decílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 94 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando n-decanol (2 equivalentes; 1,1 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,59 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_2CH_3), 1.3-1.6 (16H, m, C-H alifático), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.15 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 51

Preparação de ester fenílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 95 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando fenol (2 equivalentes; 0,51 g; 6.9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,07 g).

^1H RMN (CDCl_3) 4.1 (2H, s, CH_2CO), 7.3 (5H, m, C-H fenílico) e 7.6 (4H quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 52

Preparação de ester neopentílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 96 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (1 g; 3,0 mmol) e neopentanol (2 equivalentes; 0,53 g; 6 mmol) em vez de ácido 5 cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético e 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (1,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (9H, s, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 3.9 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 53

Preparação de ester 2-metoxi-isopropílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 97 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando 2-metoxi-isopropanol (2 equivalentes; 0,54 g; 8,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (0,15 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.2 (3H, d, CHCH_3), 3.3 (3H, s, OCH_3), 3.4 (2H, t, CH_2OCH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 5.1 (1H, m, OCHCH_3), e 7.5 (4H quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 54

Preparação de ester fenílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 98 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando fenol (2 equivalentes; 0,56 g; 6,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (0,13 g).

^1H RMN (CDCl_3) 4.1 (2H, s, CH_2CO), 7.25 (5H, m, C-H fenílico), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 55

Preparação de ester benzílico do ácido 5-bromo-2-(4 cloro-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 99 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando álcool benzílico (2 equivalentes; 0,65 g; 6,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (0,25 g).

^1H RMN (CDCl_3) 4.05 (2H, s, CH_2CO), 5.25 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.5 (5H, m, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), e 7.5 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 56

Preparação de ester ciclo-hexil-metílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 100 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando ciclo-metanol (2 equivalentes; 0,68 g; 8,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (1,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (11H, m, C-H alifático), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 3.96 (2H, d, OCH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 57

Preparação de ester p-metoxi-fenílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 101 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando p-metoxi-fenol (2 equivalentes; 0,75 g; 6,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (0,08 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.8 (3H, s, OCH_3), 4.1 (2H, s, CH_2CO), 9.5 (4H, quarteto AB, $\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 58

Preparação de ester n-octílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 102 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando n-octanol (2 equivalentes; 0,78 g; 6,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (1,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0.9 (3H, t, CH_2CH_3), 1.3-1.9 (12H, m, C-H alifático), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.15 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 59

• Preparação de ester 4-butílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto no. 103 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 4-butanol (2 equivalentes; 0,5 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,08 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.6 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.9 (2H, s, CH_2CO), e 7.75 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 60

Preparação de ester (3-cloro-2,2-dimetil)-1-propílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 104 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 3-cloro-2,2-dimetil-1-propanol (1,1 equivalentes; 0,46 g; 3,7 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3) 0.95 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 3.35 (2H, s, CH_2Cl), 3.95 (2H, s, CH_2CO), 4.0 (2H, s, OCH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 61

Preparação de ester (trimetil-silil)-metílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 105 no quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando trimetil-silil-metanol (1,1 equivalentes) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3) 0.0 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.8 (4H, s, CH_2CO e $\text{OCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), e 7.55 (4H, AB quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 62

Preparação de ester (2-cloro-metil)-isopropílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 106 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2-cloro-metil-isopropanol (2 equivalentes; 0,754 g; 6,9 mmol) e ao refluxo durante 7 horas em vez de 3-metil-butanol e com agitação à temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar o produto desejado (0,22 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.5 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 3.75 (2H, s, CH_2Cl), 3.8 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 63

Preparação de ester [2-(metoxi-etoxi)]-etílico ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 107 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando 2-(2-metoxi-etoxi)etanol (2 equivalentes; 0,83 g; 6,9 mmol) e ao refluxo durante 4 horas em vez de 3-metil-butanol e com agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, para proporcionar o produto desejado (0,33 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.3 (3H, s, OCH_3), 3.5 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.6 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.7 (2H, t, OCH_2CH_2), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.3 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 64

Preparação de ester etil-glicolílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético (Composto No. 108 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando glicolato de etilo (2 equivalentes; 0,723 g; 6,9 mmol) e ao refluxo durante 10 horas em vez de 3-metil-butanol e com agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, para proporcionar o produto desejado (0,4 g).

1

^1H RMN (CDCl_3) 1.2 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), 4.7 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 65

Preparação de ester tetro-hidrofurfurílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 109 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando álcool tetra-hidrofurfurílico (2 equivalentes; 8,7 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,35 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.95 (4H, m, C-H alifático), 3.9 (2H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 4.25 (3H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}$), e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 66

Preparação de ester etil-modelílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 110 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no exemplo 64 utilizando madelato de etilo (2 equivalentes; 1,25 g; 6,9 mmol) em vez de glicolato de etilo para proporcionar o produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3) 1.2 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 4.25 (2H, m, OCH_2CH_3), 6.0 (1H, s, OCHC_6H_5), 7.35 (3H, m, fenil-H), 7.50 (2H, m, fenil-H), e 7.55 (4H, qAB, C-H aromático).

EXEMPLO 67

Preparação de ester metil-lactalílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenitiazol-4-il-acético. (Composto No. 112 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando -hidroxi- -butirolactona (2 equivalentes; 0,61 g; 6,0 mmol) e em agitação à temperatura ambiente durante 2 dias, em vez de neopentanol e com agitação à temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar o produto desejado (0,13 g).

^1H RMN (CDCl_3) 2.3 (1H, m, $\text{O}-\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$),

2.75 (1H, m, $\text{O}-\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$),

3.95 (2H, s, CH_2CO), 4.3 (1H, m, $\text{O}-\text{CH} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$),

4.45 (1H, m, $\text{O}-\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$),

5.5 (1H, t, $\text{O}-\text{CH}$) e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 68

Preparação de ester metil-lactalílico ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 112 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 64 utilizando ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético e lactato de metilo (2 equivalentes; 0,723 g; 6,9 mmol) em vez de ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético e ester glicolato para proporcionar o produto desejado (0,4 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.5 (3H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.95 (2H, s, CH_2CO), 5.2 (1H, q, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 69

Preparação de ester etil-mandelílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 113 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 67 utilizando mandelato de etilo (2 equivalentes; 1,08 g; 6,9 mmol) em vez de α -hidroxi- γ -butirolactona para proporcionar o produto desejado (0,36 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.2 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, m, OCH_2CH_3), 6.0 (1H, s, O-CH), 7.35 (3H, m, fenil-H), 7.50 (2H, m, fenil-H), e 7.55 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 70

Preparação de ester etil-glicolílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 114 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 67 utilizando glicolato de etilo (2 equivalentes; 8,626 g; 6,0 mmol) em vez de α -hidroxi- γ -butirolactona para proporcionar o produto desejado (0,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.25 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), 4.7 (2H s, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 71

Preparação de ácido (2-metoxi-etoxi)etil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 115 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 67 utilizando 2-metoxi-etoxi-etanol (2 equivalentes; 0,72 g; 6,0 mmol) em vez de α -hidroxi- γ -butirolactona para proporcionar o produto desejado (0,46 g).

•
•
•

^1H RMN 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.55 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 3.7 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.3 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 72

Preparação de ester metil-mandelílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 116 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 67 utilizando mandelato de etilo (2 equivalentes; 0,725 g; 6,9 mmol) em vez de a-hidroxi-butirrolactona para proporcionar o produto desejado (0,46 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.7 (3H, s, OCH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 6.0 (1H, s, OCH), 7.35 (3H, m, C-H fenílico), 7.5 (2H, m, C-H fenílico), e 7.55 (4H quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 73

Preparação de ester metil-mandelílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 117 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 64 utilizando mandelato de metilo (2 equivalentes; 1,15 g; 6,9 mmol) em vez de glicolato de etilo para proporcionar o produto desejado (0,32 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 6.0 (1H, s, OCH), 7.35 (3H, m, C-H fenílico), 7.5 (2H, m, C-H fenílico) e 7.55 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 74

Preparação de ester 3,3,2,2-tetrafluoro-2-metil-2-butílico do ácido-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 118 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 64 utilizando 3,3,2,2-tetrafluoro-2-metil-2-butanol (2 equivalentes; 1,11 g; 6,9 mmol) em vez de glicolato de etilo para proporcionar o produto desejado (0,5 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.28 (3H, s, CH_3), 1.32 (3H, s, CH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 5.9 (1H, m, CHF_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 75

Preparação de ester metil-S(-)-lactalílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 119 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 64 utilizando S(-)-lactato de metilo (2 equivalentes; 1,15 g; 6,9 mmol) em vez de glicolato de etilo para proporcionar o produto desejado (0,4 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.5 (3H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.7 (3H, s, OCH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 5.2 (1H, q, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 76

Preparação de ester etil-glicimílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 120 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando etil-glicina (2 equivalentes; 0,9 g) e com agitação à temperatura ambiente durante 2 dias em vez de 3-metil-butanol e com agitação à temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar o produto desejado (0,06 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.2 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 4.1 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, quarteto, OCH_2CH_3), 7.5 (1H, bs, $\text{HNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

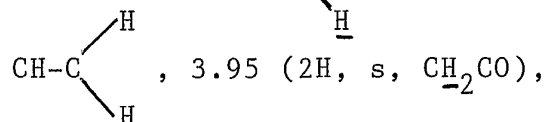
EXEMPLO 77

Preparação de ester ()- -butirolactomílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 121 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 29 utilizando -hidroxi- -butirolactona (2 equivalentes; 0,7 g; 6,9 mmol) em vez de 3-metil-butanol para proporcionar o produto desejado (0,38g.).

¹

1H RMN (CDCl₃) 2.35 (1H, m, CH-G^H), 2.75 (1H, m,



4.4 (2H, m, O-CH₂), 5.5 (1H, t, OCH), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 78

Preparação de ester etílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No 122 no Quadro I).

Adicionou-se gota a gota hexametil-di-silazano de lítio (LHMDS) (1 equivalente; solução 1M em THF; 6,32 ml; 6,3 mmol) a ester etil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético dissolvido em THF (50 ml) à temperatura de -70°C, sob uma atmosfera de H₂. Deixou-se a mistura de reacção em agitação durante 10 minutos seguindo-se a adição de NBS (1 equivalente; 1,12 g; 6,3 mmol) em THF (10 ml) e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. Removeu-se o precipitado por sucção e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e purificou-se o produto por cromatografia intermitente (eluição com 10% de Et₂O/hexano) (1,7 g).

¹H RMN (CDCl₃) 1.3 (3H, t, OCH₂CH₃), 4.2 (2H, q, OCH₂CH₃), 5.7 (1H, s, CHBr) e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 79

Preparação do Composto No. 123 no Quadro I.

Adicionou-se gota a gota LHMS (1 equivalente; 0,26 g; 1,57 mmol) a ester etil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético dissolvido em THF (7 ml) à temperatura de -70°C (sob uma atmosfera de N₂) e agitou-se a mistura resultante durante 15 minutos. Adicionou-se cloroformato de benzilo (1 equivalente; 0,27 g; 1,57 mmol) e deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 48 horas. Adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl e separou-se a camada orgânica e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (0,25 g) por cromatografia (eluição com 10% de E₂O/hexano).

¹H RMN (CDCl₃) 1.05 (3H, t, OCH₂CH₃), 4.05 (2H, quarteto, OCH₂CH₃), 4.8 (1H, s, CHCO₂CH₂C₆H₅), 5.05 (2H, s, OCH₂C₆H₅), 7.1 (5H, m, C-H fenílico), e 7.3 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 80

Preparação de ester etílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-cloro-acético. (Composto No. 124 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 78 utilizando NCS (1 equivalente; 0,21 g; 1,57 mmol) em vez de NBS para proporcionar o produto desejado (0,3 g).

¹H RMN (CDCl₃) 1.3, t, OCH₂CH₃), 4.3 (2H, q, OCH₂CH₃), 5.7 (1H, s, CHCl), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 81

Preparação do Composto No. 125 no Quadro I):

Durante 10 minutos aqueceu-se à temperatura de 140°C uma mistura de Cu(I)CN (1 equivalente; 0,115 g; 1,57 mmol), de N-metil-pirolidinona (5 ml) e de derivado

de tiazol (Composto no. 61) (500 mg; 1,57 mmol). Arrefeceu-se a mistura de reacção e destilou-se o solvente (à temperatura aproximada de 44° C sob vácuo elevado) e repartiu-se o resíduo entre CHCl_3 e H_2O . Fez-se a filtração dos sais insolúveis por sucção, separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (0,1 g) por cromatografia (eluição com 10% Et_2O /hexano).1

^1H RMN (CDCl_3) 1.45 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.5 (2H, q, OCH_2CH_3) e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 82

Preparação de ester matílico do ácido 5-nitro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 126 no Quadro I).

Adicionou-se gota a gota, cuidadosamente, ester metil-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (5,0 g; 18,7 mmol) em CH_3CN (seco 10 ml) a uma suspensão de BF_4NO_2 (0,5 equivalentes; 1,25 g; 9,3 mmol) em CH_3CN (50 ml) à temperatura de 5°C (banho de gelo/sal). Depois de todo o sal de BF_4N_2 se ter dissolvido adicionou-se H_2O (10 ml) e concentrou-se a mistura sob pressão reduzida até se obter o volume de aproximadamente 20 ml. Extraiu-se a solução com CHCl_3 e fez-se a secagem (MgSO_4) dos extractos orgânicos combinados, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (1,5 g) por cromatografia (eluição com 25% de Et_2O /hexano).

^1H RMN (CDCl_3) 3.8 (3H, s, OCH_3), 4.3 (2H, s, CH_2CO) e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 83

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 127 no quadro I).

Gota a gota adicionou-se bromo (1,6 g; 0,52 ml; 10 mmol) a ácido 2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-

-acético (2,37 g; 10 mmol) dissolvido em AcOH (30 ml) e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 2 horas. Separou-se o precipitado por sucção, lavou-se com CH_2Cl_2 e secou-se ao ar para proporcionar o correspondente derivado ácido de 5-bromo-tiazol. Esterificou-se este composto pelo processo usual para proporcionar o produto desejado (2,0 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 7.1 (2H, t, C-H aromático), e 7.85 (2H, dd, C-H aromático).

EXEMPLO 84

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 128 no Quadro I).

Pelo processo habitual esterificou-se ácido 5-bromo-2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-acético (0,5 g; 1,58 mmol) (preparação descrita no Exemplo 83) (ver Exemplo 3) para proporcionar o produto desejado (0,46 g).

^1H RMN (CDCl_3) 2.28 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.25 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.12 (2H, m, C-H aromático), e 7.8 (2H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 85

Preparação de ester n-pentílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 129 no Quadro I).

Fectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando n/pentanol (2 equivalentes; 0,53 g; 6 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (0,4 g).

^1H RMN (CDCl_3) 0,85 (3H, t, CH_2CH_3), 1.3 (4H, m, H alifáticos), 1.63 (2H, m, H alifático), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.15 (2H, t, OCH_2CH_2), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 86

Preparação de ester n-hexílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 130 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando n-hexanol (2 equivalentes; 0,614 g; 6,0 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (0,35 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.0 (3H, t, CH_2CH_3), 1.45 (8H, m, H alifático), 1,8 (2H, m, H alifático), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 4.3 (2H, t, OCH_2CH_2) e 7.75 (4H quarteto AB, C-H aromático).

Exemplo 87

Preparação de ester atílico do ácido 5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-fluoro-acético. (Composto No. 132 no Quadro I).

Durante 1 hora aqueceu-se à temperatura de 130°C uma mistura de ester etil-5-cloro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-bromo-acético (Composto No. 122) (1 g; 2,5 mmol) de CsF (3 equivalentes; 1,15 g; 7,5 mmol) em DMF seca (10ml). Arrefeceu-se a mistura de reacção e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (0,15 g) por cromatografia (eluição com 20% de Et_2O /hexano).

^1H RMN (CDCl_3) 1.35 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.35 (2H, q, OCH_2CH_3), 6.05 (1H, d, CHF) e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 88

Preparação de ester metílico do ácido 5-nitro-2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto 137 no Quadro 1).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 82 utilizando ester metil-2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-acético (Composto No. 139) (1,5 g; 5,6 mmol) em vez de ester metil-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético para proporcionar o produto desejado (0,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.3 (2H, s, CH_2CO),
7.2 (2H, dd, C-H aromático), e 8.0
(2H, dd, C-H aromático).

EXEMPLOR 89

Preparação do ácido 5-bromo-2-(3-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 140 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 1 utilizando ácido 2-(3-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético em vez de ácido 2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético para proporcionar o produto desejado.

^1H RMN (d_6 -DMSO) 3.92 (2H, s, CH_2CO), 7.4 (2H, m, C-H aromático), 7.70 (1H, m, C-H aromático), e 7.87 (1H, d, C-H aromático).

EXEMPLO 90

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-2-fenil-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 141 no Quadro I).

Pelo processo habitual esterificou-se o ácido 5-bromo-2-fenil-tiazol-4-il-acético (obtido por bromação simples do ácido correspondente, ver por exemplo o Exemplo 83) (0,5 g; 1,68 mmol) para proporcionar o produto desejado (0,13 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.4 (3H, m, C-H aromático), e 7.85 (2H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 91

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-fenil-tiazol-4-il-acético (Composto No. 142 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 3 utilizando ácido 5-bromo-2-fenil-tiazol-4-il-acético (0,5 g; 1,68 mmol) em vez de ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético para proporcionar o produto desejado (0,17 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO),
7.4 (3H, m, C-H aromático), e 7.85
(2H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 92

Preparação do ester etílico do ácido 5-bromo-2-(3-cloro-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 143 no Quadro I).

Pelo processo habitual esterificou-se ácido 5-bromo-2-(3-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (0,4 g; 1,2 mmol) para proporcionar o produto desejado (0,25 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.4 (2H, m, C-H aromático), 7.7 (1H, m, C-H aromático), e 7.9 (1H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 93

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(3-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 144 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe por métodos análogos ao descrito no Exemplo 92.

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO),
7.4 (2H, m, C-H aromático), 7.7 (1H, m, C-H aromático), e 7.9 (1H, d, C-H aromático).

EXEMPLO 94

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 145 no Quadro I).

Durante 1,5 horas aqueceu-se à temperatura de 100°C uma mistura de ácido 2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (8,0 g; 31,6 mmol), de bromo (2 ml) e de ácido acético (100 ml). Arrefeceu-se a mistura de reação e separou-se o precipitado por sucção. Levou-se metade do sólido ao refluxo em metanol durante 5 horas. Concentrou-se a mistura de reação e purificou-se o produto (1,1 g) por cromatografia.

^1H RMN (CDCl_3) 3.85 (3H, s, OCH_3), 5.75 (1H, s, CHBr),
e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 95

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-(4-cloro-fenil) tiazol-4-il-bromo-acético. (Composto No. 146 no Quadro I).

Levou-se a metade restante do sólido do Exemplo 94 ao refluxo em etanol durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura de reação, filtrou-se e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (1,0 g) por cromatografia.

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), 5.7 (1H, s, CHBr), e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 96

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-bromo-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 147 no Quadro I).

Preparou-se este composto por métodos análogos aos descritos no Exemplo 2

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO),
e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 97

Preparação de ester etílico de ácido 5-bromo-2-(4-bromo-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 148 no Quadro I).

Preparou-se este composto por métodos análogos aos descritos no Exemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.85 (CH_2CO), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 98

Preparação de ester n-propílico do ácido 5-bromo-2-(4-bromo-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 149 no Quadro I).

Preparou-se este composto por métodos análogos aos descritos no Exemplo 7.

^1H RMN (CDCl_3) 0.95 (3H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.7 (2H, sexteto, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (2H, s, CH_2CO), 4.1 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 99

Preparação de ácido 5-bromo-2-(4-bromo-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 150 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção descrita no Exemplo 83 utilizando ácido 2-(4-bromo-fenil)tiazol-4-il-acético (4 g; 13,5 mmol) para proporcionar o produto desejado (3,76 g).

^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}+\text{CDCl}_3$) 3.75 (2H, s, CH_2CO), 7.8 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 100

Preparação de ácido 5-bromo-2-(4-trifluoro-metil-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 151 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe por métodos análogos aos descritos no Exemplo 83.

^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}+\text{CDCl}_3$) 3.9 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) e 7.85 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 101

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 152 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe efectuando uma reacção análoga à descrita no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO), e 7.8 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 102

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-2-(4-trifluoro-metil-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 153 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe por métodos análogos aos descritos no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO), 4.2 (2H, q, OCH_2CH_3), e 7.8 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 103

Preparação de ester metílico do ácido 5-amino-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 154 no Quadro I).

Utilizando com catalisador 10% de paládio-em carvão hidrogenou-se o ester metil-5-nitro-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (Composto No. 126) (0,85 g) em $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (50 ml/5 ml). Purificou-se o produto (0,2 g) por cromatografia (eluição com 20% de Et_2O /hexano).

^1H RMN (CDCl_3) 3.7 (3H, s, CO_2CH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO), e 7.5 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 104

Preparação de ácido 5-bromo-2-(2,4-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 155 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe por métodos análogos aos descritos no Exemplo 83.

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (2H, s, CH_2CO), 7.53 (1H, m, C-H aromático), 7.74, m, C-H aromático), 7.9 (1H, m, C-H aromático e 12.5 (1H, bs, CO_2H).

EXEMPLO 105

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(2,4-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 157 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe por métodos análogos aos descritos no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 2.

^1H NMR (CDCl_3) 3.8 (3H, s, CO_2CH_3), 4.1 (2H, s, CH_2CO), 7.0 (1H, m, C-H aromático), 7.1 (1H, m, C-H aromático), e 8.65 (1H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 106

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-2-(2,4-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 158 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 3.

^1H NMR (CDCl_3) 1.3 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.15 (2H, s, CH_2CO), 4.25 (2H, q, OCH_2CH_3), 7.0 (1H, m, C-H), 7.12 (1H, m, C-H aromático), e 8.7 (1H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 107

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(3,4-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 159 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe conforme descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.88 (2H, s, CH_2CO), 7.25 (1H, m, C-H aromático), 7.6 (1H, m, C-H aromático), e 7.75 (1H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 108

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-2-(3,4-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 160 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe conforme descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 3.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + d_6\text{DMSO}$)

1.33 (3H, t, OCH_2CH_3), 4.28 (2H, q, OCH_2CH_3), 4.32 (2H, s, CH_2CO), 7.4 (1H, m, C-H aromático), e 8.15 (2H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 109

Preparação de ácido 5-bromo-2-fenil-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 162 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + d_6\text{DMSO}$)

3.85 (2H, s, CH_2CO), 7.45 (3H, m, C-H aromático), e 7.89 (2H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 110

Preparação de ácido 5-bromo-2-(4-fluoro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 163 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe por métodos análogos ao descrito no Exemplo 83.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + d_6\text{DMSO}$)

3.84 (2H, s, CH_2CO), 7.13 (1H, t, C-H aromático), 7.8 (1H, m, C-H aromático), e 8.05 (1H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 111

Preparação de N,N-dimetil-5-bromo-2-(2,6-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acetamida. (Composto No. 164 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 83 utilizando N,N-dimetil-2-(2,6-difluoro-fenil)tiazol-4-il-acetamida (1 g; 3,5 mmol) para proporcionar o produto desejado (1,1 g).

^1H RMN (d_6 DMSO) 2.95 (3H, s, NCH_3), 3.2 (3H, s, NCH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 7.4 (2H, m, C-H aromático), e 7.7 (1H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 112

Preparação de N,N-dimetil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-aceto-hidrazida. (Composto No. 165 no Quadro I).

Efectuou-se a reacção conforme descrito no Exemplo 52 utilizando N,N-dimetil-hidrazina (0,28g; 4,84 mmol) em vez de neopentanol para proporcionar o produto desejado (recristalização a partir de EtOAC) (1,08 g).

^1H RMN (CDCl_3) 2.55 (3H, s, NCH_3), 2.60 (3H, s, NCH_3), 4.0 (2H, s, CH_2CO), 6.1 (1H, bs, $\text{HNN}(\text{CH}_3)_2$), e 7.65 (4H, quarteto AB,, C-H aromático).

EXEMPLO 113

Preparação do Composto No. 166 no Quadro I).

Gota a gota adicionou-se iodo-metano (2 ml em excesso) a uma suspensão de N,N-dimetil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-aceto-hidrazida (Exemplo 112) (0,52 g; 1,4 mmol) em metanol seco (15 ml) e agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 24 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e triturou-se o resíduo com Et_2O para proporcionar o produto desejado (0,14 g).

^1H RMN (d_6 DMSO) 3.9 (9H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 3.95 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 114

Preparação de metílico do ácido 5-bromo-2-(4-toluil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 167 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3) 3.4 (3H, s, CH_3 aromático), 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.90 (2H, s, CH_2CO), e 7.5 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 115

Preparação de ester etílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-tio-acético. (Composto No. 168 no Quadro I).

Durante 8 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (0,5 g; 1,5 mmol), de EtSH (2 equivalentes; 0,245 g; 3,0 mmol), de piridina (3 equivalentes; 0,625 g) e de dicloro-fosfato de fenilo (1,5 equivalentes; 0,63 g). Verteu-se a mistura em água gelada e extraiu-se com CHCl_3 . Fez-se a secagem (MgSO_4) dos extractos orgânicos combinados, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto (0,17 g) por cromatografia (eluição com 5% de Et_2O /hexano).

^1H RHN (CDCl_3) 1.3 (3H, t, SCH_2CH_3), 2.9 (2H, q, SCH_2CH_3), 4.05 (2H, s, CH_2CO), e 7.65 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 116

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-metoxi-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 169 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (2H, s, CH_2CO), 3.85 (6H, s, CO_2CH_3), 7.4 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 117

Preparação de ácido 5-bromo-2-(4-metoxi-fenil) tiazol-4-il-acético. (Composto No. 170 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83.

^1H RMN (d_6 DMSO) 3.85 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.87 (3H, s, OCH_3), e 7.45 (4H, quarteto AB, C-H).

EXEMPLO 118

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-tiazol-4-il-acético. (Composto No. 171 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterificação conforme descrito no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3) 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 3.9 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 119

Preparação de ácido 5-bromo-2-(4-acetil-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 172 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83.

^1H RMN (d_6 -DMSO) 2.6 (3H, s, COCH_3), 3.83 (2H, s, CH_2CO), e 8.0 (4H, m, C-H aromático).

EXEMPLO 120

Preparação de ester metílico do ácido 2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-fluoro-acético. (Composto No. 173 no Quadro I).

Durante 24 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (0,5 g; 1,4 mmol), de Ag(I)F (2 equivalentes; 0,35 g; 2,8 mmol) e de CH_3CN (seco, 10 ml). Filtrou-se a mistura de reacção e concentrou-se o

filtrado sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (0,22 g).

^1H RMN (CDCl_3) 3.9 (3H, s, CO_2CH_3), 6.0 (1H, d, CHF),
5.5 (1H, s, H do anel do tiazol), e 7.7
(4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 121

Preparação de ester metílico do ácido 5-bromo-2-(4-hidroxifenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 174 no Quadro I).

Preparou-se o composto em epígrafe pelo método descrito no Exemplo 83 seguindo-se a esterilização pelo método descrito no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3 + d_6 DMSO)
3.7 (3H, s, CO_2CH_3), 3.8 (2H, s, CH_2CO), 7.3 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 122

Preparação do Composto No. 176 no Quadro I.

Durante 8 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 4-cloro-tio-benzamida (8,6 g; 54,7 mmol), de 3-oxo-2-cloro-glutarato de dimetilo (Bader, 1 equivalente; 10,2 g) e de metanol seco (100 ml). Aqueceu-se a mistura de reacção até a temperatura ambiente e obteve-se o produto (Composto No. 175) (8,6 g) por filtração.

^1H RMN (CDCl_3) 3.70 (3H, s, CO_2CH_3), 3.9 (3H, s, CO_2CH_3), 4.3 (2H, s, CHCO), e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 123

Preparação do Composto No. 176 da Quadro I

Fez-se a hidrolise alcalina do Composto No. 175 (Exemplo 122) (2,0 g) pelo processo habitual para proporcionar o produto desejado (1,3 g).

^1H RMN (d_6 DMSO) 4.25 (2H, s, CH_2CO), e 7.7 (4H, quarteto AB, C-H AROMÁTICO).

EXEMPLO 124

Preparação do ácido 5-hidroxi-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético. (Composto No. 177 no Quadro I).

Durante 3 dias agitou-se vigorosamente à temperatura ambiente uma mistura de 4-cloro-tio-benzoato de metilo (2,11 g; 11,3 mmol), de ácido aspártico (2,7 g; 2,02 mmol), de uma solução aquosa de NaOH (3N, 8,8 ml) e de Et₂O (8 ml). Separou-se a camada aquosa, acidificou-se (com HCl diluído) e extraiu-se com Et₂O (2 x 25 ml). Fez-se secagem (MgSO₄) dos extractos etéreos combinados, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o ácido N-p-cloro-tio-benzol-aspártico (0,23 g).

¹H RMN (CDCl₃ + d₆ DMSO)

3.4 (2H, dq, CH₂CO₂H), 5.7 (1H, m, HN-CH), 7.6 (4H, qAB, C-H aromático), 7.8 (2H, bs, 2xCO₂H), e 8.4 (1H, d, NH-CH).

Dissolveu-se este composto em ácido trifluoro-acético (1 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 12 horas e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o produto desejado (0,15 g).

¹H RMN (d₆DMSO) 3.5 (2H, s, CH₂CO₂H), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

Nota: A RMN em CDCl₃ indica a presença do tautomero do ácido 5-(4H)-ona-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético.

EXEMPLO 125

Preparação de 2-[5-metil-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il]-propionato de metilo. (Composto No. 178 no Quadro I).

Durante 17 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de (4-bromo-2-metil-3-oxo)-pentanoato de metilo (1,0 g; 4,5 mmol), de 4-cloro-tio-benzamida (0,7 g; 4,5 mmol) e de etanol. Arrefeceu-se a mistura de reacção e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em CHCl₃, lavou-se com uma solução de NaHCO₃, e com água, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para

proporcionar o produto (034 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.55 (3H, d, CH_3CH), 2.45 (3H, s, CH_3 do tiazol), 3.7 (3H, s, CO_2CH_3), 3.95 (1H, q, CH_3CH), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 126

Preparação de 2-[5-bromo-metil-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il]-propionato de metilo. (Composto No. 179 no Quadro I).

Durante 2 horas irradiou-se com UV uma mistura de 2-(5-metil-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il)-propionato de metilo (composto No. 178) (0,5 g; 1,7 mmol), de NBS (0,33 g; 1,87 mmol) e de periodeto de benzoilo (catalisador). Arrefeceu-se a mistura de reacção, filtrou-se e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com hexano para proporcionar o produto (0,45 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1.65 (3H, d, CH_3CH), 3.7 (3H, s, CO_2CH_3), 4.0 (1H, q, CH_3CH), 4.8 (2H, quarteto AB, CH_2Br), e 7.65 (4H quarteto AB, C-H aromático).

EXEMPLO 127

Preparação do Composto No. 133 no Quadro I.

Durante 6 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de ester metil-5-bromo-2-(4-cloro-fenil)tiazol-4-il-acético (1,0 g; 3,0 mmol), de reagente de Lawessons (2,5 g; 6,2 mmol) e de xileno (10 ml). Arrefeceu-se a mistura de reacção, filtrou-se e adicionou-se 5 g de silica ao filtrado. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e extraiu-se com CHCl_3 . Fez-se a secagem dos extractos de CHCl_3 combinados, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto por cromatografia (eluição com 50% de Et_2O /hexano) para proporcionar o composto desejado.

^1H RMN (CDCl_3) 4.10 (3H, s, $\overset{\text{H}}{\text{COCH}_3}$), 4.25 (2H, s, CH_2CO), e 7.6 (4H, quarteto AB, C-H aromático).

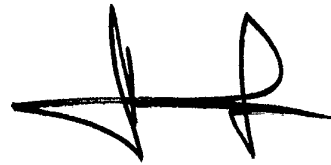
Dados Biológicos

Testou-se a actividade herbicida dos compostos de fórmula geral (I) do modo seguinte:

Utilizando uma concentração apropriada de composto fez-se a sua incorporação numa emulsão de 4% de metil-ciclo-hexanona e de 0,4% de uma mistura de 3,6 partes de "Tween 20" e de 1 parte de "Span 80". O Tween 20 é uma Marca Comercial de um agente tensio-activo constituído por um condensado na proporção 20 molar de tóxido de etileno com laurato de sorbitano. O Span 80 é uma Marca Comercial de um agente tensio-activo constituído por monolaurato de sorbitano. Preparou-se a formulação dissolvendo o composto na quantidade necessária de mistura de solvente/agente tensio-activo. Fez-se a adição de pequenas esferas de vidro quando necessário. ajustou-se o volume total do líquido para 5 ml por adição de água e agitou-se a mistura para efectuar a dissolução completa do composto. Depois de se ter preparado a formulação deste modo, e após remoção das esferas de vidro quando necessário, diluiu-se com água até se obter o volume de aspersão final (45 ml).

As composições de aspersão assim preparados foram aspergidas sobre plantas novas envazadas (teste pós-emergência) numa proporção equivalente a 1000 litros por hectare. Fez-se a avaliação dos danos provocados às plantas 13 dias após a aspergimento, por comparação com plantas não tratadas, utilizando uma escala de 0 a 5 em que o significa 0-10% de danos, 1 significa 11 a 25% de danos, 2 significa 26 a 50% de danos, 3 significa 51 a 80% de danos, 4 significa 81 a 95% de danos e 5 significa 96 a 100% de danos.

Num teste efectuado para detectar a actividade hebicida pré-emergência, as sementes das espécies testadas foram colocadas sobre a superfície de tabuleiros de plástico contendo adubo químico e foram aspergidas com as composições numa proporção equivalente a 1000 litros por hectare. Depois fez-se a cobertura das sementes com mais adubo químico. Decorridos 20 dias após aspergimento, os rebentos dos tabuleiros de plástico aspergidos foram comparados com



os rebentos de tabuleiros de controlo não tratados, tendo-se feito a avaliação dos danos na mesma escala de 0 a 5.

Os resultados dos testes encontram-se no Quadro III seguinte.

•
•
•

QUADRO III

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	PLANTAS TESTADAS (Ver o Quadro IV)																									
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Bd	Ip	Am	Pi	Ca	Ga	Xa	Xa	Ab	Co	Av	Dg	Al	St	Ec	Sh	Ag	Cn	
4	4	Pré	5	5	4	5	3	4	3	4	2	5	5	5	5	5	-	5	4	1	4	3	3	3	3	5	4	
		Posto	2	3	0	4	2	0	3	1	4	3	4	3	-	4	3	4	0	1	1	1	1	0	2	1	3	
17	4	Pré	4	4	3	5	1	3	3	3	3	3	3	4	5	4	-	5	4	1	5	3	2	3	3	4	4	
		Posto	0	2	3	3	1	2	0	2	3	3	3	3	4	-	3	3	3	2	2	1	1	3	2	3	3	
19	4	Pré	4	5	1	5	3	4	3	4	3	5	5	5	5	4	-	5	5	0	4	4	2	3	4	5	5	
		Posto	2	4	4	4	1	0	2	3	3	4	4	5	4	-	4	4	4	2	3	2	3	3	3	0	4	
20	4	Pré	4	4	1	5	2	4	-	3	4	5	5	5	-	4	-	5	5	1	4	4	2	4	4	5	5	
		Posto	3	3	4	4	1	0	0	2	0	5	4	4	4	-	4	4	4	0	0	0	0	1	0	0	0	

QUADRO III (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE ALIPAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	PLANTAS TESTADAS (Ver o Quadro IV)																									
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Bd	Ip	Am	Pi	Ca	Ga	Xa	Xs	Ab	Co	Av	Dg	Al	St	Ec	Sh	Ag	Cn	
24	5	PRÉ	3	4	0	4	-	5	5	-	0	3	-	2	-	0	-	0	-	-	5	-	5	5	-	5	4	
		POSTO	3	4	1	4	1	3	0	-	2	4	3	4	-	0	-	4	-	1	4	-	5	5	-	3	3	
57	4	Pré	2	5	2	4	0	3	4	3	2	-	5	5	-	2	-	5	5	1	3	4	2	4	3	4	4	
		Posto	1	2	2	4	0	0	1	1	0	4	2	4	4	-	4	2	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0
61	4	Pré	0	2	2	5	0	1	2	4	0	5	5	4	4	4	-	2	5	0	-	2	2	3	3	5	3	
		Posto	0	1	3	4	1	1	0	1	0	3	3	1	0	-	3	3	3	1	2	2	2	3	3	1	3	
63	4	Pré	2	3	1	5	2	3	4	3	3	5	3	3	4	1	-	1	3	1	-	3	3	2	3	3	1	
		Posto	0	1	0	2	0	0	0	1	3	1	2	2	-	-	1	1	3	-	0	0	0	0	2	0	0	
183	4	Pré	4	4	4	4	0	0	0	2	2	4	4	4	4	3	-	3	5	0	0	0	0	0	0	0	3	

QUADRO III (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	Sb	RP	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Bd	Ip	Am	Pi	Ca	Ga	Xa	Xs	Ab	Co	Av	Dg	Al	St	Ec	Sh	Ag	Cn		
186	4	Pré Posto	5	5	4	5	0	0	0	4	0	4	4	5	5	3	-	5	5	0	1	3	0	0	0	2	4		
			0	0	0	4	0	0	1	0	2	0	1	0	-	0	-	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0		
187	4	Pré	0	3	4	4	0	0	2	0	0	4	3	3	-	0	-	1	4	0	0	0	0	0	0	0	3		
193	4	Pré	5	0	2	0	2	1	5	0	-	2	5	-	0	-	0	0	0	3	1	3	0	0	0	-	-		
194	4	Pré	4	4	4	3	0	0	2	2	1	-	2	5	-	0	-	4	4	0	1	0	0	1	0	2	-		
195	4	Posto	1	2	2	3	2	0	1	1	3	2	2	2	3	-	0	4	2	1	2	0	2	3	4	1	1		

QUADRO III (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGÊNCIA	Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Bd	Ip	Am	Pi	Ca	Ga	Xa	Xs	Ab	Co	Av	Dg	Al	St	Ec	Sh	Ag	Cn
68	4	Pré	0	0	0	1	1	1	2	0	0	1	3	3	4	0	-	0	1	1	-	2	1	2	3	1	-
		Posto	1	1	0	3	0	0	0	0	1	0	1	0	1	-	-	2	0	3	0	0	0	0	3	1	0
70	4	Pré	0	4	2	5	1	2	2	3	0	3	0	0	4	1	-	2	2	0	2	1	2	1	2	-	3
		Posto	3	4	3	3	4	1	1	3	0	3	2	-	3	-	3	2	4	2	2	1	0	2	2	2	0
71	4	Pré	3	4	3	5	4	4	5	3	0	3	3	5	4	3	-	5	4	1	4	2	2	3	4	-	5
		Posto	2	4	2	4	2	1	0	3	2	4	3	3	4	-	3	3	4	0	2	0	0	1	1	1	2
72	4	Pré	0	4	1	5	3	3	4	3	2	3	4	5	5	3	-	5	5	0	4	2	2	1	3	-	5
		Posto	1	3	1	3	3	0	0	3	0	3	3	4	3	-	3	3	3	1	3	0	0	0	0	0	1

QUADRO III (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO REÉ - OU POSTO EMERGENCIA	Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Ww	Rc	Bd	Ip	Am	Pi	Ca	Ga	Xa	Ab	Co	Av	Dg	Al	St	Ec	Sh	Ag	Cn	
76	4	Pré	0	0	0	1	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	-
178	3.75	Pré Posto	0	0	0	4	0	0	0	0	0	2	3	1	0	4	-	1	5	0	0	0	0	0	2	-	
			0	0	1	4	0	0	0	0	0	3	0	0	0	-	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
123	4	Pré Posto	1	2	2	5	0	0	3	1	0	4	4	3	4	0	-	2	0	0	0	0	0	0	2	-	
			0	3	1	4	0	0	0	0	3	1	2	2	-	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
122	3	Pré Posto	1	3	1	5	0	3	3	2	0	4	4	4	4	3	-	2	2	0	0	0	0	2	3	-	
			0	3	4	4	0	0	4	0	4	0	2	2	-	4	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	

Q U A D R O I V

Abreviaturas Utilizadas nas Plantas Testadas

- Sb - Beterraba sacarina
Rp - Colza
Ct - Algodão
Sy - Soja
Mz - Milho
Ww - Trigo de inverno
Rc - Arroz
Bd - Bidens pilosa
Ip - Ipomoae purpurea
Am - Amaranthus retroflexus
Pi - Polygonum aviculare
Ca - Chenopodium album
Ga - Galium aparine
Xa - Xanthium spinosum
Xs - Xanthium strumarium
Ab - Abutilon theophrasti
Co - Cassia obtusifolia
Av - Avena fatua
Dg - Digitaria sanguinalis
Al - Alopercurus myosuroides
St - Setaria viridis
Ec - Echinochloa crus-galli
Sh - Sorghum halepense
Ag - Agropyron repens
Cn - Cyperus rontundus

Testou-se a actividade herbicida de alguns compostos utilizando um método alternativo que consiste no seguinte:

Incorporou-se cada composto em concentração apropriada numa emulsão de 4% de metil-ciclo-hexanona e de 0,4% de uma mistura de 3,6 partes de Tween 20 e de uma parte de Span 80. O Tween 20 é uma Marca Comercial de um agente tensio-activo constituído por um condensado na concentração 20 molar de óxido de etileno com laurato de sorbitano. O Span 80 é uma Marca Comercial de um agente tensio-activo constituído por monolaurato de sorbitano. Preparou-se a formulação dissolvendo o composto na quantidade necessária de mistura de solvente/agente tensio-activo. Adicionou-se esferas de vidro quando necessário, ajustou-se o volume total de líquido para 5 ml utilizando água e agitou-se a mistura para efectuar a dissolução completa do composto. Após a remoção das esferas de vidro quando necessárias, diluiu-se com água a formulação assim preparada até se obter um volume final de aspersão de 45 ml.

As composições de aspersão preparadas deste modo foram aspergidas sobre plantas novas envazadas (teste-pós-emergência) numa proporção equivalente a 1000 litros por hectare. Os danos provocados às plantas foram avaliados 13 dias após o aspergimento por comparação com plantas não tratadas tendo-se utilizado uma escala de 0 a 9 em que 0 significa 0% de danos, 1 significa 1 a 5% de danos, 2 significa 6 a 15% de danos, 3 significa 16 a 25% de danos, 4 significa 26 a 35% de danos, 5 significa 36 a 59% de danos, 6 significa 60 a 69% de danos, 7 significa 70 a 79% de danos, 8 significa 80 a 89% de danos e 9 significa 90 a 100% de danos.

Num teste efectuado para se detectar a actividade herbicida pré-emergência as sementes de cereais foram semeadas a 2 cm de profundidade (isto e, Sb, Ct, Rp, Ww, Mz, Rc, SY) e as sementes de ervas daninhas foram semeadas a 1 cm de profundidade sob o adubo químico e foram aspergidas com as composições numa proporção equivalente a 1000 litros por hectare. Decorridos 20 dias após o aspergimento, os reben-

tos nos tabuleiros de plástico aspergidos foram comparados com os rebentos nos tabuleiros de controlo não aspergidos tendo-se avaliado os danos utilizando a mesma escala de 0 a 9.

Os resultados dos testes encontram-se representados no Quadro V seguinte.

QUADRO V

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	ESPÉCIES (Ver Quadro VI)																									
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Rc	Ww	Pi	Ca	Ga	Am	Bd	Eh	Ip	Ab	Xa	Xs	Av	Al	Ag	Sh	St	Dg	Ec	Ce	
81	4	Pré	1	1	0	0	2	0	-	3	-	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	-	0	0	-	0	0	0
		Posto	5	7	7	9	4	0	0	8	6	7	8	7	4	7	7	-	8	0	0	2	2	4	2	2	0	0
90	4	Posto	5	5	6	9	3	0	0	7	8	8	7	6	3	2	7	-	7	0	0	5	4	0	0	0	0	
94	4	Pré	1	1	0	1	0	0	0	-	0	-	0	0	0	0	0	-	-	0	0	-	1	0	0	0	1	
		Posto	5	6	8	8	6	0	0	3	6	8	8	8	5	2	6	-	7	0	0	3	2	0	3	2	0	0
71	4	Pré	0	0	0	2	0	0	0	-	0	-	0	0	0	0	0	-	-	0	0	-	0	0	0	0	0	
		Posto	5	8	9	9	6	0	0	7	8	8	9	8	4	6	7	-	7	0	0	4	5	5	5	4	0	

QUADRO V (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ -OU POSTO EMERGENCIA	ESPÉCIES (Ver Quadro VI)
107	4	Posto	Sb Rp Ct Sy Mz Rc Ww Pi Ca Ga Am Bd Eh Ip Ab Xa Xs Av Al Ag Sh St Dg Ec Ce 5 8 8 8 8 0 3 7 9 8 9 6 5 5 7 - 8 0 0 5 4 2 8 5 0
100	4	Posto	7 6 8 8 6 0 0 7 8 8 8 7 4 5 7 - 8 0 0 6 4 3 3 0 0
114	4	Posto	5 8 8 8 6 1 2 8 8 8 9 7 5 8 7 - 8 2 0 5 4 4 6 6 0
115	4	Posto	5 9 9 9 3 0 2 7 8 8 9 7 5 5 7 - 7 0 0 2 5 2 6 5 0
109	4	Posto	6 7 8 9 3 0 0 5 6 8 6 8 4 3 6 - 8 0 2 0 4 4 0 0 0

QUADRO V (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	ESPÉCIES (Ver Quadro VI) Sb Rp Ct Sy Mz Rc Ww Pi Ca Ga Am Bd Eh Ip Ab Xa Xs Av A1 Ag Sh St Dg Ec Ce
124	2.2	Pré Posto	0 8 8 9 1 2 7 6 9 9 9 4 0 6 9 - 0 3 - 5 0 - 5 5 1 - 3 7 0 1 2 7 7 - 9 8 3 1 0 - 9 0 0 4 0 0 1 0 0
127	4	Pré Posto	0 2 0 9 0 5 0 2 5 5 0 0 0 0 9 0 - 0 0 - 0 0 0 0 0 0 0 0 2 0 0 5 0 0 5 0 0 0 3 - 3 0 0 0 0 0 0 0 0
128	4	Pré Posto	5 7 0 9 2 3 5 4 7 9 0 5 3 0 4 0 - 0 0 - 0 0 0 0 3 0 0 4 3 0 0 0 2 3 9 1 3 0 3 - 5 0 0 0 3 2 2 1 0
132	1	Pré	0 7 5 9 0 0 5 2 8 7 0 9 0 0 0 9 - 0 0 - 5 0 5 8 2

QUADRO V (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	ESPÉCIES (Ver Quadro VI)																									
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Rc	Ww	Pi	Ca	Ga	Am	Bd	Eh	Ip	Ab	Xa	Xs	Av	Al	A ₂	Sh	St	Dg	Ec	Ce	
147	2.4	Posto	6	8	6	9	3	0	4	6	7	7	7	8	7	6	7	-	8	2	2	3	0	4	3	4	0	
148	2.4	Posto	6	6	7	8	4	3	4	7	7	6	6	7	6	7	7	-	7	2	2	2	2	4	5	5	2	
149	2.4	Posto	5	5	7	8	5	2	5	6	7	7	7	8	6	7	8	-	8	3	2	3	2	2	5	4	0	
150	2.4	Posto	5	4	4	8	4	2	3	3	5	5	4	6	3	5	6	-	6	2	3	3	2	2	4	3	0	
162	4	Pre	0	9	9	0	1	0	-	5	-	0	0	0	0	2	0	-	1	0	-	0	0	2	0	0		
		Posto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	1	0	0	0	-	0	0	0	0	

QUADRO V (Continuação)

COMPOSTO Nº.	PROPORÇÃO DE APLICAÇÃO Kg/ha	APLICAÇÃO PRÉ - OU POSTO EMERGENCIA	ESPÉCIES (Ver Quadro VI)																									
			Sb	Rp	Ct	Sy	Mz	Rc	Ww	Pi	Ca	Ga	Am	Bd	Eh	Ip	Ab	Xa	Xs	Av	Al	Ag	Sh	St	Dg	Ec	Ce	
163	4	Pré Posto	0	2	0	9	0	5	3	-	9	-	0	2	0	0	5	0	-	0	5	-	0	0	0	0	3	
			0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	-	1	0	0	0	-	0	0	0	0	
164	4	Posto	2	6	0	0	2	0	0	2	4	2	0	0	0	0	0	-	0	2	0	0	0	0	0	6	0	
168	4	Possto	2	0	4	9	0	0	0	2	3	-	3	4	2	3	7	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	

Q U A R D O V I

Abreviaturas Utilizadas para as Plantas Testadas no Quadro

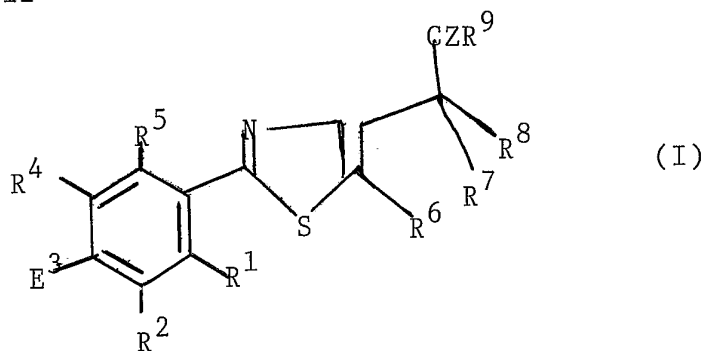
V

- Sb - Beterraba sacarina
Rp - Colza
Ct - Algodão
Sy - Soja
Mz - Milho
Rc - Arroz
Ww - Trigo de Inverno
Bd - Bidens pilosa
Ip - Ipomoea lacunosa (pre-emergence)
Ipomoea hederacea (post emergence)
Am - Amaranthus retroflexus
Pi - Polygonum aviculare
Ca - Chenopodium album
Ga - Galium aparine
Xa - Xanthium spinosum
Xs - Xanthium strumarium
Ab - Abutilon theophrasti
Eh - Euphorbia heterophylla
Av - Avena fatua
Dg - Digitaria sanguinalis
AL - Alopecurus myosuroides
St - Setaria viridis
Ec - Echinochloa crus-galli
Sh - Sorghum halepense
Ag - Agropyron repens
Ce - Cyperus esculentes

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

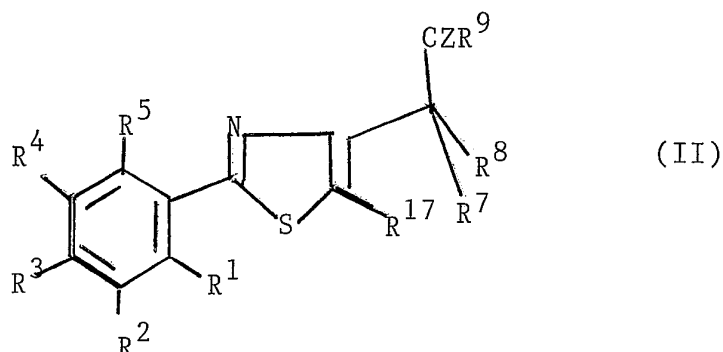
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula II



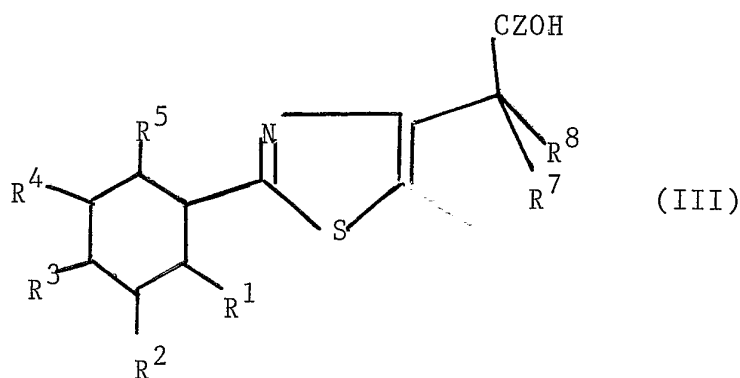
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são independentemente seleccionados de entre hidrogênio, hidroxí, alquilo, alcoxi, alquil-carbonilo, halogéneo, nêtrilo, nitro, halo-alquilo e halo-alcoxi; R^7 é hidrogênio, alquilo inferior, halo-alquilo, $C(O)_m R^{10}$ ou halogéneo; R^8 é hidrogênio, alquilo inferior ou halogéneo ou o grupo R^7 e R^8 em conjunto formam um grupo oxo; e o grupo CZR^9 é carboxi ou um seu ester, ou R^9 é um grupo SR^{10} ou NR^{11} R^{12} em que R^{11} é hidrogênio ou alquilo e R^{12} é hidrogênio alquilo opcionalmente substituído, $S(P)_n R^{10}$, em que n é 0, 1 ou 2, ou R^9 é um grupo $-NR^{11}NR^{13}R^{14}_n$ em que R^{11} , R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados entre hidrogênio ou alquilo; ou R^9 é um grupo $-NR^{11}+NR^{13}R^{14}_R^{20}X^-$ em que cada R^{11} , R^{13} , R^{14} e R^{20} é hidrogênio ou alquilo e X^- é um anião aceitável em agricultura; Z é oxigênio ou enxofre; e R^{17} é halogéneo, nitrilo, nitro, hidroxí, amino ou mono ou di-alquilamino, caracterizado por

a) quando R^{17} for halogéneo, se fazer reagir um composto de fórmula III



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 e R^8 são como definido anteriormente como cloro ou bromo e depois de desejado se converter o grupo CZOH num grupo diferente CZR⁹ como definido anteriormente, ou

b) quando R^{17} é nitrilo, se submeter um composto de fórmula I



em que R^6 é alcoxi-carbonilo e procedimentos convencionais para transformar um grupo alcoxi-carbonilo num grupo-CN, ou

c) quando R^{17} é nitro, amino ou mono ou dialquil-amino se fazer reagir um derivado ester de um composto de fórmula III com um agente de nitração suave e depois se desejado por se efectuar um ou mais dos passos seguintes:

- i) hidrogenação do grupo nitro R^{17} num grupo amino;
- ii) alquilação do grupo amino R^{17} ; e
- iii) conversão do grupo ester em grupos diferentes CZR⁹.

- 2ª -

Processo para a preparação de uma composição herbicida caracterizado por se incorporar como ingredien-

te activo um composto de fórmula II quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo aceitável em agricultura.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por no composto de fórmula II CZR⁹ ser carboxi ou um seu ester.

- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado por no composto de fórmula I R⁶ ser alquilo inferior ou halogêneo.

- 5ª -

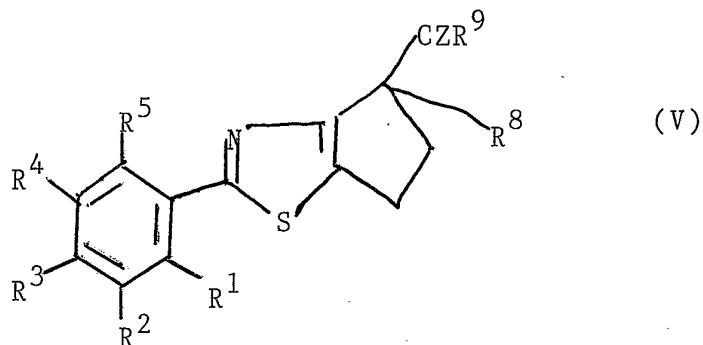
Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por no composto de fórmula I R⁶ ser cloro ou bromo.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 5, caracterizado por no composto de fórmula I R³ ser diferente de hidrogênio.

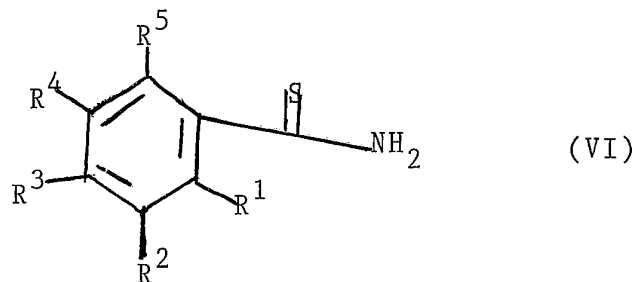
- 7ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula V

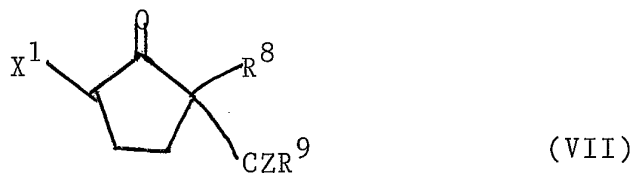


em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ e R⁹ e Z são como defenido na reivindicação 1, caracterizado por

se fazer reagir um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definido na reivindicação 1, com um composto de fórmula VII



em que R^8 , R^9 e Z são como definido na reivindicação 1 e X^1 é um grupo removível.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 7 de Novembro de 1988, sob o N^o. 8826035.1.

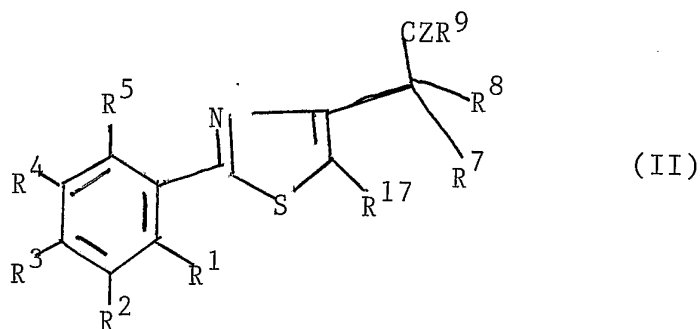
Lisboa, 6 de Novembro de 1989

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

R E S U M O

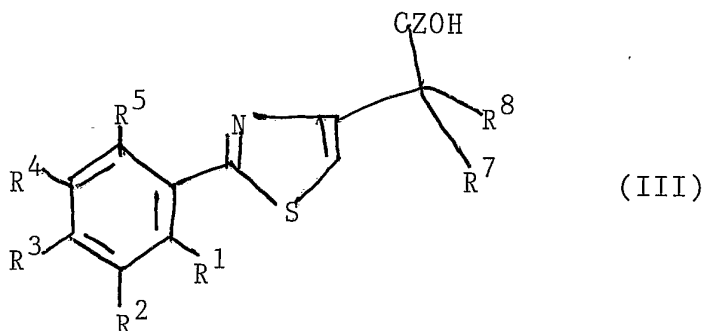
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TIAZOIS E DE COMPOSIÇÕES HERBICIDAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula II



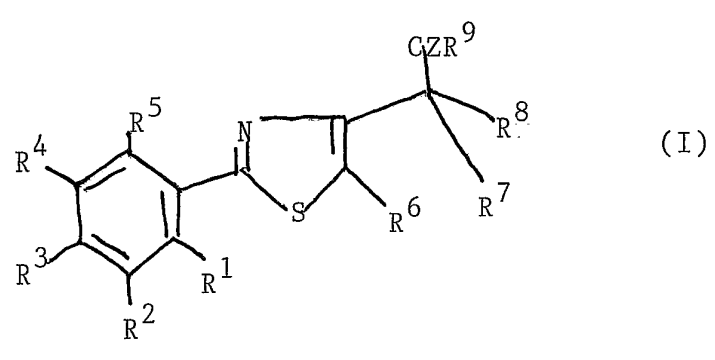
que compreende:

a) quando R^{17} for halogênio, fazer-se reagir um composto de fórmula III



com cloro ou bromo e depois se desejado se converter o grupo CZOH num grupo diferente CZR^9 como definido anteriormente, ou

b) quando R^{17} é nitrilo, submeter-se um composto de fórmula I



a procedimentos convencionais para transformar um grupo alcoxi-carbonilo num grupo -CN, ou
c) quando R¹⁷ é nitro, amino ou mono ou dialquil-amino fazer-se reagir um derivado ester de um composto de fórmula III com um agente de nitração suave e depois se desejado por se efectuar um ou mais dos passos seguintes:

- i) hidrogenação do grupo nitro R¹⁷ num grupo amino;
- ii) alquilação do grupo amino R¹⁷; e
- iii) conversão do grupo ester em grupos diferentes CZR⁹.