

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 95.317 Z

NOME: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., japonesa, industrial,
com sede em 4-7, Doshomacchi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541, Japão

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE UM NOVO COMPOSTO TIAZOL
DESTINADO AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS EM SERES HUMANOS
E ANIMAIS"

INVENTORES:

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

1989/09/15; GB; Nº 8920977.9

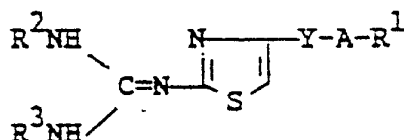
1989/12/19; GB; Nº 8928610.8

1990/06/11 ;GB; Nº.9012962.8

- R E S U M O -

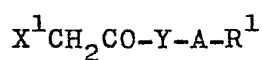
"PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DE UM NOVO COMPOSTO TIAZOL DESTINADO AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS EM SERES HUMANOS E ANIMAIS"

Descreve-se um processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais de fórmula:

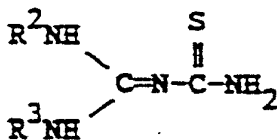


caracterizado pelo facto de compreender:

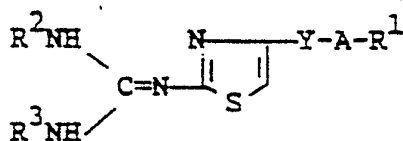
(1) a reacção de um composto da fórmula:



ou de um seu sal, com um composto da fórmula:



ou um seu sal para dar um composto da fórmula:



O presente invento refere-se a um processo para a obtenção de um novo composto tiazol destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais.

Mais particularmente, refere-se a derivados de tiazol e seus sais farmacêuticamente aceitáveis que apresentam uma actividade anti-úlceras e antagonismo ao receptor de H_2 , processos para a sua preparação, uma composição farmacêutica que compreende os mesmos e um método para o tratamento de úlceras, nos seres humanos e nos animais.

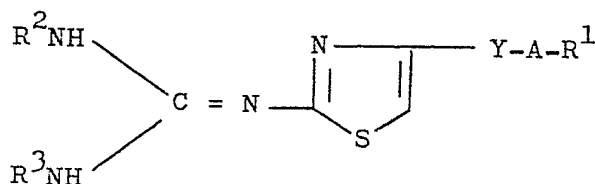
Consequentemente, um objecto do presente invento é proporcionar novos derivados de tiazol e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que possuem actividade anti-úlceras e antagonismo ao receptor de H_2 .

Outro objecto do invento é proporcionar processos para a preparação dos referidos derivados de tiazol e seus sais.

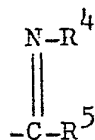
Um outro objecto do presente invento é proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente activo, os referidos derivados de tiazola ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Ainda um outro objecto do presente invento é proporcionar um método terapêutico para o tratamento da úlcera, nos seres humanos e nos animais.

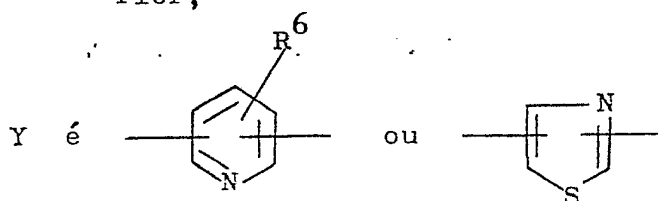
Os derivados de tiazol do presente invento são novos e podem ser representados pela seguinte fórmula geral (I):



1 em que R^1 é amino que pode ter substituinte(s) adequados,
hidroxi, halogéneo, ciano, acilo, tio, he-
5 terocíclico, grupo heterocíclico ou um gru-
po da fórmula



10 em que R^4 é hidrogénio, ciano, acilo, e
 R^5 é amino ou alcoxi inferior,
 R^2 e R^3 são, cada um deles, hidrogé-
nio, acilo ou alquilo inferior
15 que podem ter halogéneo; ou
 R^2 e R^3 encontram-se ligados entre
si para formarem alquileno infe-
rior,



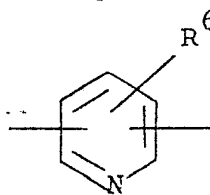
25 em que R^6 é hidrogénio ou halogéneo e
A é alquileno fixado ou inferior,
desde que

30 quando R^1 é amino que pode ter subs-
tituinte(s) adequados e
A é vínculo; ou R^1 é alquil-
tioureído e

A é alquileno inferior, então

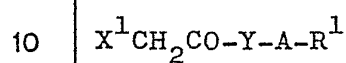
35

Y seja

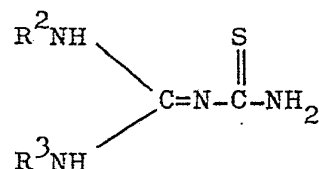


1 O composto objecto (I) ou um seu sal
pode ser preparado por processos conforme ilustrados nos
seguintes esquemas de reacção.

5 Processo 1



(II)

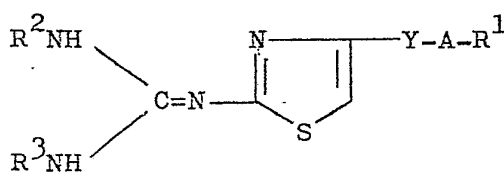


(III)

ou um seu sal

15

ou um seu sal



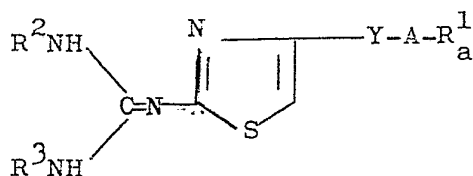
20

(I)

ou um seu sal

25

Processo 2



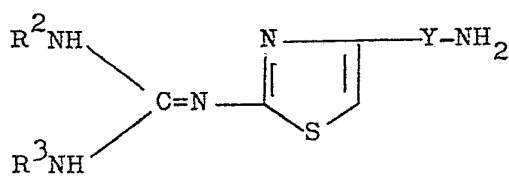
30

(I-1)

Eliminação do grupo
protector amino

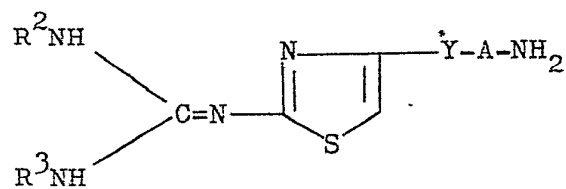
ou um seu sal

35



(I-2)

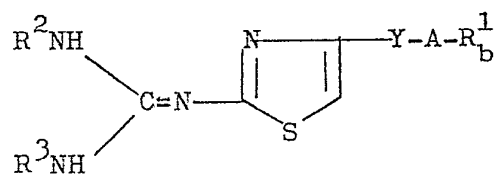
ou um seu sal

Processo 3

(I-2)

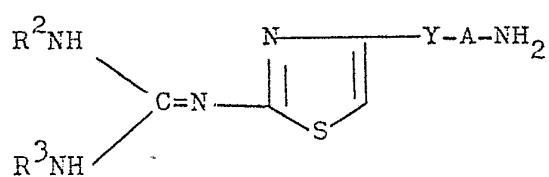
ou um seu sal

Acilação



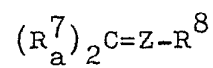
(I-3)

ou um seu sal

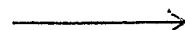
Processo 4

(I-2)

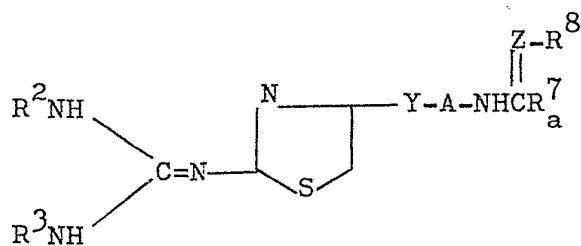
ou um seu sal



(IV)

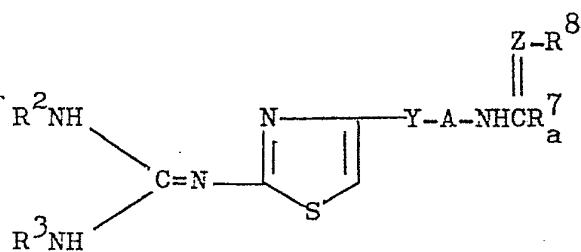


= 4 =

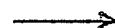


(I-4)

ou um seu sal

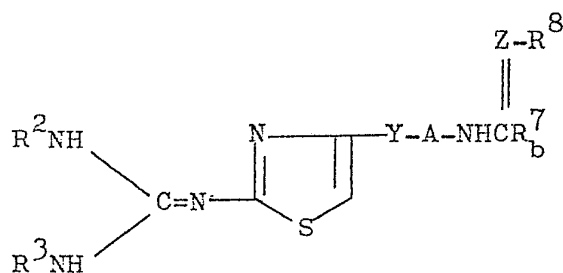
Processo 5

(v)



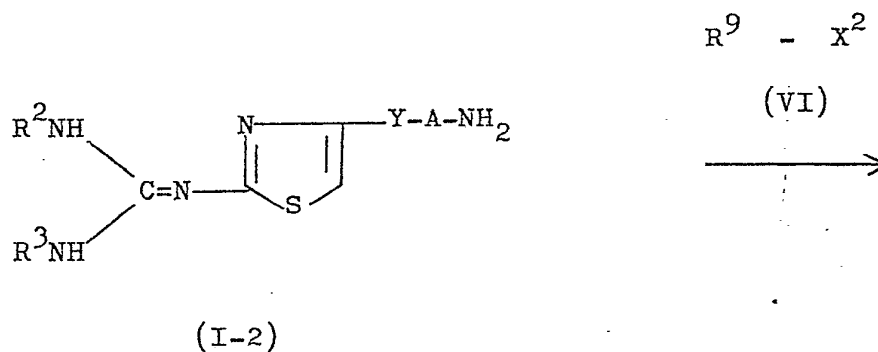
(I-4)

ou um seu sal



(I-5)

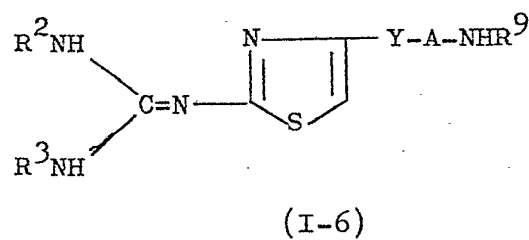
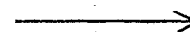
ou um seu sal

Processo 6

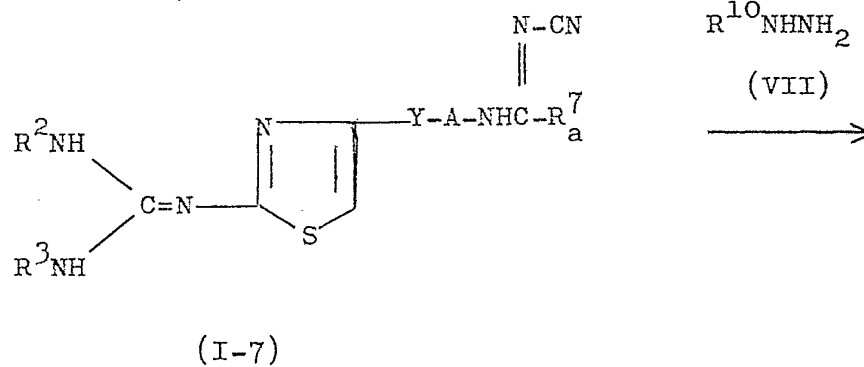
ou um seu sal



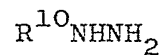
(VI)



ou um seu sal

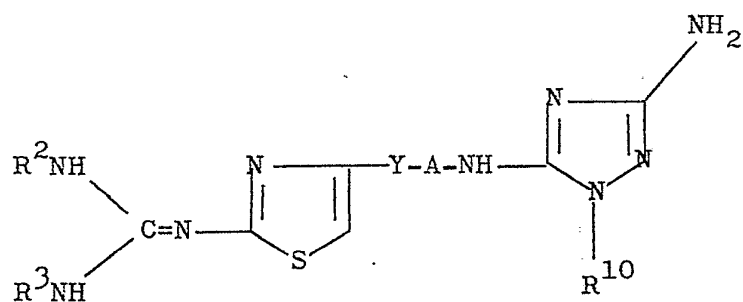
Processo 7

ou um seu sal

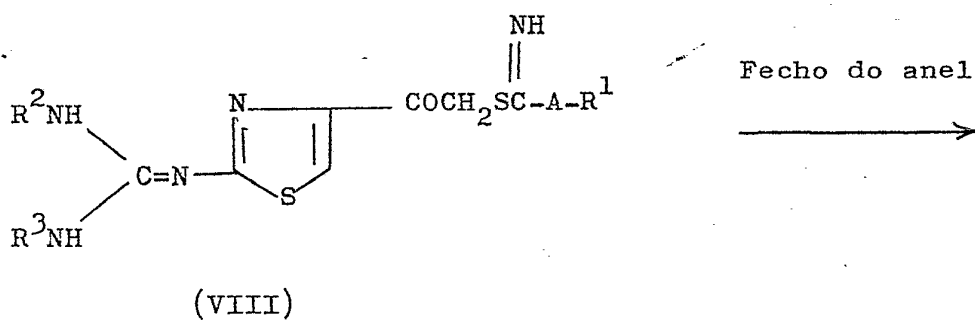


(VII)

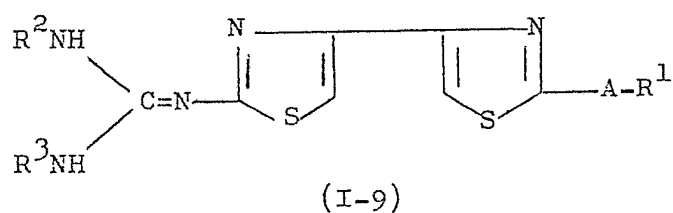




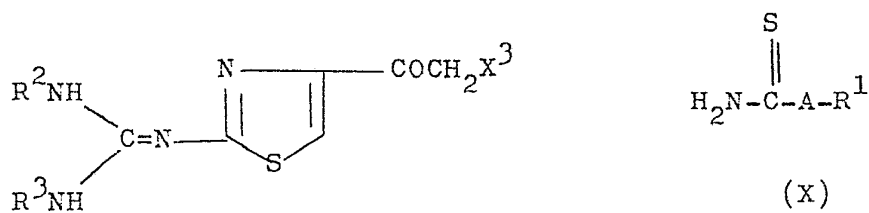
ou um seu sal

Processo 8

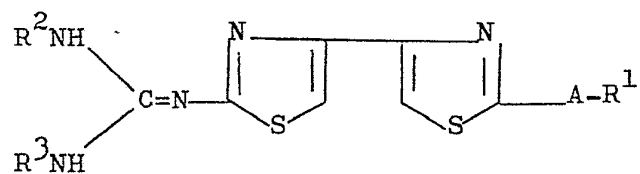
ou um seu sal



ou um seu sal

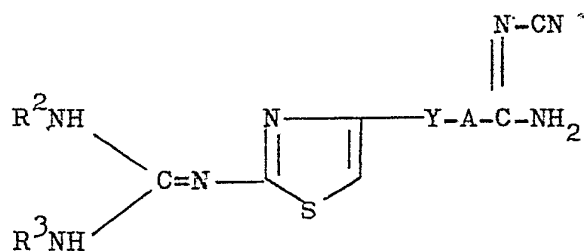
Processo 9

ou um seu sal



(I-9)

ou um seu sal

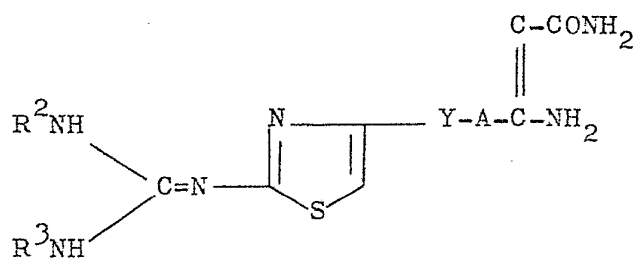
Processo 10

Hídrolise



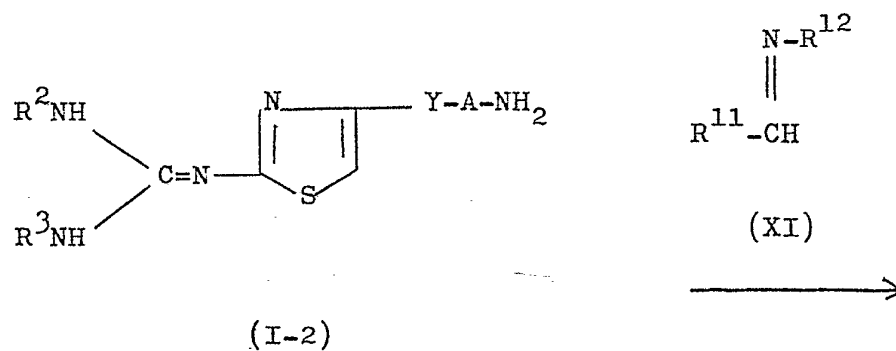
(I-10)

ou um seu sal

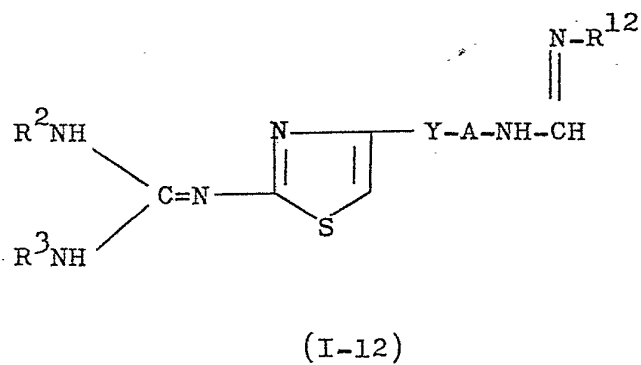


(I-11)

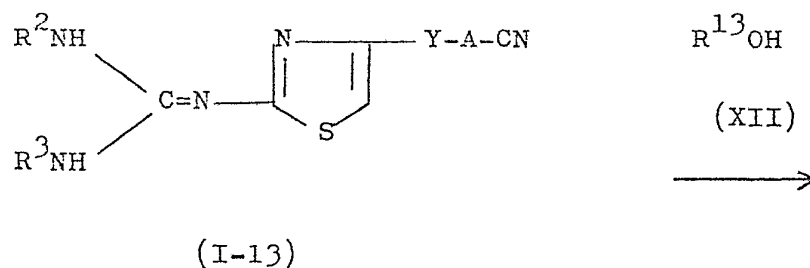
ou um seu sal

Processo 11

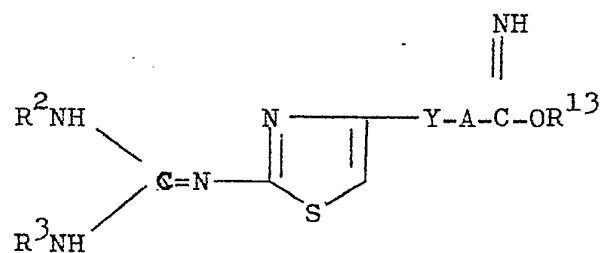
ou um seu sal



ou um seu sal

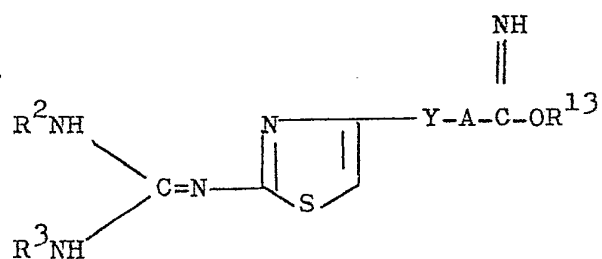
Processo 12

ou um seu sal



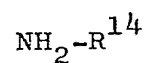
(I-14)

ou um seu sal

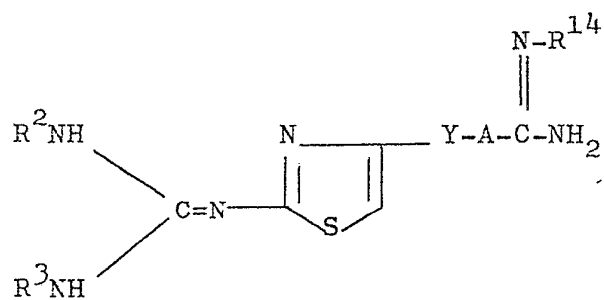
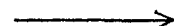
Processo 13

(I-14)

ou um seu sal



(XIII)



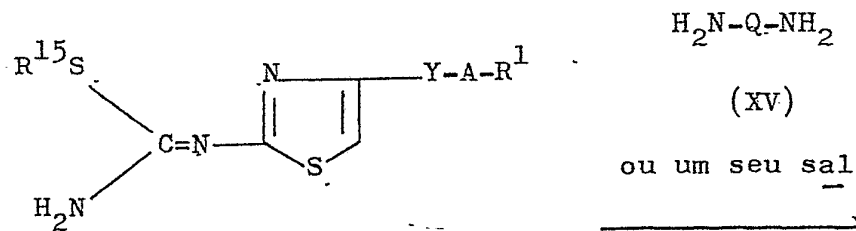
(I-15)

ou um seu sal

1

Processo 14

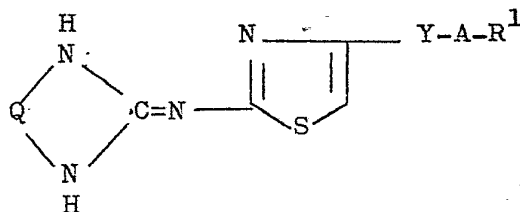
5



10

(XIV)
ou um seu sal

15



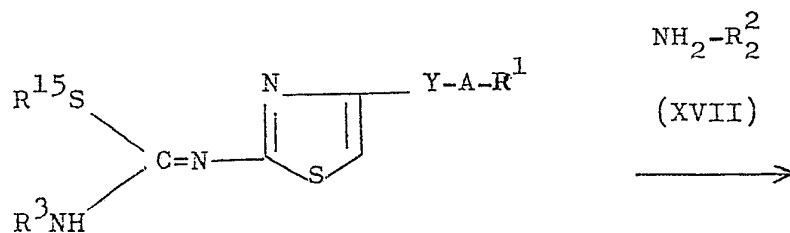
(I-16)

ou um seu sal

20

Processo 15

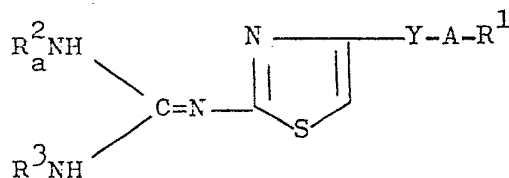
25



(XVI)

ou um seu sal

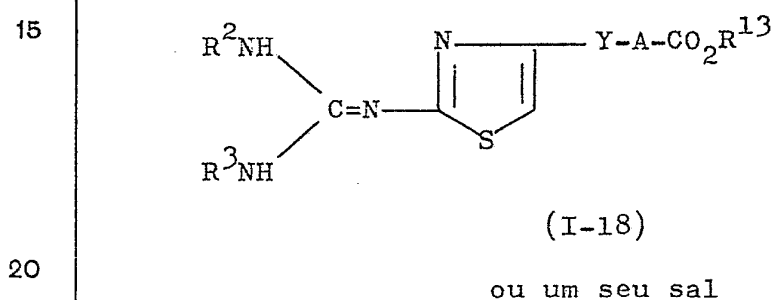
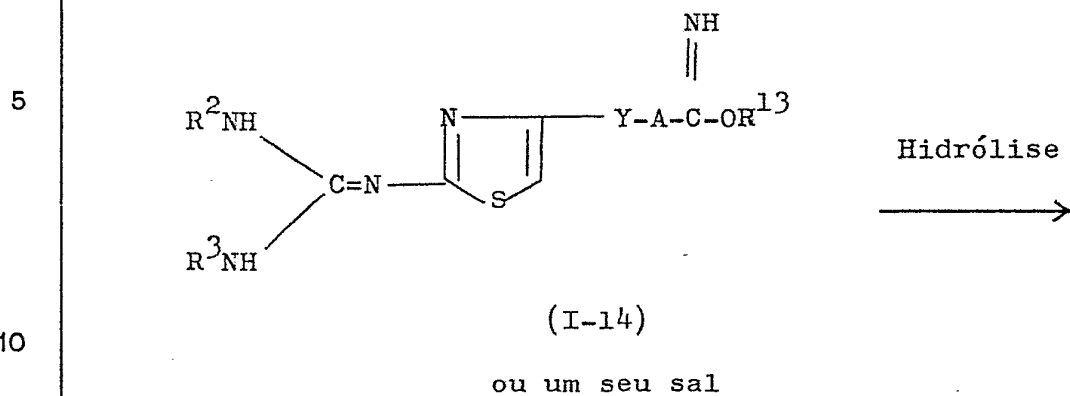
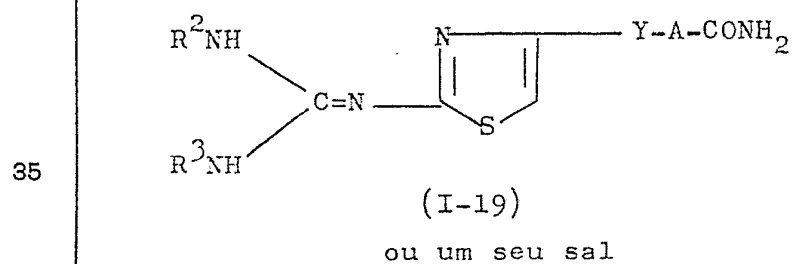
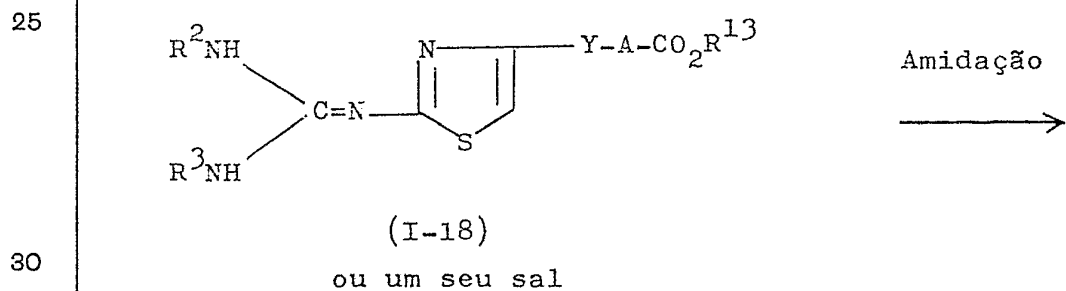
30

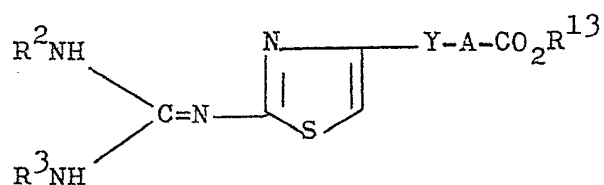


(I-17)

ou um seu sal

35

1 Processo 16Processo 17

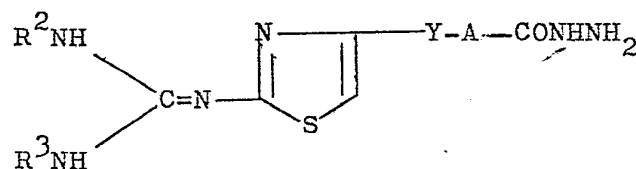
Processo 18

Hidrazina



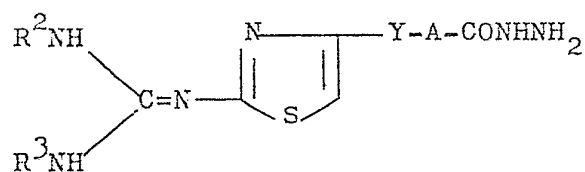
(I-18)

ou um seu sal



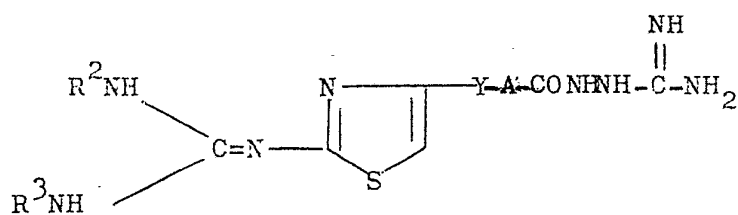
(I-20)

ou um seu sal

Processo 19S-(alquilo inferior)
isotioureia
ou um seu sal

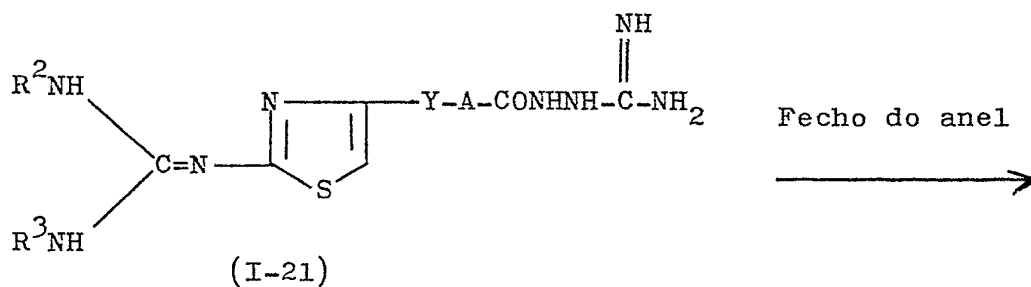
(I-20)

ou um seu sal

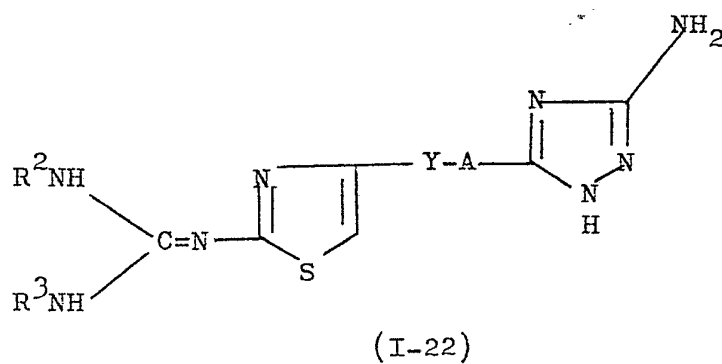


(I-21)

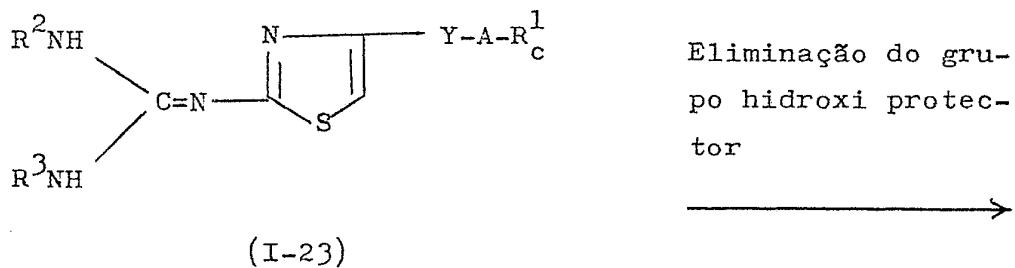
ou um seu sal

Processo 20

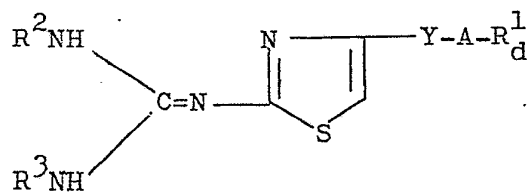
ou um seu sal



ou um seu sal

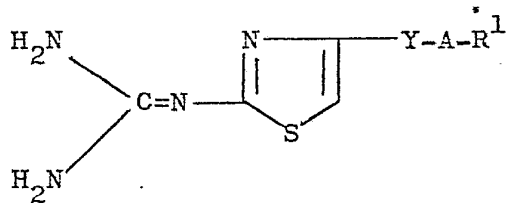
Processo 21

ou um seu sal



(I-24)

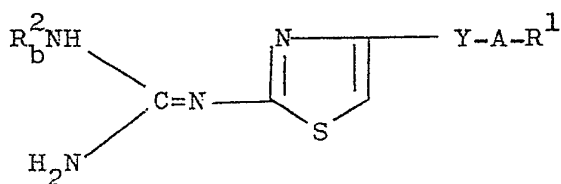
ou um seu sal

Processo 22

(I-25)

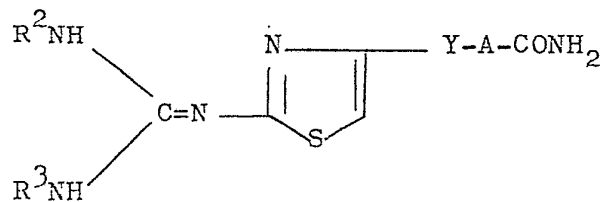
ou um seu sal

Acilação



(I-26)

ou um seu sal

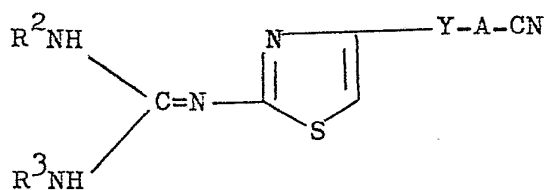
Processo 23

(I-19)

ou um seu sal

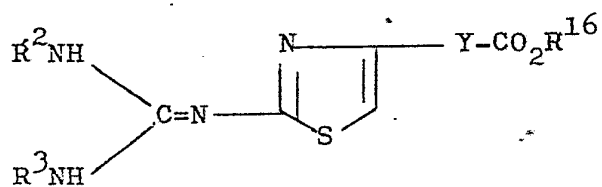
Desidratação





(I-27)

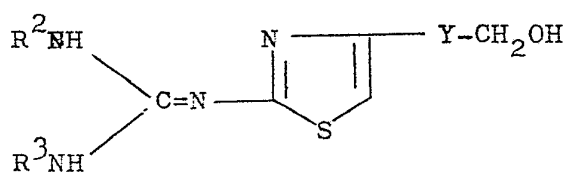
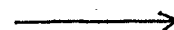
ou um seu sal

Processo 24

(I-28)

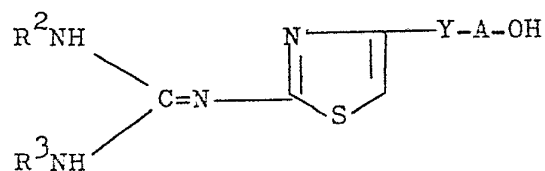
ou um seu sal

Redução



(I-29)

ou um seu sal

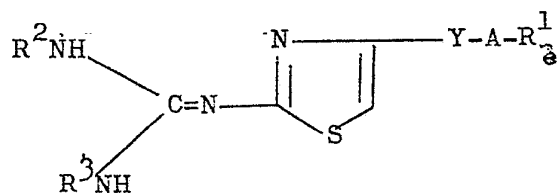
Processo 25

(I-30)

ou um seu sal

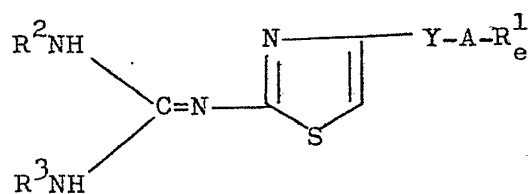
Halogenação





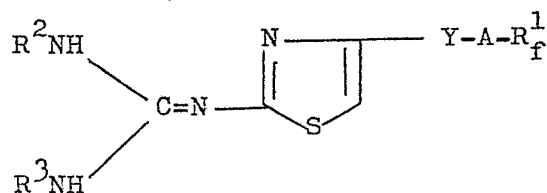
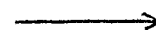
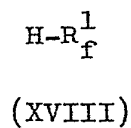
(I-31)

ou um seu sal

Processo 26

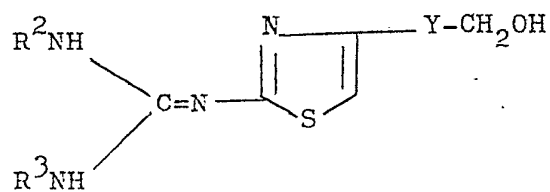
(I-31)

ou um seu sal



(I-32)

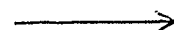
ou um seu sal

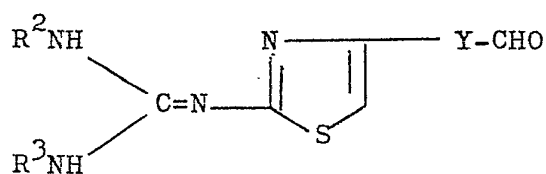
Processo 27

(I-29)

ou um seu sal

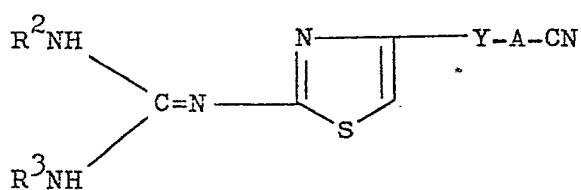
Oxidação





(I-33)

ou um seu sal

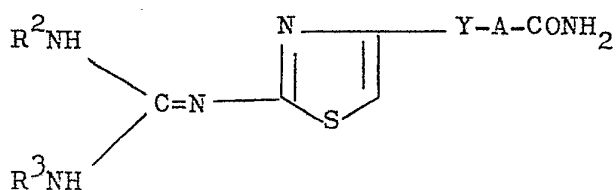
Processo 28

Hidrólise



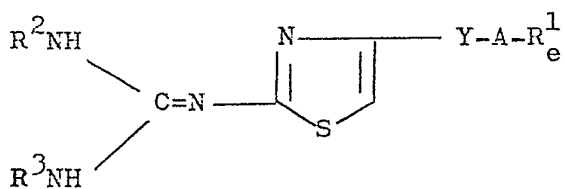
(I-13)

ou um seu sal



(I-19)

ou um seu sal

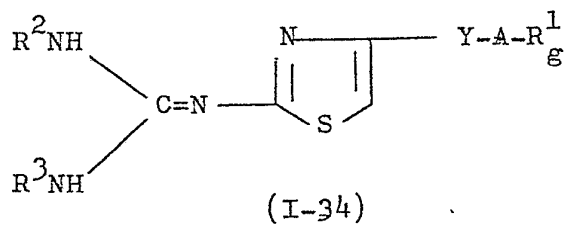
Processo 29 M-R_g^1

(XIX)

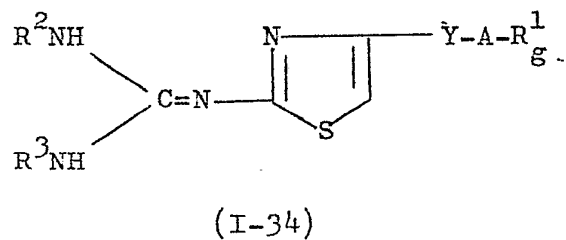


(I-31)

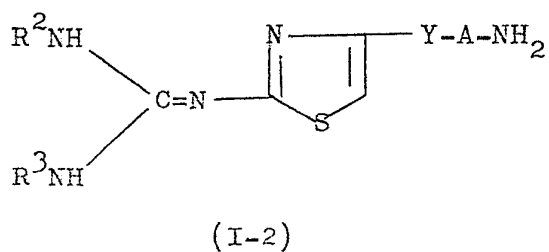
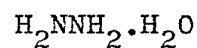
ou um seu sal



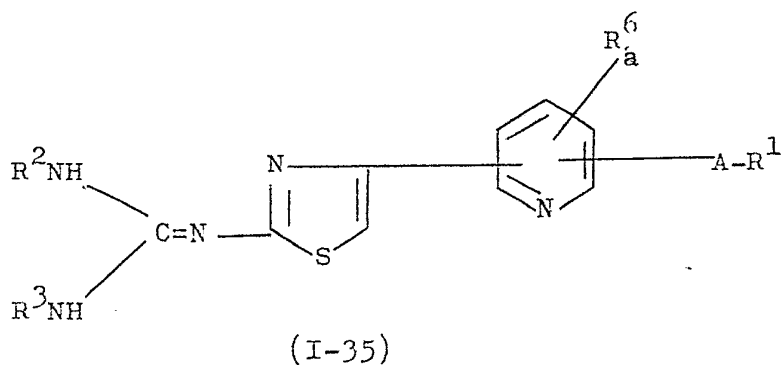
ou um seu sal

Processo 30

ou um seu sal

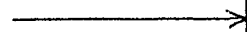


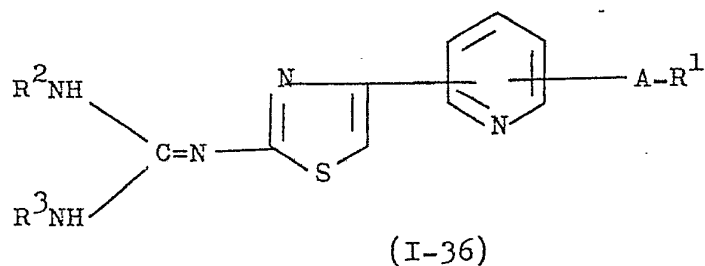
ou um seu sal

Processo 31

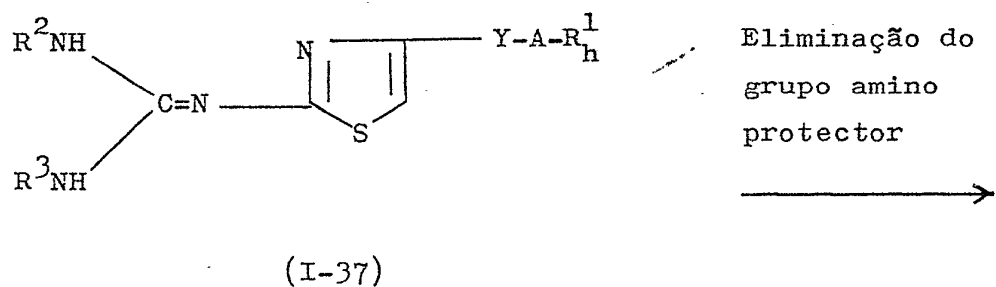
Ou o seu sal

Hidrogenação

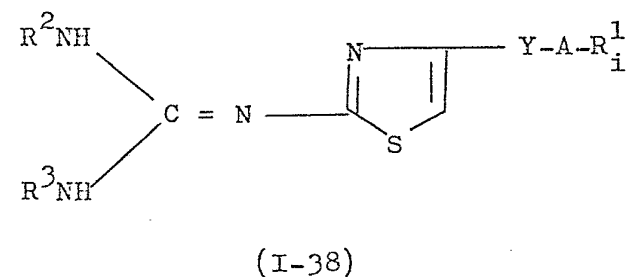




ou um seu sal

Processo 32

ou um seu sal



ou um seu sal

30

em que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Y$ e A são cada um deles conforme definido acima

R_a^1 é amino protegido

R_b^1 é acilamino,

- 1 R_e^1 é acilamino com hidroxí protegido,
 R_d^1 é acilamino com hidroxí,
5 R_e^1 é halogéneo
 R_f^1 é tio heterocíclico
 R_g^1 é imido,
10 R_h^1 é acilamino com amino protegido,
 R_i^1 é acilamino com amino,
 R_a^2 é alquilo inferior que pode ter halogéneo,
 R_b^2 é acilo,
15 R_a^6 é halogéneo,
 R_a^7 é alquilo inferior ou hidroxí protegido,
 R_b^7 é amino que pode ter substituinte(s) adequado(s),
20 R^8 é hidrogénio, ciano, nitro ou acilo,
 R^9 é um substituinte adequado em R^1 conforme definido acima,
25 R^{10} é hidrogénio ou alquilo inferior,
 R^{11} é hidroxí protegido,
 R^{12} é acilo,
30 R^{13} é alquilo inferior,
 R^{14} é acilo ou ciano,
 R^{15} é alquilo inferior,
 R^{16} é alquilo inferior,
35 X^1 é resíduo ácido,
 X^2 é resíduo ácido ou hidroxí protegido,

- 1 X³ é resíduo ácido,
 Z é N ou CH,
 Q é alquilenos inferior e
5 M é metal alcalino.

10 Nas descrições acima e subsequentes da presente especificação, exemplos adequados das várias definições a ser incluídas no âmbito do invento são explicadas em pormenor no que se segue.

15 O termo "inferior" pretende-se que signifique um grupo com 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, a menos que seja dito de outra forma.

 "Alcoxi inferior" adequado pode incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi e semelhantes.

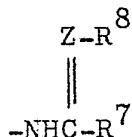
20 "Alquiltio inferior" adequado pode incluir metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, hexiltio e semelhantes.

25 "Resíduo ácido" adequado pode incluir halogéneos tais como cloro, bromo, fluoro e iodo.

30 "Zlquilenos inferior" adequado e parte alquilenos inferior formado por encadeamento de R² e R³ pode ser recto ou ramificado tal como etileno, metileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno e semelhantes, em que o preferível é C₁-C₄ alquilenos e o mais preferível é metileno e etileno.

35 "Amino que pode ter substituintes adequados" é um amino convencional utilizado no campo da farmacologia e pode incluir amino, mono ou di(inferior)alquil-amino (por exemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino,

1 butilamino, etc.), alcenilamino inferior (por exemplo,
vinilamino, propenilamino, etc.), alquinilamino, inferior,
(por exemplo, etinilamino, propinilamino, etc.), hidro-
5 xi(inferior)alquilamino (por exemplo, hidroximetilamino,
hidroxietilamino, hidroxipropilamino, etc.), alcoxi in-
ferior(inferior)alquilamino (por exemplo, metoximetilami-
no, etc.), mono ou di(inferior)alquilamino(inferior)al-
quilamino (por exemplo, metilaminometilamino, dimetil-
aminoetilamino, etc.), amino protegido tal como acilami-
10 no, em que acilo é conforme mencionado abaixo, amino he-
terocíclico, em que o grupo heterocíclico é conforme men-
cionado abaixo, ciclo(inferior)alcenilamino que pode ter
um ou mais, preferivelmente um a três substituintes adequa-
dos tais como amino e oxo [por exemplo (1-amino-3,4-
15 -dioxo-1-ciclobuteno-2-il)amino, etc.], imino (por exem-
plo succinimido, ftalamido, etc.), um grupo da fórmula:



em que R^8 e Z são cada um deles conforme definido acima e
25 R^7 é hidrogénio, alquiltio inferior, hidroxipro-
tegido ou amino que pode ter substituintes ade-
quados,
cada um dos quais é conforme mencionado acima ou abaixo e
semelhantes.

30 "Alquilo inferior" adequado pode ser
recto ou ramificado como seja metilo, etilo, propilo,
isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo,
hexilo ou semelhantes, em que o preferível é alquilo C_1-C_4
e o mais preferível é metilo ou etilo.

1 "Acilo" adequado e o grupo acilo no
termo "acilamino" pode incluir carbamoilo, tiocarbamoilo
sulfamoilo, um acilo alifático substituído por grupos ou
5 heterocíclicos derivados de ácido carbâmico, sulfônico,
carboxílico ou carbônico e os seus ácidos tio.

10 O acilo alifático pode incluir acilos
insaturados, acíclicos ou cíclicos, tais como, alcanóilo
inferior (por exemplo, formilo, acetilo, propionilo,
butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloi-
lo, hexanoilo, etc.), alcanosulfonilo inferior (por
exemplo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, etc.)
15 alcóxicarbonilo inferior (por exemplo, metóxicarbonilo,
etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo,
butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarboni-
lo, etc.), alquenoilo inferior (por exemplo, acríloilo,
metacríloilo, crotonóilo, etc.), (C₃-C₇)-cicloalcanocar-
bonilo (por exemplo, ciclopropanocarbonilo, ciclopenta-
nócarbonilo, ciclohexanocarbonilo, ciclo-heptanocarboni-
lo, etc.), alcóxililo (por exemplo, metóxililo, etóxa-
20 lilo, etc.), alcanóilcarbonilo inferior (por exemplo, pi-
ruvoilo, etc.) e semelhantes.

25 O acilo aromático pode incluir aroilo
(por exemplo, benzoilo, nitrobenzoilo, toluilo, xiloi-
lo, etc.), arenosulfonilo (por exemplo, benzenosulfo-
nilo, tosiló, etc.) e semelhantes.

30 O acilo aromático pode incluir aroilo
(por exemplo, benzoilo, nitrobenzoilo, toluilo, xilui-
lo, etc.), arenosulfonilo (por exemplo, benzeno sulfoni-
lo, tosiló, etc.), e semelhantes.

35 O acilo heterocíclico pode incluir car-
bonilo heterocíclico (por exemplo furoilo, tenóilo, ni-
cotinóilo, 1-oxonicotinóilo, isonicotinóilo, tiazolil-
carbonilo, tiadiazolilcarbonilo, tetrazolilcarbonilo,

1 morfolinocarbonilo, etc.), e semelhantes.

5 O acilo alifático substituído por grupo(s) aromático(s) pode incluir fenil(inferior)alcanoilo (por exemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, fenil-hexanoilo, etc.),
10 fenil(inferior)alcoxicarbonilo (por exemplo, benziloxicarbonilo, fenotiloxicarbonilo, etc.), fenoxi(inferior)alcanoilo (por exemplo, fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, etc.) e semelhantes.

15 O acilo alifático substituído por grupo(s) heterocíclico(s) pode incluir tienilacetilo, imidazolilacetilo, furilacetilo, tetrazolilacetilo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo, tienilpropionilo, tiadiazolilpropionilo, e semelhantes.

20 Estes grupos acilo podem ainda ser substituídos por substituintes adequados, tais como hidroxil, amino, guanidino, carboxi, alquilo inferior (por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), alcenilo inferior (por exemplo, vinilo, alilo, etc.), halogéneo (por exemplo, cloro, bromo, iodo, fluoro), alcoxi inferior (por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.),
25 alcoxicarbonil inferior)alcoxi (por exemplo, metoxicarbonilmetoxi, etc.), alquiltio, inferior (por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.), alquiltio(inferior)-heterocíclico (por exemplo, futilmetiltio, tiazolilmetiltio, etc.),
30 alquilsulfinilo(inferior)heterocíclico (por exemplo, furilmetiltilsulfinilo, tiazolilmetiltisulfinilo, etc.), nitro, acilo conforme mencionado acima, amino protegido em que a parte protectora amino pode ser a mesma que as indicadas (por exemplo, fenilo, etc.), aroilo (por exemplo, benzoilo, etc.), ari-

1 loxi (por exemplo, benziloxi, tolioxi, etc.), hidroxi
 5 protegido (tal como aciloxi, por exemplo, alcanoiloxi,
 inferior (por exemplo, formiloxi, acetiloxi, propioni-
 10 loxi, butiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloi-
 loxi, hexanoiloxi, etc.), alquilamino inferior (por e-
 xemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, etc.),
 grupo amino protector conforme mencionado acima e semelhan-
 tes e o acilo preferível que tem mais substituintes pode
 ser inferior alcoxi(inferior)alcanoilo (por exemplo, me-
 toxiacetilo, etc.), alcanoiloxi inferior(inferior)alca-
 noilo (por exemplo, acetoxiacetilo, acetoxipropionilo,
 etc.), alquilcarbamoilo N-inferior (por exemplo, N-metil-
 15 carbamoilo, etc.), alquilcarbamoilo N-inferior (por exem-
 plo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcar-
 bamoilo, N-ixopropilcarbamoilo, etc.),
 aroiltiocarbamoilo (por exemplo, benzotiocarbamoilo, etc.)
 heterociclico(inferior)alquiltio(inferior)alcanoilo (por
 exemplo, furilmetiltioacetilo, etc.), alquiltiocarbamoilo
 20 N-inferior (por exemplo, N-metilcarbamoilo, etc.), halo-
 (inferior)alcanoilo
 (por exemplo, trifluoroacetilo, etc.), hidroxi(inferior)
 alcanoilo
 (por exemplo, hidroxiacetilo, etc.), hidroxi(inferior)
 alcanoilo
 25 (por exemplo, hidroxiacetilo, etc.), amino(inferior)
 alcanoilo
 (por exemplo, aminoacetilo, etc), inferior
 alquilamino(inferior)alcanoilo (por exemplo, dimetilamino-
 acetilo, etc), inferior alquiltio(inferior)alcanoilo (por
 exemplo, metiltioacetilo, etc.), inferior
 30 alcoxicarbonil(inferior)alcoxi(inferior)alcanoilo (por e-
 xemplo, metoxicarbonilmetoxiacetilo, etc.), N-inferior
 alcoxicarbonilamino(inferior)alcanoilo (por exemplo, N-t-
 -butoxicarbonilaminoacetilo, etc.), alquilo inferior(C₃-
 35 -C₇)-cicloalcanocarbonilo (por exemplo, metilciclopropano-

1 carbonilo, etc.), N-aminocarbonilo, N-guanidinocarba-
moilo, N-inferior alquilsulfamoilo (por exemplo, N-metil-
sulfamoilo, etc.).

5 "Grupo heterocíclico" adequado e porção
heterocíclica nos termos "amino heterocíclico" e "tio
heterocíclico" pode incluir um grupo saturado ou insatura-
do, monocíclico ou policíclico heterocíclico contendo pelo
10 menos um hetero átomo tal como um átomo de oxigénio, enxofre, azoto e semelhantes. Grupo heterocíclico especial-
mente preferível pode ser um grupo aromático heteromonocí-
clico com 5 ou 6 membros (por exemplo, pirrolilo, imidazo-
lilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo,
pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, tia-
15 diazolilo, etc.), grupo heteromonocíclico alifático com 5
ou 6 membros (por exemplo, morfolinilo, pirrolidinilo,
imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperaz-
inilo, etc.), grupo heterocíclico condensado insaturado
contendo 1 a 3 átomos de azoto (por exemplo, benzimidazo-
20 lilo, etc.), grupo heterocíclico condensado insaturado
contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto
(por exemplo, benzotiazolilo, benzo-isotiazolilo, benzo-
tiadiazolilo, etc.), e semelhantes. A porção heterocí-
clica assim definida pode ter substituintes adequados tais
25 como amino, oxo, halogénio, como cloro, alquilo inferi-
or conforme definido acima e semelhantes. Exemplo prefe-
rível de tais grupos são triazolilo com amino e alquilo
inferior (por exemplo, 3-amino-1-metil-1H-triazol-5-il,
etc.), triazolil com amino (por exemplo, 3-amino-1H-tria-
zolilo-5-il, etc.), benzo-isotiazolilo com oxo (por exem-
30 plo, 1,1-dioxobenzoisotiazolilo, etc.).

Grupo protector amino no termo "amino
protegido" pode incluir os anteriormente mencionados aci-
lo, ar(inferior)alquilo (por exemplo, metoximetilo, 1-
35 -metil-1-metoxietilo, metoxipropilo, etc.), tetrahydro-

1 piranilo, arilo (por exemplo, fenilo, etc.), alquilo inferior (por exemplo, metilo, etilo, etc.) e semelhantes.

5 "Halogénio" adequado pode ser cloro, bromo, fluoro e iodo.

10 "Alquilo inferior" que pode ter halogénio" pode incluir alquilo inferior conforme referido acima, mono ou di ou tri-halo(inferior)alquilo tais como trifluoro(inferior)alquilo (por exemplo, trifluorometilo trifluoroetilo, etc.) e semelhantes.

15 "Ímido" adequado pode incluir succinimido, ftalimido e semelhantes.

20 "Alcilamino com hidroxí protegido" adequado pode incluir acilamino conforme acima referido, o qual é substituído por um hidroxí protegido conforme exemplificado acima, por exemplo, hidroxí(inferior)alcanoilamino protegido tal como alcanoiloxi(inferior)alcanoilamino inferior (por exemplo, acetoxiacetilamino, etc.) e semelhantes.

25 "Acilamino com hidroxí" adequado pode incluir acilamino conforme mencionado acima que é substituído por hidroxí, por exemplo, hidroxí(inferior)alcanoilamino (por exemplo, hidroxiacetilamino, etc.) e semelhantes.

30 "Acilamino com amino protegido" pode incluir acilaminoco conforme acima mencionado, que é substituído por um amino protegido conforme exemplificado acima, por exemplo, amino(inferior)alcanoilamino protegido tal como alcóxicarbonilamino(inferior)alcanoilamino inferior (por exemplo, t-butoxicarbonilaminoacetilamino, etc.) e semelhantes.

35

1 "Acilamino com amino" adequado pode
incluir acilamino conforme referido acima, o qual é sub-
stituído por amino, por exemplo, amino (inferior)alcanoil-
5 amino (por exemplo, aminoacetilamino, etc.) e semelhan-
tes.

"Metal alcalino" adequado pode incluir
sódio, potássio e semelhantes.

10 Alquiltioureido inferior" adeuado po-
de incluir 3-inferior alquiltioureído (por exemplo, 3-
-metiloureído, etc.) e semelhantes.

15 Sais farmacologicamente aceitáveis ad-
quados do composto objecto (I) são sais não tóxicos conven-
cionais e incluem um sal de adição de ácido orgânico
(por exemplo, formato, acetato, trifluoroacetato, ben-
zenosulfonato, etc.), um sal de adição de ácido inorgâ-
nico (por exemplo, cloreto, brometo, sulfato, fosfato,
etc.), um sal com um amino ácido acídico (por exemplo,
20 sal de ácido aspártico, sal de ácido glutâmico, etc.), e
semelhantes.

25 Relativamente aos sais dos compostos
(I - 1) a (I - 38), (II), (III), (VIII), (IX), (X),
(XIV), (XV) e (XVI) nos Processos 1 a 32, deve notar-se
que esses compostos estão incluídos no âmbito do composto
(I) e consequentemente os exemplos dos sais desses compos-
tos devem ser referidos aos exemplificados para o composto
objecto (I).

30 Particularmente, as formas de realiza-
ção preferidas de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y e A são
conforme segue.

35 R^1 é amino, mono ou di(inferior)alquilamino,-
(por exemplo, dimetilamino, etc.),
acilamino, por exemplo, ureído, alcanoil-
amino inferior (por exemplo, formilamino, ace-
tilamino, propionilamino, butirilamino, iso-
butirilamino, pivaloilamino, etc.),

1 alcoxycarbonilamino inferior (por exemplo,
metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino,
butoxycarbonilamino, isobutoxycarbonilamino,
5 butoxycarbonilamino,
isobutoxycarbonilamino, etc.),
alquilsulfonilamino, inferior (por exemplo,
mesilamino, etc.),
alcoxi(inferior)alcanoilamino inferior, (por
10 exemplo, metoxiacetilamino, etc.),
mono ou di ou tri-halo(inferior)alcanoilamino,
(por exemplo, trifluoroacetilamino, etc.),
hidroxi(inferior)alcanoilamino (por exemplo,
hidroxiacetilamino, etc.),
hidroxi(inferior)alcanoilamino protegido tal
15 como alcanoiloxi(inferior)alcanoilamino infe-
rior (por exemplo, acetoxiacetilamino, acetoxi-
propionilamino, etc.),
amino(inferior)alcanoilamino (por exemplo, ami-
noacetilamino, etc.),
20 amino(inferior)alcanoilamino protegido tal como
alcoxycarbonilamino(inferior)alcanoilamino in-
ferior (por exemplo, t-butoxycarbonilaminoace-
tilamino, etc.),
25 alcoxycarbonil(inferior)alcoxi(inferior)alca-
noilamino inferior (por exemplo, metoxycarbonil-
metoxiacetilamino (por exemplo, metiltioacetami-
no, etc.),
alcanoil(inferior)alcanoilamino (por exemplo,
30 acetilpropionilamino, etc.),
mono ou di(inferior)alquilamino(inferior)alca-
noilamino (por exemplo, dimetilaminoacetilami-
no, etc.),
35 heterocíclico(inferior)alquiltio(inferior)alca-

1 noilamino tal como heteromonocíclico(inferior)al-
quiltio(inferior)alcanoilamino de 5- ou 6-mem-
5 bros (por exemplo, furilmetiltioacetilamino, etc.),
alquilureído inferior tal como 3-inferior alquil-
ureído (por exemplo, 3-metilureído, s-etilureído
3-propilureído, 3-isopropilureído, etc.),
alquiltioureído inferior tal como 3-inferior al-
quiltioureído (por exemplo, 3-metiloureído, etc.),
10 ciclo(inferior)alcanocarbonilamino (por exemplo,
ciclopropanocarbonilamino, ciclopentanocarbonil-
amino, ciclohexanocarbònilamino, cicloheptano-
carbonilamino, etc.),
alquilociclo(inferior)alcanocarbonilamino inferior
15 (por exemplo, metilciclopropanocarbonilamino, etc.)
hetetoxiclicocarbonilamino tal como
heteromonociclicocarbonilamino de 5- ou 6-mem-
bros (por exemplo, furoilamino, nicotinoilamino,
etc.),
20 ciclo(inferior)acenilamino com amino e oxo (por
exemplo, aminodioxociclobutenilamino, etc.),
imido (por exemplo, ftalimido, etc.),
amino heterocíclico, por exemplo, opcionalmente
25 amino heteromonocíclico 5- ou 6-fundido com ben-
zeno que pode ser substituído por um ou mais subs-
tituintes seleccionados do grupo constituído por
alquilo inferior, amino e oxo tais como triazolil
amino substituído por amino (por exemplo, 3-amino
30 triazolilamino, etc.),
triazolilamino substituído por amino e alquilo
inferior (por exemplo, 3-amino-1-metiltriazolil-
amino, etc.), e
benzoisotiazolilamino substituído por oxo (por
35 exemplo, 1,1-dioxobenzoisotiazolilamino, etc.),

1 2-ciano-3-inferior alquilguanidino (por exemplo,
2-ciano-3-metilguanidino, etc.),

5 2-inferior alcanosulfonil-3-inferior alquilgua-
nidino (por exemplo, 2-metanosulfonil-3-metil-
guanidino, etc.),

2-inferior alcanosulfonilguanidino (por exemplo,
2-etanosulfonilguanidino, etc.),

10 (1-inferior alquilamino-2-nitrovinil)amino
(por exemplo, (1-metilamino-2-nitrovinil)amino,
etc.),

hidroxi;
halogéneo (por exemplo, cloro, etc.;

15 ciano;

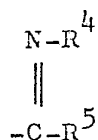
acilo, tal como carbamoilo, aminocarbamoilo,
guanidinocarbamoilo, alcóxicarbonil inferior
(por exemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo,
etc.), e

20 alcanóilo inferior (por exemplo, formilo, etc.),

tio heterociclo tal como tio heterocíclico con-
densado insaturado contendo 1 a 3 átomos de azo-
to (por exemplo, benzimidazoliltio, etc.),

25 grupo heterocíclico por exemplo, grupo hetero-
monocíclico com 5- ou 6-membros tais como tria-
zolilo substituído por amino (por exemplo, 3-
-aminotriazolilo, etc.);

ou um grupo da fórmula:



em que R^4 é hidrogénio;
ciano; ou

acilo tal como carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfonil inferior (por exemplo, mesilo, etc.) e mono ou di(inferior)alquilsulfamoilo (por exemplo, metilsulfamoilo, etc.); e

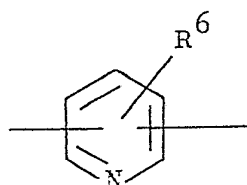
R^5 é amino; ou
alcoxi inferior (por exemplo, metoxi, etc.);

R^2 é hidrogénio;
acilo tal como alquilcarbamoilo inferior (por exemplo, metilcarbamoilo, etc.),
alquilo inferior que pode ter halogéneo tal como alquilo inferior (por exemplo, metilo, etc.), mono ou di ou tri-halo(inferior)alquilo (por exemplo, trifluoroetilo, etc.);

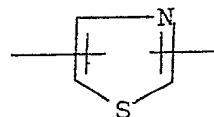
R^3 é hidrogénio; ou

R^2 e R^3 estão encadeados entre si para formarem alquileno inferior (por exemplo, etileno, etc.);

Y é



ou



em que R^6 é hidrogénio, ou halogéneo (por exemplo, cloro, etc.); e

A é ligação; ou

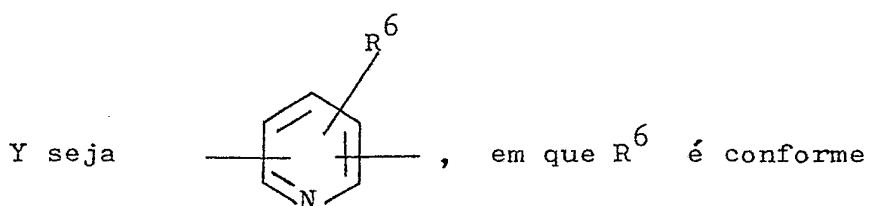
alquileno inferior (por exemplo, metileno, etileno, etc.);

desde que

quando R^1 é amino que pode ter substituintes adequados e

A é ligação; ou

R^1 é alquiltioureído inferior e A é alquileno inferior,



definido acima.

Os processos para a preparação dos compostos objecto (I) do presente invento são explicados a seguir, pormenorizadamente.

Processo 1

O composto objecto (I) ou um seu sal pode ser preparado por meio da reacção do composto (II) ou um seu sal com o composto (III) ou um seu sal.

Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, como o acetato de metilo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, tetra-hidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dioxano, água, álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.), ácido acético, ácido fórmico, etc. ou uma sua mistura.

A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada de frio para quente.

Processo 2

O composto objecto (I-2) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-I) ou um seu sal a reacção de eliminação do grupo amino protector.

Um método adequado para esta reacção de eliminação pode incluir uma reacção convencional tal

1 como hidrólise, redução ou semelhantes. A hidrólise é preferivelmente levada a efeito em presença de uma base ou de um ácido.

5 Uma base adequada pode incluir, por exemplo uma base inorgânica tal como hidróxido de metal alcalino (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.), hidróxido de metal alcalino terroso (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, etc.)
10 carbonato de metal alcalino (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.), carbonato de metal alcalino terroso (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, etc.), carbonato de metal alcalino (por exemplo, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, etc.), acetato de metal alcalino (por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, etc.), fosfato de metal alcalino terroso (por exemplo, fosfato de magnésio, fosfato de cálcio, etc.), fosfato hidrogenado de metal alcalino (por exemplo, fosfato de hidrogénio, dissódio fosfato de hidrogénio dipotássio, etc.), amónia ou semelhantes e
20 uma base orgânica tal como tri(inferior)alquilamina (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo-
-4,3,0/-non-5-ona, 1,4-diazabicyclo-2,2,2/-octano, 1,5-diazabicyclo-5,4,0/-undeceno-5 ou semelhantes. A
25 hidrólise com utilização de uma base é frequentemente levada a efeito em água ou num solvente hidrófilo orgânico ou numa mistura desses solventes.

30 O ácido adequado pode incluir um ácido orgânico (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc.) e um ácido inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, etc.)

35 A presente hidrólise é geralmente efectuada num solvente orgânico, água ou uma mistura desses solventes.

1 A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada de morna para quente.

5 Processo 3

O composto objecto (I-3) ou um seu sal pode ser preparado por meio da reacção do composto (I-2) ou um seu sal com um agente acilador.

10 O composto (I-2) pode ser usado sob a forma de um derivado reactivo convencional no grupo amino.

O agente acilador pode ser representado pelo composto da fórmula:



em que R^{17} é acilo conforme definido acima e o seu derivado reactivo convencional no grupo hidroxil.

20 O exemplo adequado pode ser um haleto (por exemplo, cloreto ácido, etc.), um anidrido ácido, um amido activado, um éster activado e semelhantes.

25 Nesta reacção, quando o composto (XXI) é usado numa forma de ácido livre ou a sua forma de sal, a reacção é preferivelmente levada a efeito em presença de um agente condensador convencional tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e semelhantes.

30 Em caso do grupo acilo a ser introduzido ser acilo do tipo carbamoilo, o agente acilador é geralmente utilizado sob a forma de cianato ou isocianato.

35 A reacção é geralmente efectuada num solvente convencional tal como água, álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.) acetona, dioxano, acetonitrilo, clorofórmio, diclorometano, cloreto de etileno, tetra-

1 -hidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida,
N,N-dimetilacetamida, piridina, ácido acético ou qualquer
5 outro solvente orgânico que não influencie adversamente a
reacção. Estes solventes convencionais podem também ser
usados numa mistura com água.

A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada de frio para quente.

10 A reacção pode igualmente ser efectuada na presença de uma base orgânica ou inorgânica tal como um bicarbonato de metal alcalino, tri(inferior)alquilamino, piridina,
N-(inferior)alquilmorforina, N,N-di(inferior)alquilbenzil-
15 amina, ou semelhantes.

A presente reacção inclui, no seu âmbito, o caso em que, quando R^2 é hidrogenio, é também acilado durante a reacção ou num passo pós tratamento do presente processo.

20 Processo 4

O composto objecto (I-4) ou um seu sal pode ser preparado por meio da reacção do composto (I-2) ou um seu sal com o composto (IV).

25 Esta reacção é geralmente levada a efeito num solvente convencional que não inflencie adversamente a reacção, como seja álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetrahidrofurano, dioxano, di-
30 metil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada a uma temperatura ambiente ou entre morno e quente.

35 O composto objecto (I-4) pode ser usado como composto de partida do Processo 5 ou do Processo 7

1 mencionados abaixo com ou sem isolamento.

Processo 5

5 O composto objecto (I-5) ou um seu sal pode ser preparado por meio da reacção do composto (I-4) ou um seu sal com o composto (V).

10 A reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, tal como um álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetrahidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

15 No caso de o composto (V) ser líquido pode ser também usado como solvente.

A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura ambiente ou a morno ou a quente.

Processo 6

20 O composto objecto (I-6) ou um seu sal pode ser preparado por meio da reacção do composto (I-2) ou um seu sal com o composto (VI).

25 A reacção é geralmente levada a efeito num solvente convencional tal como água, álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.), acetona, dioxano, acetonitrilo, clorofórmio, diclorometano, cloreto de etileno, tetra-hidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, piridina ou qualquer outro sol-
30 vente orgânico que não influencie adversamente a reacção.

A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente levada a efeito de frio para quente.

35 A reacção pode também ser efectuada em

1 presença de uma base orgânica ou inorgânica tal como um bi-
carbonato de metal alcalino, tri(inferior)alquilamina,
(por exemplo, trietilamina, etc.), piridina, N-(infe-
rior)alquilmorforina, N,N-di(inferior)alquilbenzilamina
5 ou semelhantes.

Processo 7

10 O composto objecto (I-8) ou um seu
sal pode ser preparado por meio da reacção do composto
(I-7) ou um seu sal com o composto (VII).

Esta reacção é geralmente efectuada
num solvente convencional que não influencie adversamente
a reacção tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol,
15 propanol, etc.), tetrahidrofúrano, dioxano, acetonitri-
lo, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua
mistura.

A temperatura da reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura am-
20 biente ou entre morno e quente.

Processo 8

25 O composto objecto (I-9) ou um seu
sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (VIII) ou
um seu sal a um fecho de anel.

A reacção é geralmente efectuada em
presença de hidreto de amónio.

30 Esta reacção é geralmente efectuada
num solvente convencional que não influencie adversamente
a reacção tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol,
propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil-
sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

35 A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura am-

biente ou a morno ou a quente, preferivelmente a quente.

Processo 9

O composto objecto (I-9) ou um seu sal podem ser preparados por meio da reacção do composto (IX) ou um seu sal com o composto (X) ou o seu sal.

Esta reacção pode ser levada a efeito de uma forma sensivelmente igual à do Processo 1 e por isso a forma de reacção e as condições de reacção (por exemplo, solvente, temperatura de reacção) da mesma devem ser procuradas nas explicadas no Processo 1.

Processo 10

O composto objecto (I-11) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-10) ou um seu sal a uma reacção de hidrólise.

Esta reacção é geralmente efectuada de maneira convencional para a transformação do amido em nitrilo.

Geralmente esta reacção é efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, como seja água, álcool, por exemplo metanol, etanol, propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura ambiente ou entre morno e quente.

Processo 11

O composto objecto (I-12) ou um seu sal pode ser preparado por meio da reacção do composto (I-2) ou um seu sal com o composto (IX).

1 Esta reacção é geralmente levada a e-
feito num solvente convencional que não influencie adversa-
mente a reacção tal como álcool (por exemplo, metanol,
5 etanol, propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano,
dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mis-
tura.

 A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente levada a efeito à tempera-
10 tura ambiente ou entre morno e quente.

Processo 12

 O composto objecto (I-14) ou um seu
sal pode ser preparado por reacção do composto (I-13) ou
15 um seu sal com o composto (XII).

 Esta reacção é geralmente efectuada
em presença de gás cloreto de hidrogénio seco.

 Esta reacção é geralmente efectuada
num solvente convencional tal como álcool (por exemplo,
20 metanol, etanol etc.), acetona, dioxano, acetonitrilo,
clorofórmio, cloreto de metileno, cloreto de etileno,
tetra-hidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformami-
da, piridina ou qualquer outro solvente orgânico que não
influencie adversamente a reacção.

25 A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada de frio para quen-
te.

 O composto objecto (I-14) pode ser
usado como composto de partida do Processo 16 referido
30 abaixo, com ou sem isolamento.

Processo 13

 O composto objecto (I-15) ou um seu
35 sal pode ser preparado reagindo-se o composto (I-14) ou um

1 ou um seu sal com o composto (XIII).

5 Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, como seja álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, 2-metoxietanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

10 A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura ambiente ou entre morno e quente.

Processo 14

15 O composto objecto (I-16) ou um seu sal pode ser preparado reagindo-se o composto (XIV) ou um seu sal com o composto (XV) ou um seu sal.

20 Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

25 A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente levada a efeito à temperatura ambiente ou em morno ou quente, convencional.

Processo 15

30 O composto objecto (I-17) ou um seu sal pode ser preparado reagindo-se o composto (XVI) ou um seu sal com o composto (XVII) ou um seu sal.

35 Esta reacção pode ser levada a efeito de uma forma substancialmente igual à do Processo 5 e portanto a forma e as condições da reacção (por exemplo, solvente, temperatura de reacção, etc.), devem ser procuradas nas explicadas no Processo 5.

1 Processo 16

5 O composto objecto (I-18) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-14) ou um seu sal a hidrólise.

10 Esta reacção é geralmente levada a efeito num solvente convencional tal como uma mistura de água e álcool (por exemplo, metano, etc.) ou qualquer outro solvente que não influencie adversamente a reacção.

15 A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente executada sob condições de frio a quente.

15 Processo 17

20 O composto objecto (I-19) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-18) ou um seu sal a amidação.

20 Esta reacção é geralmente efectuada em presença de amónia.

25 Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.), acetona, dioxano, acetonitrilo, clorofórmio, cloreto de metileno, cloreto de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina ou qualquer outro solvente orgânico que não influencie adversamente a reacção.

30 A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente levada a efeito sob condições de frio para quente.

35 Processo 18

35 O composto objecto (I-20) ou um seu sal pode ser preparado reagindo-se o composto (I-18) ou

1 um seu sal com hidrazina.

5 Esta reacção é geralmente levada a efeito num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

10 A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura ambiente ou entre morno e quente.

Processo 19

15 O composto objecto (I-12) ou um seu sal pode ser preparado reagindo-se o composto (I-20) ou um seu sal com S-(alquil inferior)isotioureia ou um seu sal.

20 Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, como seja álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

25 A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura ambiente ou entre morno e quente.

Processo 20

30 O composto objecto (I-22) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-21) ou um seu sal a fecho de anel.

Esta reacção é geralmente efectuada em presença de hidróxido de amónio.

35 Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente

1 a reacção como álcool (por exemplo, metanol, etanol, pro-
panol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil sul-
fóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

5 A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura am-
biente ou entre morno e quente.

Processo 21

10 O composto objecto (I-24) ou um seu
sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-23) ou
um seu sal a reacção de eliminação do grupo protector/hi-
droxi.

15 Esta reacção pode ser efectuada de ma-
neira substancialmente igual ao Processo 2 e por isso a
forma e condições de reacção (por exemplo, solvente, tem-
peratura, etc.), desta reacção devem ser procuradas nas
explicadas no Processo 2.

Processo 22

20 O composto objecto (I-26) ou um seu
sal pode ser preparado reagindo-se o composto (I-25) ou
um seu sal com um agente acilador.

25 Esta reacção pode ser efectuada de
forma substancialmente igual à do Processo 3 e por isso
a forma e condições (por exemplo, solvente, temperatura
de reacção, etc.) desta reacção devem ser procuradas nas
explicadas no Processo 3.

30 A presente reacção inclui no seu âm-
bito, o caso em que, sendo R¹ amino, também é acilado du-
rante a reacção ou na fase pós-tratamento do presente pro-
cesso.

Processo 23

35 O composto objecto (I-27) ou um seu

1 sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-19) ou um seu sal a uma reacção de desidratação.

5 O agente desidratador a ser usado nesta reacção de desidratação pode incluir cloreto de fosforilo, cloreto de tionilo, pentóxido de fósforo, pentacloreto de fósforo, pentabrometo de fósforo e semelhantes.

10 A presente reacção é geralmente executada num solvente tal como dioxano, clorofórmio, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, piridina, acetonitrilo, dimetilformamida ou qualquer outro solvente que não afecte adversamente a reacção.

15 A temperatura da reacção não é importante e a reacção é geralmente levada a efeito à temperatura ambiente, a morno ou a quente.

Processo 24

20 O composto objecto (L-29) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-28) ou um seu sal a uma redução.

25 A redução pode incluir, por exemplo, a redução com um borohidreto de metal alcalino (por exemplo borohidreto de sódio, etc.) e semelhantes.

30 Esta reacção é geralmente levada a efeito num solvente convencional que não afecte adversamente a reacção tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetrahydrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada a frio para quente.

Processo 25

35 O composto objecto (I-31) ou um seu

1 sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-30) ou
um seu sal a halogenação.

5 Geralmente esta reacção é levada a
efeito de forma convencional para transformação do hidroxí
em halogéneo, de preferência por meio da utilização de clo-
reto de tionilo.

10 Esta reacção é geralmente efectuada
num solvente convencional que não influencie adversamente
a reacção, tal como álcool, metanol, etanol, propanol,
etc.), tetrahidrofurano, dioxano, dimetil sulfóxido,
N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

15 A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente executada à temperatura am-
biente, ou a morno ou a quente.

Processo 26

20 O composto objecto (I-32) ou um seu
sal pode ser preparado por reacção do composto (I-31) ou
um seu sal com o composto (XVIII).

25 A reacção é geralmente efectuada num
solvente convencional tal como água, álcool (por exemplo
metanol, etanol, diclorometano, cloreto de etileno, te-
tra-hidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida,
N,N-dimetilacetamida, piridina ou qualquer outro solvente
orgânico que não influencie adversamente a reacção.

30 A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada entre frio e quen-
te.

35 A reacção pode igualmente ser efectua-
da em presença de uma base inorgânica tal como um carbona-
to de metal alcalino (por exemplo, carbonato de potássio,
etc.), tri-(inferior)alquilamina (por exemplo, trietil-
amina, etc.), piridina, N-(inferior)alquilmorforina,
N,N-d(inferior)alquilbenzilamina ou semelhantes.

1 Processo 27

5 O composto objecto (I-33) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-29) ou um seu sal a oxidação.

10 Esta reacção é geralmente levada a efeito de uma maneira convencional para a transformação de hidroximetilo em formilo, por exemplo por meio da utilização de dicromato de piridínio.

15 Esta reacção é geralmente efectuada num solvente convencional que não influencie adversamente a reacção, tal como álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

20 A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada de frio para quente, de preferência a frio.

20 Processo 28

25 O composto objecto (I-19) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-13) ou um seu sal a reacção de hidrólise.

30 Esta reacção pode ser levada a efeito de uma forma substancialmente igual à do Processo 10 e por isso a forma da reacção e as suas condições (por exemplo, solvente, temperatura de reacção, etc.) desta reacção devem ser procuradas nas explicadas no Processo 10.

30 Processo 29

35 O composto objecto (I-34) ou um seu sal pode ser preparado reagindo-se o composto (I-34) ou um seu sal com o composto (XIX).

Esta reacção é geralmente efectuada

1 num solvente convencional que não influencie adversamente
a reacção, como álcool (por exemplo, metanol, etanol,
propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, acetoni-
5 trilo, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma
sua mistura.

A temperatura de reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura am-
biente ou entre morno e quente.

10 Processo 30

O composto objecto (I-2) ou um seu
sal pode ser preparado reagindo-se o composto (I-34) ou um
seu sal com hidrato de hidrazina.

15 Esta reacção é geralmente efectuada
num solvente convencional que não influencie adversamente
a reacção tal como álcool (por exemplo, etanol, metanol,
propanol, etc.), tetra-hidrofurano, dioxano, dimetil
sulfóxido, N,N-dimetilformamida ou uma sua mistura.

20 A temperatura da reacção não é impor-
tante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura am-
biente ou entre morno e quente.

O composto objecto (I-2) pode ser
25 usado como composto de partida do Processo 3 acima mencio-
nado com ou sem isolamento.

Processo 31

30 O composto objecto (I-36) ou um seu
sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-35) ou
um seu sal a hidrogenação.

O processo aplicável a esta reacção
pode incluir, por exemplo, redução catalítica convencional
em presença de um catalisador convencional (por exemplo,
35 paládio ou carbono, etc.).

A temperatura de reacção não é importante e a reacção é geralmente efectuada à temperatura ambiente ou entre morno e quente.

O composto objecto (I-38) ou um seu sal pode ser preparado sujeitando-se o composto (I-37) ou um seu sal a reacção de eliminação do grupo amino protector.

Entre os composto de partida, alguns são novos e tais compostos podem ser preparados pelos processos de Preparação abaixo referidos e por qualquer processo conhecido do ramo para a preparação de compostos estruturalmente análogos a estes.

Deve notar-se que cada um dos compostos objecto (I) pode incluir um ou mais estereo-isómeros tais como isómeros ópticos e isómeros geométricos devidos a átomos de carbono assimétricos e duplos vinculos e todos estes isómeros e suas misturas são incluídos no âmbito do

1 presente invento.

5 Os novos derivados de tiazolo (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem actividade anti-úlceras e antagonismo ao receptor H₂ e são úteis para o tratamento terapêutico de gastrite, úlcera (por exemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, etc.), Síndrome de Zollinger-Ellison, esofagite de re-
10 fluxo, sangramento gastrointestinal superior e semelhantes.

15 E o composto (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis do presente invento, possuem ainda elevada actividade anti-microbiana contra micro-organismos patogénicos como *Campylobacter pyloridis*, que é um bacilo gram-negativo que foi recentemente encontrado por debaixo da geleeia mucosa do estômago humano.

20 Para fins terapêuticos, o composto (I) e um seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com o invento, pode ser usado sob a forma de uma preparação farmacêutica que contenha um dos referidos compostos, como ingrediente activo, misturado com um veículo farmacologicamente aceitável, tal como seja um excipiente orgânico ou inorgânico, sólido ou líquido, adequado para administração oral ou parentérica. As preparações farmacêuticas podem
25 ser cápsulas, comprimidos, drageias, grânulos, soluções, suspensões, emulsões ou semelhantes. Se se desejar, podem ser incluídos nessas preparações substâncias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes molhantes ou emulsionantes, tampões e outros aditivos vulgarmente utilizados.
30

35 Embora a dosagem do composto (I) varie de acordo com a idade e estado do paciente, uma dose unitária média de cerca de 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg e 1000 mg do composto (I) pode ser eficaz no tratamento da úlcera. Geralmente quantida-

des entre 0,1 mg/corpo e cerca de 1.000 mg/corpo. podem ser administradas por dia.

A fim de se ilustrar a utilidade do composto objecto (I), os dados dos ensaios farmacológicos de alguns compostos representativos do composto (I) são mostrados a seguir.

Compostos de ensaio

- (a) 4-(6-Acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometilenoamino)tiазolo di-hidrocloreto
- (b) 2-(Diaminometilenoamino)-4-(6-ureidometilpiridin-2-il)tiазolo di-hidrocloreto
- (c) 2-(Diaminometilenoamino)-4-(2-ureidometiltiazol-4-il)tiазolo
- (d) 4-[2-(Diaminometilenoamino)tiазol-4-il]tiазolo-2-carboxílico ácido etil éster brometo

Ensaio A (Secreção gástrica em bolsa de Heidenhain de cães):

Método de Ensaio

Cães de raça Beagle, pesando cerca de 8-13 kg, foram utilizados para o estudo sobre a secreção gástrica. Os animais foram cirurgicamente providos com uma bolsa de Heidenhain vagamente desenhada. Um mês ou mais depois, os cães foram deixados em jejum de um dia para o outro. A secreção gástrica foi estimulada por meio de uma infusão intravenosa de tetragastrina (10 µg/kg/hora. Amostras gástricas foram recolhidas a 15 minutos de intervalo. Após o seu volume ser quase constante,

o composto de ensaio (3,2 mg/kg suspensão em solução de metil celulose a 0,1 % foi administrado oralmente. A concentração de ácido foi determinada por meio da titulação de uma aliquota para pH 7,0 com solução de hidróxido de sódio 0,1 N, utilizando-se titulação automática (Tipo Hiranuma RAT-11). A saída de ácido total foi calculada multiplicando-se o volume total das amostras gástricas pela concentração ácida e a percentagem de modificação da saída total do ácido foi calculada por comparação com o valor pré-dosagem do composto de ensaio.

Resultado do Ensaio

Composto de Ensaio	% de Inibição
(a)	95

Ensaio B (Inibição da úlcera de tensão):

Método de Ensaio

Cinco ratos machos Sprague-Dawley, com 7 semanas de idade e pesando cerca de 200 g foram usados em cada grupo para o estudo da úlcera de tensão após o jejum de 24 horas. Cada um dos animais foi imobilizado numa gaiola de confinamento e imerso até ao nível de xifóide num banho de água a 22°C. Cada um dos compostos de ensaio (32 mg/kg), suspenso numa solução de metilcelulose a 0,1 % foi administrado oralmente imediatamente antes da imobilização. Sete horas mais tarde, os animais foram sacrificados e os seus estômagos foram removidos. O estômago foi então fixado com 2 % de formalina. A área das úlceras foi

medida em cada um dos animais e a percentagem de inibição foi calculada por comparação da área média das úlceras (mm^2) dos animais de ensaio com a dos animais de controlo.

Resultado do Ensaio

Composto de ensaio	(%) de Inibição
(d)	93,9

Ensaio C (Secreção gástrica do lumen perfundido do estômago em ratos anestesiados):

Método de Ensaio

Foram utilizados ratos Sprague-Dawley machos pesando cerca de 250 g. Os ratos foram privados de alimento mas deixados aceder livremente à água durante 24 horas. Os animais foram anestesiados com 1,25 g/kg de uretano, intra-peritonealmente. O abdomen foi aberto e o lumen gástrico foi aspergido com solução salina durante toda a experiência. O aspergido foi titulado por meio de um auto-titulador com 25 mM de hidróxido de sódio como titulante. A secreção gástrica foi estimulada por meio da infusão intravenosa de histamina (3 mg/kg/hora). Depois de se terem atingido valores estáveis, o composto de ensaio (1 mg/kg) foi administrado intravenosamente. O efeito do medicamento foi expresso como inibição por saída de ácido.

Resultado do Ensaio

Composto de ensaio	(%) de Inibição
(b)	98
(c)	97

Ensaio D (Actividade anti-microbiana):Método de Ensaio

A actividade microbiana in vitro foi determinada pelo método de diluição em agar. A estirpe de ensaio foi previamente cultivada em caldo de Brucella contendo 5 % de soro de cavalo a 37°C durante 3 dias e 10⁴ cfu foram inoculados com um replicador multipontas no agar Brucella mais uma placa de sangue de cavalo lisado a 5 % contendo diluições seriadas duplas de cada um dos medicamentos a 37°C durante 3 dias. A incubação foi efectuada numa atmosfera de 10 % de CO₂. A MIC foi lida após a incubação como a mais baixa concentração de medicamento que inibia o crescimento macroscópico das colónias.

Resultado do Ensaio

Mic (µg/ml)	
Composto de Ensaio	(a)
Estirpe de Ensaio	
Campilobacter pyloridis 8008	3,13

As seguintes Preparações e Exemplos são fornecidos com a finalidade de ilustrarem o presente invento com mais pormenor.

Preparação 1

Oxicloreto de sódio (7,09 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução de 6-hidroximetil-2-piridinocarboxamida (3,60 g) em N,N-dimetilformamida (36 ml) a 0 a 5°C com agitação e a mistura foi agitada durante mais 6 horas à mesma temperatura.

O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi dissolvido em água (100 ml). Tornou-se a solução básica com carbonato de potássio aquoso e foi extraído com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo para dar 8-clorometil-2-piridinocarbonitrilo (3,02 g).

p.f.: 61-63°C

IV (Nujol) : 2240 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,87 (2H, s), 7,90 (1H, dd, J=1,2Hz e 7,7Hz), 8,03 (1H, dd, J=1,2Hz e 7,7Hz), 8,14 (1H, t, J = 7,7Hz)

Preparação 2

Uma mistura de 6-clorometil-2-piridinocarbonitrilo (2,75 g) e ftalimida de potássio (3,35 g) em N,N-dimetilformamida (27,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Depois do solvente ser evaporado no vácuo, foi adicionada água (50 ml) ao resíduo e o precipitado resultante foi recolhido por filtração para dar 6-ftalimidometil-2-piridinocarbonitrilo (4,60g).

p.f. 200-201°C

IV (Nujol) : 2250, 1775, 1715 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,99 (2H, s), 7,81 (1H, dd, J = 1,0Hz e 7,7 Hz), 7,85-7,98 (5H, m), 8,06 (1H, t, J = 7,7Hz)

Preparação 3

Uma solução de hidrato de hidrazina (0,77 g) em metanol (5 ml) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de 6-ftalimidometil-2-piridinocarbonitrilo (3,74 g) numa mistura de metanol (10 ml) e tetra-hidrofurano (15 ml) à temperatura ambiente com agitação. Depois da mistura ter sido agitada durante duas horas, adicionou-se à mistura ácido clorídrico diluído (preparado por meio de ácido clorídrico concentrado (1,38 ml) e água (6,91 ml) gota a gota. O resíduo foi misturado com água (20 ml) e filtrou-se um material insolúvel. O filtrado foi evaporado no vácuo para dar hidrocloreto de 6-aminometilo-2-piridinocarbonitrilo (2,40 g).

p.f. : > 300°C

IV (Nujol) : 2240 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,27 (2H, s), 7,94 (1H, dd, J = 1,2Hz e 7,7Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,2Hz e 7,7Hz), 8,16 (1H, t, J = 7,7Hz), 8,83 (3H, largo s)

Preparação 4

Anidrido acético (1,29 ml) foi adicionado gota a gota a uma mistura de hidrocloreto de 6-

-aminometil-2-piridinocarbonitrilo (2,10 g) em piridina (21 ml). A solução foi agitada durante quatro horas à temperatura ambiente e evaporada no vácuo. O resíduo foi misturado com carbonato de potássio aquoso e extraído com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo para dar 6-(acetilaminometil)-2-piridinocarbonitrilo (1,72 g).

p.f. : 91-92°C

IV (Nujol) : 3260, 2230, 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,92 (3H, s),

4,39 (2H, d, J = 6Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1H e 7,7Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1H e 7,7Hz) e 8,03 (1H, t, J = 7,7Hz),

8,56 (1H, t, J = 6Hz).

Preparação 5

Uma solução etérea de brometo de metil magnésio (3 mol/l) (17,6 ml) foi adicionada a uma solução de 6-(acetilaminometil)-2-piridinocarbonitrilo (3,70 g) em tetra-hidrofurano (60 ml) a 5 a 10°C com agitação. Depois a mistura foi agitada durante duas horas à mesma temperatura, despejou-se água fria (15 ml) gota a gota na mistura, sob arrefecimento com gelo e depois evaporou-se no vácuo. O resíduo foi misturado com água e extraído com uma mistura de acetato de etilo e tetra-hidrofurano. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica por eluição com uma mistura de acetato de etilo e metanol (50:1) para dar 2-acetil-6-(acetilaminometil)piridina (2,70 g).

p.f.: 88-89°C

IV (Nujol): 3300, 1690, 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,94 (3H, s), 2,64
 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 6,0Hz),
 7,54 (1H, dd, J = 1Hz e 7,7 Hz),
 7,82 (1H, dd, J = 1Hz e 7,7 Hz),
 8,00 (1H, t, J = 7,7Hz), 8,53 (1H,
 t, J = 6Hz)

Preparação 6

Uma solução de bromo (1,56 g) em ácido acético (5 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de 2-acetil-6-(acetilaminometil)piridina (1,87 g) e 30 % em peso de solução de brometo de hidrogênio-ácido acético (4,2 ml) numa mistura de ácido acético (40 ml) e metanol (10 ml) à temperatura ambiente, com agitação. A mistura foi aquecida até 60 a 70°C e agitada durante duas horas. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi triturado com éter di-isopropílico para dar hidrobrometo de 2-(acetilaminometil)-6-bromoacetilpiridina (3,78 g).

IV (Nujol): 1720, 1620 cm⁻¹

RMN (CD₃OD, δ) : 2,10 (3H, s), 3,90
 (2H, s), 4,83 (2H, s), 7,77 (1H,
 largo s), 8,13 (2H, t, J= 8Hz),
 e 8,70 (1H, t, J = 8Hz)

Preparação 7

Uma mistura de 2-bromo-1-hidroxi-3-oxo-1-butenos (9,61 g) e N-(tiocarbamoil)metilacetamida (7,70 g) em acetona (100 ml) foi levada a refluxo durante 1 hora com agitação. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (20:

:1, V/V) para dar 5-acetil-2-acetilaminometil)tiazola (3,48 g).

p.f.: 98-100°C

IV (Nujol): 3310, 1655 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,92 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 6Hz), 8,50 (1H, s), 8,83 (1H, t, J = 6Hz)

MS (m/e) : 198, 155

Preparação 8

Uma solução de bromo (1,61 g) em ácido acético (4 ml) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 5-acetil-2-acetilaminoetiltiazola (2,00 g), 30 (P/P) % de solução de ácido bromídrico em ácido acético (5 ml) e ácido acético (40 ml) à temperatura ambiente. Depois de agitação durante 24 horas à temperatura ambiente, o precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado com ácido acético para dar 2-(acetilaminometil)-5-bromoacetiltiazola (3,00 g).

p.f.: 160-164°C

IV (Nujol) : 3250, 1700, 1655 cm⁻¹

RMN (CD₃OD, δ) : 2,02 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,69 (2H, s), 8,52 (1H, s)

Preparação 9

Uma suspensão de 1-bromo-2,3-butanodiona (47 g) e N--(tiocarbamoyl)metilacetamida (30 g) em acetona (600 ml) foi levada a refluxo durante

3 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para dar 4-acetil-2-(acetilaminometil) tiazola (41,8 g).

p.f. : 185-186°C

IV (Nujol) : 3410, 3350, 1690, 1620 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : -1,93 (3H, s), 2,55 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,8Hz) 8,44 (1H, s), 8,91 (1H, t, J = 5,8 Hz) .

Preparação 10

Uma suspensão de etil éster de ácido 4-acetil-2-tiazolocarboxílico (2,5 g) em solução aquosa de amônio a 28 % (40 ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para proporcionar 4-acetil-2-tiazolocarboxa mida (1,76 g).

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,63 (3H, s), 8,02 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8.74 (1H, s)

Preparação 11

Bromo (9,9 ml) foi adicionado gota a gota a uma mistura de 2-acetil-6-(acetilaminometil)-piridina (37,0 g) em dioxano (740 ml) e cloreto de hidrogênio dioxânico-4N (48,1 ml) à temperatura ambiente com agitação. Depois da mistura ser agitada a 50°C durante 3 horas. Foi acrescentado à mistura um éter diisopropílico (600 ml) e a mistura foi agitada sob arrefecimento com gelo durante 30 minutos. O precipitado isolado foi

1 recolhido por filtração. O precipitado foi junto com água
e a mistura foi ajustada para pH 8 com carbonato de potás-
sio aquoso a 20 %. A mistura aquosa foi extraída com uma
5 mistura de acetato de etilo e tetra-hidrofurano. O extrac-
to foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo
para dar 2-(acetilaminometil)-6-bromoacetilpiridina (50,3
g) sob a forma de um óleo.

IV (Película) : 1710, 1650 cm^{-1}

10 RMN (CDCl_3 , δ) : 2,11 (3H, s), 4,63 (2H,
d, $J = 5,3\text{Hz}$), 4,80 (2H, s), 7,43-
-7,59 (1H, m), 7,78-8,08 (2H, m)

15 Preparação 12

Anidrido propiônico (76,3 ml) foi
adicionado gota a gota a uma mistura de cloreto de 6-ami-
nometil-2-piridinocarbonitrilo (84,1 g) em água (800 ml)
20 mantendo-se o pH em 7-8 com carbonato de potássio a 40 %
à temperatura ambiente e a mistura foi agitada à mesma tem-
peratura durante 30 minutos. A mistura aquosa foi extraí-
da com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfa-
to de magnésio e evaporado para dar 6-(propionilaminome-
til)-2-piridinocarbonitrilo (54,2 g).

25 IV (Película) : 3280, 2240, 1640, 1590,
1535 cm^{-1}

30 RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1,05 (3H, t, $J = 7,6\text{ Hz}$),
2,21 (2H, q, $J = 7,6\text{ Hz}$), 4,40
(2H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd,
 $J = 1,0\text{ Hz}$, 7,8 Hz), 7,91 (1H,
dd, $J = 1,0\text{ Hz}$, 7,8 Hz), 8,03
35 (1H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$), 8,50 (1H, t,
 $J = 5,8\text{ Hz}$)

Preparação 13

O composto seguinte foi obtido de forma semelhante à da Preparação 5.

2-Acetil-6-(propionilaminometil)-piridina

p.f.: 79°C

IV (Nujol) : 3280, 1700, 1640, 1590,

1550 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz),
2,22 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,64
(3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,0 Hz),
7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,82
(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,96 (1H, t,
J = 7,6 Hz), 8,45 (1H, t, J = 6,0
Hz)

Preparação 14

O composto seguinte foi obtido de forma semelhante à da Preparação 11.

2-Bromoacetil-6-(propionilaminometil)piridina

p.f.: 81-83°C

IV (Nujol) : 3390, 1720, 1645 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz),
2,22 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,44
(2H, d, J = 5,9 Hz), 5,05 (2H, s),
7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz),
7,89 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,01 (1H,
7, J = 7,6 Hz), 8,45 (1H, t, J =
= 5,9 Hz)

= 63 =

Preparação 15

Uma suspensão de 2-(diaminometilenoamino)-4-bromoacetiltiazola (10,0 g) e N-(tiocarbamoil)metilacetamida (5,0 g) em etanol (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para fornecer brometo de 4-(2-acetilamino-1-iminoetil)tioacetil-2-(diaminometilenoamino)tiazola (11,4 g).

IV (Nujol) : 3120, 1680, 1620 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,88 (3H, s), 3,37 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,64 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 6,0 e 16,7 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 6,0 e 16,7 Hz), 6,90 (1H, s), 7,21 (1H, s), 8,19 (4H, s), 8,55 (1H, t, J = 6,0 Hz), 11,97 (1H, largo)

Preparação 16

Uma mistura de 2-clorometil-6-cianopiridina (4,5 g), cloreto de dimetilamina (7,2 g) e trietilamina (12,4 ml) em diclorometano (70 ml), foi agitada durante 2,5 horas à temperatura ambiente e depois o solvente foi removido por concentração no vácuo. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de acetato de etilo e tetrahydrofurano, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação de um solvente deu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (19 : 1, V/V). As fracções eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo para darem 2-ciano-6-(dimetilaminometil)piridina (2,49 g) sob a forma de um

1 óleo.

IV (Película) : 2240, 1585 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,20 (6H, s), 3,57 (2H, s),

7,77 (1H, dd, $J = 1,2 \text{ Hz e } 7,7 \text{ Hz}$),

7,93 (1H, dd, $J = 1,2 \text{ Hz e } 7,7 \text{ Hz}$),

8,04 (1H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$)

10 Preparação 17

O composto seguinte foi obtido de maneira semelhante à da Preparação 5.

2-Acetil-6-(dimetilaminometil)piridina

15 IV (Película) : 3380, 1690, 1585 cm^{-1} .

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,23 (6H, s), 2,62

(3H, s), 3,62 (2H, s), 7,68 (1H,

20 dd, $J = 1,1 \text{ Hz e } 7,6 \text{ Hz}$), 7,84

(1H, dd, $J = 1,1 \text{ Hz e } 7,6 \text{ Hz}$),

7,97 (1H, t, $J = 7,6 \text{ Hz}$)

Preparação 18

25 Uma mistura de 6-hidroximetil-2-piridinacarboxamida (100 g) e dióxido de magnésio (500 g) em clorofórmio (2 l) foi aquecida sob refluxo durante 48 horas. O dióxido de magnésio foi removido por filtração eo filtrado foi evaporado no vácuo para dar 6-formil-2-piridinocarboxamida (60,46 g).

p.f. : 180-181°C.

35 IV (Nujol) : 3420, 3180, 1700 cm^{-1}

1 RMN (DMSO-d₆, δ) : 7,90 (1H, s), 8,10 (1H,
dd, J = 1,6 Hz, e 7,5 Hz), 8,24 (1H,
t, J = 7,5 Hz), 8,24-8,39 (1H, m),
5 8,32 (1H, dd, J = 1,6 Hz e 7,5 Hz),
10,04 (1H, s)

Preparação 19

10 Uma solução etérea de brometo de metil magnésio (3 mol/l) (546 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de 6-formil-2-piridinocarboxamida (61,5 g) em tetrahydrofurano (900 ml) a -13°C com agitação. Depois a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 2 horas
15 e gotejou-se água fria na mistura de reação sob arrefecimento com gelo. À mistura foi adicionado acetato de etilo e o pH foi ajustado para pH 7 com ácido clorídrico 6N. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo para dar
20 6-(hidroxietil)-2-piridinocarboxamida (63,2 g) sob a forma de um óleo.

IV (Película) : 3450-3200 (largo), 1700-1650
(largo) cm⁻¹

25 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,42 (3H, d, J = 6,5 Hz),
4,73-4,86 (1H, m), 5,46 (1H, d, J =
=5,3 Hz), 7,63-8,34 (5H, m)

Preparação 20

30 O composto seguinte foi obtido de uma maneira semelhante à da Preparação 18.

6-Acetil-2-piridinocarboxamida

35 p.f. : 143-145°C.

IV (Nujol) : 3180, 1680, 1590 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,78 (3H, s), 7,88
(1H, s), 8,10 (1H, dd, $J = 1,7$ Hz e
7,5 Hz), 8,19 (1H, t, $J = 7,5$ Hz),
8,28 (1H, dd, $J = 1,7$ Hz e 7,5 Hz),
8,32 (1H, s)

Preparação 21

O composto seguinte foi obtido de maneira semelhante à da Preparação 11.

6-Bromoacetil-2-piridinocarboxamida.

p.f. : 168 - 170°C

IV (Nujol) : 3440, 1670, 1640, 1580 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 5,35 (2H, s), 7,85
(1H, s), 8,15 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz e
7,5 Hz), 8,21 (1H, t, $J = 7,5$ Hz),
8,30 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz e 7,5 Hz),
8,50 (1H, s)

Preparação 22

Uma mistura de 6-hidroximetil-2-piridino-carboxamida (80 g) e anidrido acético (198,8 ml) em tetra-hidrofurano (800 ml) foi aquecida a refluxo durante 24 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma mistura de acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 8 com carbonato de potássio. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 6-acetoximetil-2-piridinocarboxamida (93,34 g).

P.f. : 92-93°C.

IV (Nujol). 3380, 3180, 1730, 1680,
1590 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,16 (3H, s), 5,22
(2H, s), 7,61 (1H, dd, $J = 2,6\text{Hz}$,
e 6,3 Hz), 7,72 (1H, s),
7,94-8,07 (3H, m)

Preparação 23

Oxicloreto de fósforo (86,9 ml) foi adiciona-
do gota a gota a uma mistura de 6-acetoximetil-2-piri-
dinocarboxamida (93,0 g) e N,N-dimetilformamida (74,2
ml), em acetato de etilo (930 ml) sob arrefecimento com
gelo, com agitação e a mistura foi agitada à temperatura
ambiente durante 4 horas. A mistura de reacção foi adi-
cionada a água e ajustada para pH 8 com carbonato de po-
tássio. A camada orgânica separada foi lavada com salmou-
ra, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar
6-acetoximetil-2-cianopiridina (84,0 g) sob a forma de
um óleo.

IV (Película) : 2230, 1735, 1670, 1585 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,15 (3H, s), 5,20
(2H, s), 7,77 (1H, dd, $J = 0,7\text{ Hz}$ e
7,8 Hz), 7,99 (1H, dd, $J = 0,7\text{ Hz}$
e 7,8 Hz), 8,10 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$)

Preparação 24

O composto seguinte foi obtido de acordo com
uma forma semelhante à da Preparação 5.

2-Acetil-6-hidroximetilpiridina

IV (Película) : 1690, 1590 cm^{-1}

1 RMN (CDCl_3 , δ) : 2,74 (3H, s), 3,77 (1H,
t, $J = 4,8$ Hz), 4,84 (2H, d, $J =$
5 =4,8Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,6$ Hz),
7,85 (1H, t, $J = 7,6$ Hz),
7,96 (1H, d, $J = 7,6$ Hz)

Preparação 25

10 Oxidoreto de fósforo (7,8 ml) foi adicionado
gota a gota a uma mistura de 2-acetil-6-hidroxi-
piridina (10,0 g) e N,N-dimetilformamida (15,4 ml) em aceta-
to de etilo (100 ml) sob arrefecimento com gelo, com agi-
tação e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante
15 3 horas. A mistura de reacção foi adicionada a água e a-
justada para pH 7,5 com carbonato de potássio. A camada
orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sul-
fato de magnésio e evaporada para dar 2-acetil-6-clorome-
tilpiridina (10,85 g) sob a forma de um óleo.

20 IV (Película) : 1700, 1670, 1585 cm^{-1}
RMN (CDCl_3 , δ) : 2,72 (3H, s), 4,73
(2H, s), 7,68 (1H, d, $J = 7,7$ Hz),
7,87 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,98
25 (1H, d, $J = 7,7$ Hz)

Preparação 26

30 Uma mistura de 2-acetil-6-clorometilpiridi-
na (10,8 g) e cianeto de potássio (4,1 g) em N,N-dime-
tilformamida (108 ml) foi agitada sob arrefecimento com
gelo durante 1 hora e depois a mistura foi agitada à tem-
peratura ambiente durante 18 horas.

35 Adicionou-se a mistura a água e foi extraída
com acetato de etilo. A camada de extracto foi lavada com

1 salmoura e seco sobre sulfato de magnésio. A evaporação
de um solvente deu um resíduo que foi purificado por cro-
matografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com clo-
5 rofórmio. As fracções eluídas contendo o produto desejado
foram recolhidas e evaporadas no vácuo para darem 2-ace-
til-6-cianometilpiridina (3,0 g).

p.f. : 57°C

10 IV (Nujol) : 2240, 1690, 1580 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,66 (3H, s), 4,36
(2H, s), 7,70 (1H, d, J = 7,7 Hz),
7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05
(1H, t, J = 7,7 Hz)

15 Preparação 27

Oxicloreto de fósforo (8,5 ml) foi adiciona-
do lentamente a uma solução de 4-acetil-2-tiazolocarboxa-
mida (10,0 g) em N,N-dimetilformamida (500 ml) a 0-5°C
20 com arrefecimento num banho de gelo-água. A mistura foi
agitada a 0-5°C com arrefecimento num banho de gelo-água
durante 4 horas e depois foi vertida em água gelada (400
ml). A solução foi extraída com acetato de etilo (750 ml x
x 2). O extracto foi seco com sulfato de magnésio. O
25 solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi
cristalizado a partir da água para fornecer 4-acetil-2-
-cianotiazola (6,7 g).

p.f. : 93°C

30 IV (Nujol) : 3050, 2230, 1680 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,62 (3H, s), 8,92
(1H, s)

35 Preparação 28

O composto seguinte foi obtido de acordo com

um processo semelhante ao do Exemplo 17.

4-(6-Acetilaminometilpiridin-2-il)-2-aminotiazol

p.f.: 179-180°C

IV (Nujol) : 3380, 3260, 3110, 1655,
1620 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,93 (3H, s), 4,36
(2H, d, J = 5,9 Hz), 7,11 (2H, s),
7,13 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,26
(1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,0 Hz),
7,76 (1H, t, J = 7,0 Hz),
8,45 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Preparação 29

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 2.

Hidrocloreto de 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-aminotiazola

p.f.: 258°C

IV (Nujol) : 3370, 3280, 3220, 1655,
1615, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,01 (3H, s),
4,47 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,33-7,42
(1H, m), 7,68 (1H, s), 7,90-7,99
(2H, m), 8,63 (1H, t, J = 5,6 Hz)

Análise Calculado para C₁₁H₁₂N₄OS.HCl.H₂O :

C 43,64, H 4,99, N 18,50, Cl 11,71,
H₂O 5,95

Encontrado : C 43,45, H 4,86, N 18,37, Cl 11,78
H₂O 5,96

Preparação 30

Cloreto de benzoil (15,7 ml) foi gotejado para dentro de uma solução de tiocianato de amônio (11,3 g) em acetona (640 ml) e a mistura foi lavada a refluxo durante 20 minutos.

4-(6-Acetilaminometilpiridin-2-il)-2-aminotiazola (32,0g) foi adicionada em porções à mistura em refluxo. Depois da mistura ter sido lavada a refluxo durante 3 horas, o solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com acetato de etilo, tetrahydrofurano e água. A mistura foi ajustada para pH 9,5 com 20 % de carbonato de potássio aquoso e o precipitado resultante foi recolhido por filtração para dar 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(3-benzoiltioureido)tiazola (15,11 g).

p.f. : 222°C (dec.)

IV (Nujol) : 3300, 1670, 1640 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,95 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,19-7,33 (1H, m), 7,49-7,80 (3H, m), 8,82-8,06 (5H, m), 8,50 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,16 (1H, s), 14,29 (1H, s)

Preparação 31

Uma solução de hidróxido de sódio (0,8 g) em água (8 ml) foi adicionada a uma suspensão de 4-(6-ace-

1 tilaminometilpiridin-2-il)-2-(3-benzoiltioureido)tiazola
 (8,0 g) em metanol (80 ml) e a mistura foi agitada a
 50-60°C durante 1 hora. A seguir a evaporação no vácuo o
 5 resíduo foi misturado com água e a mistura foi ajustada
 para pH 7,5 com ácido clorídrico 6N. A mistura foi extraí-
 da com a mistura de tetra-hidrofurano e acetato de etilo
 e a camada de extracto foi lavada com calmoura, seca sobre
 sulfato de magnésio e evaporada no vácuo para dar 4-(6-
 10 -acetilaminometilpiridin-2-il)-2-tioureidodiazola (5,44g).

p.f. : 212-213°C .

IV (Nujol) : 3290, 3190, 1640, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, + D₂O, δ) : 1,94 (3H, s),
 15 4,41 (2H, s), 7,21-7,30 (1H, m),
 7,75-7,92 (3H, m),

Preparação 32

20 Uma mistura de 4-(6-acetilaminometilpiridin-
 -2-il)-2-tioureidotiazola (5,3 g) e iodeto de metilo
 (1,2 ml) numa solução de metanol (53 ml) e tetra-hidro-
 furano (25 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4,5 ho-
 ras. O solvente foi removido por concentração no vácuo
 25 e o resíduo resultante foi triturado com acetato de etilo
 para dar hidriodeto de 4-(6-acetilaminometilpiridin-
 -2-il)-2-[(2mino)(metiltio)-metilenoamino]tiazola.

p.f. : 195-197°C (dec.)

30 IV (Nujol) : 3380, 3280, 3190, 1600
 (largo) cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, + D₂O, δ) : 1,98 (3H, s),
 2,56 (3H, s), 4,55 (2H, s), 7,44-
 35 -7,55 (1H, m), 7,99-7,09 (1H, m),
 7.18-8,24 (2H, m)

Preparação 33

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da preparação 18.

6-Acetil-2-piridinocarbaldeído

p.f. : 68-69°C

IV (Nujol) : 1700 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,73 (3H, s), 8,12-8,34 (3H, m), 10,06 (1H, s)

Preparação 34

Uma mistura de 6-acetil-2-piridinocarbaldeído (0,5 g) e cianometilenotrifenilfosforano (1,5 g) em tetra-hidrofurano (5 ml) foi agitada durante 6 horas e a mistura foi evaporada no vácuo. O resíduo foi separado e purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica e eluída com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo (4:1, V/V). As frações rápidas eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo para dar 2-acetil-6-[2-(E)-cianovinil]piridina (0,18 g).

p.f. : 117°C

IV (Nujol) : 2210, 1690, 1575 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,68 (3H, s), 6,90 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 1,1 Hz e 7,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,1 Hz e 7,6 Hz), 8,11 (1H, t, J = 7,6 Hz)

As outras fracções eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo para dar 2-acetil-6- β -2-(Z)-cianovinilpiridina (0,26g).

p.f. : 108-109°C

IV (Nujol): 2210, 1690, 1575 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,74 (3H, s), 6,16 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 1,2 Hz e 7,7 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 1,2 Hz e 7,7 Hz), 8,14 (1H, t, J = 7,7 Hz)

Preparação 35

10 % de paládio em carbono (0,8 g) foram adicionados a uma mistura de 2-acetil-6- β -2-(E,Z)-cianovinilpiridina (0,5 g) em metanol (15 ml) e a mistura foi sujeita a redução catalítica sob pressão atmosférica à temperatura ambiente durante 7 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado no vácuo para dar 2-(2-cianoetil)-6-(1-hidroxietil)-piridina (0,47 g) sob a forma de um óleo.

IV (Película) : 3380 (largo), 2250, 1595, 1580 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,37 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,70-4,75 (1H, m), 5,34-5,38 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,6 Hz)

Preparação 36

O composto seguinte foi obtido de acordo com

um processo semelhante ao da Preparação 18.

2-Acetil-6-(2-cianoetil)piridina

IV (Película) : 2250, 1695, 1590 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,66 (3H, s), 2,98
(2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,18 (2H, t,
 $J = 6,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J =$
 $= 7,6$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 7,6$ Hz),
7,97 (1H, t, $J = 7,6$ Hz)

Preparação 37

O composto seguinte foi obtido por um processo semelhante ao da Preparação 11.

Metil-6-bromoacetil-2-piridinocarboxilato

IV (Película) : 1715 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 3,95 (3H, s), 5,15
(2H, s), 8,13-8,35 (3H, m)

Preparação 38

30 % em peso de peróxido de hidrogénio (80,3 ml) foram adicionados gota a gota a uma solução de 2-(2-acetilaminoetil)piridina (64,5 g) em ácido acético (65 ml) a 70-75°C e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 8 horas. Depois a mistura foi arrefecida com gelo e adicionada a uma mistura de sulfito de sódio (56,9 g) em água gelada (200 ml). O solvente foi removido por concentração no vácuo e o resíduo foi extraído com um tetra-hidrofurano. A solução extracto foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 2-(2-acetilaminoetil)piridina N-óxido (70,82 g).

IV (Nujol) : 1640 cm^{-1}

1 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,76 (3H, s), 2,93
 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,34-4,34
 (2H, m), 7,25-7,40 (3H, m), 7,99
 5 (1H, m), 8,24-8,32 (1H, m)

Preparação 39

10 Uma mistura de 2-(2-acetilaminoetil)piridina N-óxido (70,8 g) e dimetil sulfato (41 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Dimetilsulfóxido (420 ml) e cianeto de potássio (25,6 g) foram adicionados à mistura e esta foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi adicionada água à mistura de reacção e foi extraída com clorofórmio. A camada de extracto foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo para dar 2-(2-acetilaminoetil)-6-ciano
 15 piridina (74,3 g).

IV (Nujol) : 3270, 2230, 1660 cm^{-1}

20 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,76 (3H, s), 2,92
 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,35-3,50 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 1,3 Hz, e
 7,6 Hz), 7,86-8,02 (3H, m)

Preparação 40

O composto seguinte foi obtido por um processo semelhante ao da Preparação 5.

30 2-Acetil-6-(2-acetilaminoetil)piridina

p.f. : 74-76°C

IV (Nujol) : 3320, 1690, 1630, 1580 cm^{-1}

35 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,78 (3H, s), 2,64
 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7,1 Hz),

1 3,42-3,52 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J =
= 1,1 Hz e 7,6 Hz), 7,79 (1H, dd,
J = 1,1 Hz, 7,6 Hz), 7,87-7,92 (1H, m),
5 7,91 (1H, t, J = 7,6 Hz)

Preparação 41

10 O composto seguinte foi obtido de acordo com
um processo semelhante ao da Preparação 44.

2-(2-Acetilaminoetil)-6-bromoacetilpiridina

p.f. : 101-103°C

15 IV (Nujol) : 3280, 1708, 1630 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,78 (3H, s), 2,97

(2H, t, J = 7,0 Hz), 3,44-3,53

(2H, m), 5,07 (2H, s), 7,58

20 (1H, dd, J = 1,3 Hz e 7,5 Hz),

7,84-8,02 (3H, m)

Preparação 42

25 O composto seguinte foi obtido de acordo com
um processo semelhante ao do Exemplo 62.

2-Acetilamino-6-cianopiridina

p.f.: 191-193°C (dec.)

30 IV (Nujol) : 3230, 2240, 1665, 1580 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,12 (3H, s), 7,72

(1H, dd, J = 0,7 Hz e 7,5 Hz), 8,01

(1H, t, J = 7,5 Hz), 8,37 (1H, dd,

35 J = 0,7 Hz e 7,5 Hz), 10,95 (1H, s)

Preparação 43

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 5.

2-Acetil-6-acetilaminopiridina

p.f.: 134-135°C

IV (Nujol) : 3350, 1690 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,16 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,62 (1H, s)

Preparação 44

Bromo (1,9 ml) foi adicionado gota a gota a uma mistura de 2-acetilaminopiridina (6,6 g) e 30 % em peso de solução de brometo de hidrogênio-ácido acético (7,4 ml) em ácido acético (66 ml) à temperatura ambiente, sob a gitação e a mistura foi agitada a 50°C durante 1,5 horas. A mistura de reacção foi adicionada a uma mistura de acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 8 com carbonato de potássio. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 2-acetilamino-6-bromoacetilpiridina (8,67 g).

p.f. : 118-121°C

IV (Nujol) : 3300, 1715, 1665 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,16 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,00 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,68 (1H, s)

Preparação 45

Uma solução de 4-(acetilaminometil)piridina N-óxido (17,5 g), trietilsilanocarbonitrilo (53 ml) e trietilamina (43 ml) em acetonitrilo (180 ml) foi levada a refluxo durante 7 horas com agitação. Após evaporação do solvente, o resíduo foi diluído com água e extraído com uma mistura de acetato de etilo e tetrahydrofurano. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (430 g) por meio de eluição com uma mistura de acetato de etilo e metanol (50 : 1) seguida por recristalização com uma mistura de acetato de etilo e éter di-isopropílico para dar 4-(acetilaminometil)-2-piridinocarbonitrilo (8,66 g).

p.f.: 116-117°C

IV (Nujol) : 3370, 3060, 2240, 1640 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,94 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 0,8 e 5,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,52 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz)

Preparação 46

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 5.

2-Acetil-4-(acetilaminometil)piridina

p.f. : 95-96°C

IV (Nujol) : 3290, 3075, 1690, 1645 cm⁻¹

1 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,92 (3H, s), 2,63
(3H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz),
7,52 (1H, dd, J = 0,9 Hz e 4,9 Hz),
5 7,84 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,54
(1H, t, J = 6,0 Hz), 8,65 (1H, d,
J = 4,9 Hz).

10 Preparação 47

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 6.

15 4-(Acetilaminometil)-2-bromoacetilpiridina

p.f.: 84-86°C

IV (Nujol) : 3390, 1710, 1645 cm⁻¹

20 RMN (CDCl₃, δ) : 2,04 (3H, s), 4,46 (2H,
s), 7,53 (1H, dd, J = 0,8 Hz e
5,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 0,8 Hz),
8,49 (1H, d, J = 5,1 Hz)

25 Preparação 48

30 Uma solução de heptahidrato de sulfato ferroso (496 g) em água (1080 ml) e terc-butil-hidroperóxido (173 ml) foi adicionada simultaneamente a uma solução de 4-piridinocarbonitrilo (30 g), acetaldeído (97,6 ml) e ácido sulfúrico (15,4 ml) em água (90 ml) a 0°C com agitação. Após agitação à mesma temperatura durante uma hora, o precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado com água para dar 2-acetil-4-piridinocarbonitrilo (22,5 g).

p.f. 95-96°C

IV (Nujol) : 2240, 1690 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,67 (3H, s), 8,15
(1H, dd, J = 1,3 Hz e 4,6 Hz), 8,30
(1H, d, J = 1,3 Hz), 8,99 (1H, d,
J = 4,6 Hz)

Preparação 49

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 11.

Hidrobrometo de 2-bromoacetil-4-piridino-carbonitrilo

p.f. : 151-152°C

IV (Nujol) : 1720 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,97 (2H, s), 8,17
(1H, dd, J = 1,0 Hz e 4,6 Hz), 8,31
(1H, d, J = 1,0 Hz), 8,99 (1H, d,
J = 4,6 Hz)

Preparação 50

30 % de peróxido de hidrogénio (130 ml) foram adicionados a piruvato de etilo (216 g) a -5 a 5°C com agitação. Esta solução foi adicionada então a uma mistura de 4-acetilpiridina (15,0 g), ácido sulfúrico concentrado (12,4 g), heptahidrato de sulfato ferroso (345 g), diclorometano (1,5 l) e água (100 ml) à mesma temperatura com agitação. Após mais agitação durante 30 minutos, a camada orgânica resultante foi separada. A solução foi lavada com sulfito de sódio aquoso e depois água, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vá-

1 cuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia
em coluna de gel de sílica por eluição com uma mistura de
acetato de etilo e tolueno (1,20) para dar etil 4-ace-
5 til-2-piridinocarboxilato (5,79 g).

p.f.: 43-44°C

IV (Nujol) : 1715, 1690 cm^{-1}

10 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,36 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$),
4,40 (2H, q, $J = 7,1\text{ Hz}$), 8,08 (1H, ,
dd, $J = 1,7\text{ Hz}$ e $4,9\text{ Hz}$), 8,35 (1H, d,
 $J = 1,7\text{ Hz}$), 8,95 (1H, d, $J = 4,9\text{ Hz}$)

15 Preparação 51

O composto seguinte foi obtido de acordo com
um processo semelhante ao da Preparação 6.

Etil 4-bromoacetil-2-piridinocarboxilato

20 p.f.: 169-170°C

IV (Nujol) : 1745, 1715 cm^{-1}

25 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,50 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$),
4,61 (2H, q, $J = 7,1\text{ Hz}$), 8,39 (1H,
d, $J = 1,8\text{ Hz}$ e $5,9\text{ Hz}$), 8,63 (1H, d,
 $J = 1,8\text{ Hz}$), 8,98 (1H, d, $J = 5,9\text{ Hz}$)

Preparação 52

30 O composto seguinte foi preparado de acordo
com um processo semelhante ao da Preparação 48.

Metil-6-acetil-4-cloro-2-piridinocarboxilato

p.f.: 98-99°C

35 IV (Nujol) : 1725, 1710 cm^{-1}

RMN (DMSO-d₆, δ), 2,67 (3H, s), 3,96
(3H, s), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz),
8,29 (1H, d, J = 2Hz)

Preparação 53

Uma solução de metil 6-acetil-4-cloro-2-piridinocarboxilato (6,55 g) e cloreto de sulfurilo (2,73 ml) em ácido acético (33 ml) foi agitada à temperatura ambiente para 14 horas e depois mais três horas a 50°C. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com água. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado com água para dar metil 4-cloro-6-cloroacetil-2-piridinocarboxilato (6,75 g).

p.f.: 115-118°C

IV (Nujol) : 1725 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,95 (3H, s), 5,29
(2H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz),
8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Preparação 54

Uma mistura de 2-acetilaminometilpiridina N-óxido (1,00 g) e dimetil sulfato (0,63 ml) foi agitada durante três horas. Sulfóxido de dimetilo (6 ml) e cianeto de potássio (392 mg) foram adicionados à mistura e a solução foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente. Adicionou-se mais cianeto de potássio (392 mg) à mistura que foi agitada durante mais duas horas. Depois do solvente ter sido removido por concentração, o resíduo foi misturado com água e extraído com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (15 g) por meio de eluição com uma mistura de acetato de etilo e metanol (20 : 1) para dar 6-acetilaminometil-

-2-piridinocarbonitrilo (0,16 g).

IV (Nujol) : 3260, 2230, 1650 cm^{-1}

Preparação 55

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 48.

2-Acetil-6-(acetilaminometil)piridina

IV (Nujol): 3300, 1690, 1650 cm^{-1}

Preparação 56

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 48.

4-Acetil-2-carbamoilpiridina

p.f.: 182 a 183°C

IV (Nujol) : 3440, 3320, 1690 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,69 (3H, s), 7,82

(1H, s), 8,01 (1H, dd, $J = 1,7$ Hz e 15,0 Hz), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, d,

$J = 1,7$ Hz), 8,86 (1H, d, $J = 5,0$ Hz)

Preparação 57

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao da Preparação 6.

Hidrobrometo de 4-Bromoacetil-2-carbamoilpiridina

p.f. : $> 300^\circ\text{C}$

IV (Nujol) : 3280, 3240, 3150, 1710, 1690 cm^{-1}

1 RMN (CD_3OD , δ) : 4,93 (2H, s), 8,38
(1H, dd, $J = 1,7$ Hz e 5,9 Hz), 8,78
(1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,96 (1H, d,
5 $J = 5,9$ Hz)

Preparação 58

10 Bromo (6,0 g) foi adicionado lentamente a uma solução de metil éster de ácido 5-acetil-3-piridinocarboxílico (6,0 g) em dioxano (50 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois aquecida a 60-70°C durante 5 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para proporcionar hidrobrometo de metil éster de ácido 5-
15 -bromoacetil-3-piridinocarboxílico acetil-3-piridinocarboxílico mistura (10,0 g).

IV (Nujol) : 3060, 1735, 1705 cm^{-1}

20 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 3,94 (3H, s), 5,11
(2H, s), 8,73 (1H, t, $J = 2,1$ Hz),
9,30 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,38
(1H, d, $J = 2,1$ Hz)

Preparação 59

25 Uma suspensão de metil éster de ácido 5-acetil-3-piridinocarboxílico (5,0 g) em 28 % de solução de amónio (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração para proporcionar 3-acetil-5-carbamoilpiridina
30 (3,38 g).

p.f. : 158-160°C

35 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,68 (3H, s), 7,76 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,68 (1H, t, $J =$
 $= 2,1$ Hz), 9,22 (1H, d, $J = 2,1$ Hz),

9,23 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Preparação 60

Oxicloreto de fósforo (2,75 g) foi adicionado a uma solução de 3-acetil-5-carbamoilpiridina (2,8 g) em N,N-dimetilformamida (30 ml) com arrefecimento num banho de água gelada. A mistura foi agitada com arrefecimento durante 1,5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (150 ml) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (100 ml). O extracto foi seco com sulfato de magnésio e depois evaporado. O resíduo foi cromatografado numa coluna de gel de sílica, eluindo com clorofórmio para proporcionar 3-acetil-5-cianopiridina (1,21 g).

p.f. : 92°C

IV (Nujol) : 3060, 2250, 1690 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,67 (3H, s), 8,82 (1H, t, J = 2,1 Hz), 9,24 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Exemplo 1

Uma mistura de hidrobrometo de 2-(acetilaminometil)-6-bromoacetilpiridina (3,34 g) e diaminometileno tioureia (1,01 g) em metanol (50 ml) foi levada a refluxo durante 10 horas com agitação. O precipitado resultante foi recolhido, dissolvido em água (50 ml) e a solução foi tornada básica com carbonato de potássio aquoso. O produto separado foi recolhido e lavado com água para dar 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometilenoamino) tiazola (0,90 g).

p.f.: 228-229°C

IV (Nujol) : 3350, 3150

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,85 (2H, s), 6,96 (4H, largo s), 7,22-7,44 (3H, m), 7,73-7,83 (3H, m)

Exemplo 2

Anidrido acético foi adicionado gota a gota a uma solução de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometilenoamino)-tiazola (0,44 g) em piridina (4,4 ml). Depois de ser agitado durante duas horas à temperatura ambiente, a mistura foi misturada com carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo para dar 4-(6-acetilaminoetilpiridin-2-il)-2-(diaminometilenoamino)tiazola. O resíduo foi convertido para o hidrocloreto de maneira usual e o sal foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol e éter di-isopropílico para dar di-hidrocloreto de 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,43 g).

p.f. : 218-219°C

IV (Nujol) : 3340, 3160, 1705, 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,96 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 6Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,5Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,46 (4H, largo, s), 8,74 (1H, t, J = 6Hz).

Análise calculada para C₁₂H₁₄N₆OS.2HCl.2/3H₂O :

C 38,41, H 4,66, N 22,39,

Cl 18,89, H₂O 3,20

= 88 =

1

Encontrado: C 38,14 H 4,56, N 22,25,
Cl 19,06, H₂O 2,65

5

Exemplo 3

10

15

20

Uma mistura de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno)tiazola (0,50 g) e dimetil N-cianoditioiminocarbonato $[-(CH_2S)_2C=N-CN]$ (0,29 g) em etanol (10 ml) foi aquecida a refluxo durante uma hora para dar 2-(diaminometilenoamino)-4-[6-(3-ciano-2-metil-isotio-ureído)metilpiridin-2-il]tiazola de um produto bruto. Depois de ser concentrado para secar o produto acima, foram adicionados 40 % em peso de metilamina metanólica (1,6 ml) e N,N-dimetilformamida (10 ml) e a mistura foi agitada a 60°C durante 5 horas. O solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com água. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de N,N-dimetilformamida aquosa para dar 4-[6-(2-ciano-3-metilguanidino)metilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,42 g).

p.f. : 245-246°C

IV (Nujol) : 3440, 3400, 3290, 2170,
1630 cm⁻¹

25

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,76 (3H, d, J = 4,5 Hz),
4,46 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,93 (4H,
s), 7,14-7,26 (2H, m), 7,42 (1H, s),
7,57 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,79-7,88
(2H, m)

30

Análise Calculada para C₁₃H₁₅N₉S.1/4H₂O :

C 46,76, H 4,68, N 37,76,

35

H₂O 1,34

Encontrado: C 46,93, H 4,65, N 37,46

H₂O 1,14

Exemplo 4

Uma mistura de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,63 g), ácido clorídrico 1N (5,15 ml) e cianato de potássio (0,21 g) em (6,4 ml) foi agitada durante 19 horas à temperatura ambiente. A solução foi tornada básica com carbonato de potássio aquoso e o precipitado resultante foi recolhido por filtração. A base livre foi convertida para o hidrocloreto da forma usual seguida por recristalização a partir de metanol aquoso para dar di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-ureidometilpiridin-2-il)tiazola (0,45 g).

p.f.: 210-211°C

IV (Nujol) : 1705, 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,57 (2H, s), 7,64

(1H, d, J = 7,5 Hz), 8,26-8,41

(2H, m), 8,51 (10H, s).

Análise Calculada para C₁₁H₁₃N₇OS.2HCl-1/3H₂O :

C 35,68, H 4,26, N 26,48, Cl 19,15,

H₂O 1,62

Encontrado: C 35,74, H 4,21, N 26,25, Cl 19,46

H₂O 1,73

Exemplo 5

Uma mistura de 2-acetilaminometil-5-bromo-acetiltiazola (6,30 g) e diaminometilenotio-ureia

1 $[(H_2N)_2C=NCSNH_2]$ (1,77 g) em acetona (90 ml) foi aque-
cida a refluxo durante 10 horas, com agitação. O preci-
5 pitado resultante foi recolhido por filtração para dar di-
-hidrobrometo de 4-(2-acetilaminometiltiazol-5-il)-2-
-(diaminometileno-amino)tiazola (2,21 g).

p.f.: 218-219°C

IV (Nujol) : 3280, 3200, 3150, 1675,
10 1655 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,92 (3H, s), 4,52
(2H, d, J = 6Hz), 7,67 (1H, s),
8,25 (1H, s), 8,27 (4H, s), 8,85
15 (1H, t, J = 6Hz), 12,11 (1H, largo s)

MS (m/e) : 296

Exemplo 6

20 O composto seguinte foi obtido a partir de
di-hidrobrometo de 4-(2-acetilaminometiltiazol-5-il)-2-
-(diaminometilenoamino)tiazola de acordo com um processo
semelhante ao do Exemplo 10

25 4-(2-Aminimetiltiazol-5-il)-2-(diaminometi-
leno-amino)tiazola.

p.f.: 189-191°C

IV (Nujol) : 3430, 3260, 1650, 1630 cm^{-1}

30 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,97 (2H, s), 6,93 (4H,
s), 7,00 (1H, s), 7,97 (1H, s)

Exemplo 7

35 Uma mistura de 4-(2-aminometiltiazol-5-il)-
-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,45 g) e dimetil N-

1 -cianoditioiminocarbonato $[-(CH_3S)_2C=N-CN]$ 0,26 g) em
 etanol (10 ml) foi aquecida a refluxo durante 5 horas com
 5 agitação para dar 4-[2-(3-ciano-2-metilisotio-ureido)-
 -metiltiazol-5-il]-2-(diaminometilenoamino)tiazola sob a
 forma de um produto bruto. Depois de arrefecimento à tem-
 peratura ambiente, foram adicionados 40 % em peso de metil-
 amina aquosa (1,4 ml) à suspensão e a mistura foi agitada
 durante 12 horas à temperatura ambiente. O solvente foi
 10 evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com água
 (5 ml) e acetato de etilo (5 ml). O precipitado resul-
 tante foi recolhido e recristalizado a partir de N,N-di-
 metilformamida aquosa para dar 4-[2-(2-ciano-3-metilgua-
 nidino)metiltiazol-5-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola
 (0,35 g).

15 p.f.: 258-259°C

IV (Nujol) : 3480, 3360, 3270, 2150 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,74 (3H, d, J = 4,5 Hz),
 20 4,59 (2H, d, J = 6Hz), 6,92 (4H, s),
 7,08 (1H, s), 7,32 (1H, q, J =
 =4,5 Hz), 7,85 (1H, t, J = 6Hz),
 8,04 (1H, s)

25 Análise Calculada para $C_{11}H_{13}N_9S_2$:

C 39,39, H 3,91, N 37,59

Encontrado : C 39,30, H 3,95, N 37,40

30 Exemplo 8

Uma solução de 4-(2-acetilaminometiltiazol-
 -5-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,46 g) e ácido
 clorídrico concentrado (2,18 ml) em etanol (15 ml) foi
 levada a refluxo durante 5 horas com agitação. O solvente
 35 foi evaporado no vácuo. O resíduo foi tornado básico para

1 pH 10 com carbonato de potássio aquoso a 20 % e extraído
com uma mistura de acetato de etilo e tetra-hidrofurano.
O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado
no vácuo para dar 4-(2-aminometiltiazol-5-il)-2-(diamino-
5 metileno-amino)tiazola. Ácido clorídrico 1N (4 ml) e
depois cianato de potássio (360 mg) foram adicionados à
suspensão do resíduo acima em água (10 ml) e a mistura
foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente. A
mistura de reacção foi alcalinizada para pH 10 com 20 %
10 de carbonato de potássio aquoso e extraída com uma mistu-
ra de acetato de etilo e tetra-hidrofurano. O extracto
foi seco sobre sulfato de magnésio e evaporado no vácuo.
A base livre obtida foi convertida para o di-hidrocloreto
de uma forma usual e que foi recristalizada a partir de
15 uma mistura de metanol, água e tetra-hidrofurano para dar
di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-ureido-
metiltiazol-5-il)tiazola (0,65 g).

p.f.: 184-185°C

IV (Nujol) : 3250, 3100, 1660 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,46 (2H, s), 6,21
(4H, largo s), 7,62 (1H, s),
8,27 (1H, s), 8,37 (4H, s), 12,85
25 (1H, largo s)

Exemplo 9

Bromo (2,2 g) foi adicionado lentamente a
30 uma solução de 4-acetil-2-acetilaminometiltiazol (2,2g)
em ácido acético (20 ml) e água (20 ml) e a mistura foi
aquecida a 70°C durante 4 horas. O solvente foi removido
sob pressão reduzida para dar produto bruto de 2-ace-
tilaminometil-4-bromo-acetiltiazola. O resíduo acima foi
35 dissolvido em etanol (50 ml). Diaminometilenotio-ureia

(1,3 g) foi adicionada à solução e a mistura foi levada a refluxo durante 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido na água e depois a solução foi alcalinizada com uma solução saturada de carbonato de potássio aquoso. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. O filtrado foi extraído por meio de acetato de etilo e depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo e o precipitado foram cromatografados numa coluna de alumina, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (10 : 1). A recristalização a partir da água forneceu, 4-(2-acetilaminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (430 mg).

p.f.: 255-256°C

IV (Nujol) : 3250, 1640 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,91 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,88 (4H, s), 7,02 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,77 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Análise Calculada para C₁₀H₁₂N₆OS₂.4/5H₂O :

C 38,65, H 4,41, N 27,04

Encontrado : C 38,51, H 4,31, N 27,00

Exemplo 10

Ácido clorídrico concentrado (72,4 ml) foi adicionado lentamente a uma suspensão de 4-(2-acetilaminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (6,58 g) em etanol (280 ml). A mistura foi refluída durante 2 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de uma mistura de metanol e água proporcionou di-hidrocloreto 4-(2-aminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola

62.606

Ref: JL/PE-1782

(6,98 g).

p.f.: $>300^{\circ}\text{C}$

IV (Nujol) : 3300, 1680, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,47 (2H, s), 7,59
(1H, s), 8,41 (4H, s), 8,45 (1H, s),
8,76 (3H, s), 12,82 (1H, s)

Análise Calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 9/10\text{H}_2\text{O}$

C 27,98, H 4,05, N 24,47, Cl 20,64,
 H_2O 4,72

Encontrado: C 27,69, H 3,87, N 24,13,

Cl 20,85, H_2O 4,38

Exemplo 11

Uma solução de 4-(2-aminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,0 g) e cianato de potássio (0,5 g) em água (50 ml) foi agitada durante 3,5 horas à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. O precipitado foi suspenso em água (30 ml) e depois adicionou-se uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio (20 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi recolhido por filtração.

A recristalização a partir de uma mistura de metanol e água forneceu 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-ureidometiltiazol-4-il)tiazola (0,25 g).

p.f.: $261-262^{\circ}\text{C}$ (dec.)

IV (Nujol) : 3450, 3350, 1660, 1630 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,46 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$),
5,77 (2H, s), 6,80 (1H, t, $J =$

= 6,1 Hz), 6,88 (4H, s), 7,01 (1H, s),
7,76 (1H, s)

Análise Calculado para $C_9H_{11}N_7OS_2$:

C 36,35, H 3,73, N 32,97
Encontrado: C 36,52, H 3,72, N 33,36

Exemplo 12

Ácido metanosulfônico (2,16 g) foi adiciona-
do a uma suspensão de 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-ure-
idometiltiazol-4-il)tiazola (3,19 g) em metanol (95 ml).
A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora.
O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A re-
cristalização a partir de uma mistura de acetonitrilo e á-
gua forneceu 2-(diaminometilenoamino)-4-(2-ureidometiltia-
zol-4-il)tiazola metanosulfonato (3,2 g).

p.f.: 257-259°C (dec.)

IV (Nujol) : 3490, 3320, 1680, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,48 (3H, s), 4,49

(2H, d, J = 6,0 Hz), 5,82 (2H, s),

6,89 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,56

(1H, s), 8,20 (1H, s), 8,34 (4H, s),

12,03 (1H, s)

Exemplo 13

Trietilamina (0,7 g) foi adicionada a uma
suspensão de 4-(2-aminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometi-
leno-amino)tiazola (1,0 g) em metanol (20 ml). Adicionou-
-se à mistura metilisocianato (0,21 g). A mistura foi a-
gitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. O solven-
te foi removido sob a pressão reduzida e o resíduo foi cro-
matografado sobre uma coluna de gel de sílica, eluindo com

uma mistura de clorofórmio e metanol (10 : 1).
Recristalização a partir de uma mistura de água e metanol
proporcionou 2-(diaminometileno-amino)-4-[2-(3-metil-
ureido)metiltiazol-4-il]tiazola (0,5 g).

p.f.: 229-230°C (dec.)

IV (Nujol) : 3425, 3330, 1630, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,59 (3H, d, J = 4,6Hz)

4,48 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,08

(1H, q, J = 4,6 Hz), 6,80 (1H,

t, J = 6,1 Hz), 6,90 (4H, s),

7,01 (1H, s), 7,75 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₀H₁₃N₇OS₂ :

C 38,57, H 4,21, N 31,49

Encontrado : C 38,37, H 4,04, N 31,17

Exemplo 14

Uma solução de ácido 4-acetiltiazola-2-carboxílico etil éster (1,5 g) e bromo (1,4 g) em metanol (50 ml) foi agitada durante 8 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar ácido 4-bromoacetiltiazola-2-carboxílico etil éster. Uma suspensão do resíduo acima e diaminometilenotio-ureia (800 mg) em etanol (50 ml) foi levada a refluxo durante 4 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de uma mistura de metanol e di-isopropil éter proporcionou ácido 4-[2-(diaminometileno-amino)tiazol-4-il]tiazola-2-carboxílico hidrobrometo de éster etílico (800 mg).

p.f. : 227°C (dec.)

IV (Nujol) : 3400, 3140, 1725, 1680,
1630, 1605 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,36 (3H, t, J = 7,1Hz),
4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,77
(1H, s), 8,25 (4H, s), 8,75
(1H, s), 12,04 (1H, s)

Análise Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2\cdot\text{HBr}$:

C 31,75, H 3,20, N 18,51, Br 21,12

Encontrado: C 31,33, H 3,15, N 18,55, Br 21,47

Exemplo 15

Bromo (1,3 g) foi adicionada lentamente a uma suspensão de 4-acetiltiazola-2-carboxamida (1,3 g) em metanol (50 ml). A mistura foi agitada durante 3,5 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 4-bromoacetiltiazola-2-carboxamida. O resíduo acima referido e diaminometileno-tiourea (900 mg) foram suspensos em etanol (50 ml) e a mistura foi levada a refluxo durante 24 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e suspenso em água (50 ml). A mistura foi alcalinizada até pH 11 com uma solução saturada de carbonato de potássio aquoso. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de metanol proporcionou 4-[2-(diaminometilenoamino)tiazol-4-il]tiazola-2-carboxamida (1,05 g).

p.f.: 265-266°C

IV (Nujol) : 3460, 3330, 1670, 1630 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 6,92 (4H, s), 7,19
(1H, s), 7,93 (1H, s), 8,16 (1H, s),
8,17 (1H, s)

Exemplo 16

Uma suspensão de 4-2-(diaminometileno-
-amino)tiazol-4-il⁷tiazola-2-carboxamida (1,0 g) em clore
to de hidrogénio 4N/dioxano (1,0 ml) e metanol (10 ml) foi
agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O precipi-
tado resultante foi recolhido por filtração. A recristali-
zação a partir de água proporcionou hidrocloreto de 4-2-
-(diaminometileno-amino)tiazol-4-il)tiazol-2-carboxamida
(850 mg).

p.f.: $> 300^{\circ}\text{C}$

IV (Nujol) : 3350, 3150, 1670, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 7,69 (1H, s), 7,99

(1H, s), 8,24 (1H, s), 8,38 (4H, s),

8,62 (1H, s), 1274 (1H, largo)

Análise Calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_6\text{OS}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 29,77, H 3,43, N 26,04, Cl 10,98

H_2O 5,58

Encontrado: C 29,68, H 3,40, N 25,96, Cl 11,07

H_2O 6,20

Exemplo 17

Uma mistura de 2-(acetilaminometil)-6-
-bromoacetilpiridina (50,0 g) e diaminometilenotio-ureia
(15,3 g) em etanol (400 ml) foi agitada a 40°C a 50°C du-
rante 2 horas. O solvente foi removido por concentração
no vácuo. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de água,
acetato de etilo e tetra-hidrofurano e a mistura foi ajus-
tada para pH 9,5 com 20 % de carbonato de potássio aquoso.
A camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca
sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente deu um

resíduo, o qual foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (85 : 15, V/V). As frações eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo. O resíduo foi triturado com uma mistura de acetato de etilo e éter di-isopropílico para dar 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (18,73 g).

p.f.: 198-200°C

IV (Nujol) : 1655, 1590, 1545 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,93 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 6Hz), 6,90 (4H, largo s), 7,14 (1H, t, J = 4Hz), 7,39 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 4Hz), 8,39 (1H, t, J = 6Hz)

Exemplo 18

Cloreto de hidrogênio 4N dioxânico (48,0 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução de 4-(6-acetilaminometilpiridina-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (18,6 g) em metanol (50 ml) à temperatura ambiente durante 5 minutos. Depois a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos. À mistura foi adicionado um éter di-isopropílico e o precipitado isolado foi recolhido por filtração. O precipitado foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol e éter di-isopropílico para dar di-hidrocloreto 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (16,29 g).

IV (Nujol) : 3340, 3160, 1705, 1650 cm⁻¹

Exemplo 19

O composto seguinte foi obtido de acordo

= 100 =

com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-propionil-aminometilpiridin-2-il) tiazola.

p.f. : 216-217°C

IV (Nujol) : 3290, 1642, 1602, 1590, 1530 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz),
2,22 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,38 (2H, d,
J = 5,9 Hz), 6,94 (4H, s), 7,11-7,19
(1H, m), 7,41 (1H, s), 7,74 - 7,84
(2H, m), 8,38 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Análise Calculada para C₁₃H₁₆N₆OS :

C 51,30, H 5,30, N 27,61

Encontrado : C 50,99, H 5,19, N 27,32

Exemplo 20

Cloreto de acetoxiacetilo (0,7 g) foi adicionado a uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola (1,5 g) e trietilamina (2,6 ml) em diclorometano (30 ml) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reacção foi adicionada a uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com 20 % de carbonato de potássio aquoso. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo. O resíduo foi separado e purificado por meio de cromatografia de coluna sobre gel de sílica e eluída com uma mistura de clorofórmio e metanol (9: 1, V/V). As fracções rápidas eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo para dar

1 4-(6-acetoxiacetilaminometilpiridin-2-il)-2-(acetoxiacetilamino)(amino)-metileno-amino_7tiazola (0,3 g).

p.f. : 148-151°C

5 IV (Nujol) : 3380, 1740, 1660, 1630,
1570, 1530 cm⁻¹

10 RMN (DMSO-d₆; δ) : 2,12 (6H, s), 4,45
(2H, d, J = 5,9 Hz), 4,59 (2H,
s), 4,70 (2H, s), 7,21 (1H,
d, J = 7,3 Hz), 7,73 (1H, s),
7,80-7,94 (2H, m), 8,65 (1H,
t, J = 5,9 Hz)

15 As outras fracções eluídas que continham
o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo.

20 O resíduo foi recristalizado a partir de
uma mistura de metanol, dioxano e éter di-isopropílico pa-
ra darem 4-(6-acetoxiacetilaminometilpiridin-2-il)-2-
-(diaminometileno-amino)tiazola (0,3 g).

p.f. : 231°C (dec.)

25 IV (Nujol) : 3390, 1743, 1683, 1660,
1610, 1550 cm⁻¹

30 RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,12 (3H, s), 4,43
(2H, d, J = 5,9 Hz), 4,58 (2H, s),
6,93 (4H, s), 7,10-7,20 (1H, m),
(7,42 (1H, s), 7,75-7,85 (2H, m),
8,64 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Análise Calculada para C₁₄H₁₆N₆O₃S :

35 : C 48,27, H 4,63, N 24,12

Encontrado: C 48,24, H 4,48, N 24,25

= 102 =

Exemplo 21

Uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,5 g), trietilamina (1,8 ml), ácido (furfuriltio)acético (0,8 g) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,0 g) em N,N-dimetilformamida (15 ml), foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi adicionada a uma mistura de acetato de etilo e água e a camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente deu um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (9 : 1, V/V). As frações eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol, dioxano e éter di-isopropílico para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-[6-(furfuriltio)acetilaminometilpiridin-2-il]-tiazola (0,73 g)

p.f. : 182°C

IV (Nujol) : 3390, 3300, 1660, 1600 cm⁻¹RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,24 (2H, s), 3,90

(2H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,7 Hz),

6,28 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,38

(1H, dd, J = 1,9 Hz, 3,1 Hz), 6,93

(4H, s), 7,17-7,23 (1H, m), 7,43

(1H, s), 7,57-7,58 (1H, m), 7,79-

-7,85 (2H, m), 8,63 (1H, t, J =

= 5,7 Hz)

Análise Calculada para C₁₇H₁₈N₆O₂S₂ :

C 50,73, H 4,51, N 20,88

Encontrado: C 50,55, H 4,60, N 20,40

= 1020=

Exemplo 22

Isocianato de metilo (0,24 ml) foi adicionado a uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,2 g) e trietilamina (1,4 ml) numa solução de tetra-hidrofurano (18 ml) e metanol (6 ml) e a mistura foi agitada à temperatura durante 1 hora. A mistura foi adicionada a uma mistura de acetato de etilo e água e o pH da mesma foi ajustado para pH 9,5 com 20 % de carbonato de potássio aquoso. A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-[6-(3-metilureido)metilpiridin-2-il]tiazola (0,92 g).

p.f.: 205-206°C

IV (Nujol) : 3320, 1620, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,59 (3H, d, J = 4,7Hz),
4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,07 (1H,
q, J = 4,7 Hz), 6,51 (1H, t, J =
= 5,7 Hz), 6,98 (4H, s), 7,14-7,21
(1H, m), 7,46 (1H, s), 7,77-7,79
(2H, m)

Exemplo 23

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-[6-(3-metilureido)metilpiridin-2-il]tiazola

p.f.: 238-239°C

IV (Nujol) : 3310, 1680, 1658, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,62 (3H, s), 4,53 (2H, s),
7,59 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,24 (1H,
t, J = 7,0 Hz), 8,35 (1H, d, J =
= 7,0 Hz), 8,44 (1H, s), 8,50 (4H, s)

Análise Calculada para $C_{12}H_{15}N_7OS \cdot 2HCl$:

C 38,10, H 4,53, N 25,92

Cl 18,74

Encontrado: C 37,95, H 4,35, N 25,62

Cl 18,30

Exemplo 24

Uma mistura de di-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,7 g), trietilamina (2,0 ml) e 1,1-bis(metiltio)-2-nitro-etileno (0,9 g) foi agitada a 70°C durante 7 horas. Depois de arrefecimento para a temperatura ambiente, foi adicionado à mistura 40 % de metilamina aquosa (2,5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi adicionada a água e o precipitado isolado foi recolhido por filtração e seco. Cloreto de hidrogénio 4N dioxânico (2,2 ml) foi adicionado a uma mistura do precipitado resultante acima referido em metanol (9,0 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura foi adicionado éter di-isopropílico (9,0 ml) e o precipitado isolado foi recolhido por filtração. O precipitado foi recristalizado a partir de etanol aquoso para dar 2-(diaminoetileno-amino)-4-[6-N-(1-metilamino-2-nitrovinil)aminometil]piridin-2-il]tiazola (0,47 g)

p.f. : 184-185°C (dec.)

IV (Nujol) : 3180, 1700, 1635, 1560 cm^{-1}

= 104 =

RMN (DMSO-d₆ + D₂O, δ) : 2,84 (3H, s),
 4,62 (2H, s), 7,37 (1H, d, J =
 = 7,5 Hz), 7,95 (1H, t, J = 7,5 Hz),
 8,00-8,10 (2H, m)

Análise Calculada para C₁₃H₁₆N₈O₂S.1HCl.1.1H₂O :

C 38,59, H 4,78, N 27,69, Cl 8,76,
 H₂O 4,90

Encontrado: C 38,23, H 4,71, N 27,22, Cl 8,47
 H₂O 4,77

Exemplo 25

Uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-
 -(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)-
 -tiazola (1,5 g), trietilamina (1,8 ml) e dimetil N-
 -metanosulfonilditiocarbodimidato (0,8 g) em etanol (30
 ml) foi aquecida sob refluxo durante 5 horas. O solven-
 te foi removido por concentração no vácuo. Ao resíduo
 foi adicionada uma mistura de 40 % de metilamina aquosa
 (4,0 ml) em N,N-dimetilformamida (13 ml) e a mistura foi
 agitada à temperatura durante 30 horas. A mistura de re-
 acção foi adicionada a água e o precipitado isolado re-
 colhido por filtração para dar 2-(diaminometileno-amino)-
 -4-/-6-(2-metanosulfonil-3-metilguanidino)metilpiridin-2-
 -il/tiazola (1,12 g).

p.f.: 254-255°C

IV (Nujol) : 3425, 3340, 3300, 3230, 1630,
 1603, 1575, 1545 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,78 (6H, s), 4,50 (2H,
 d, J = 4,7 Hz), 6,92 (4H, s), 7,15-

-7,21 (2H, m), 7,60 (1H, largo s),
7,83-7,89 (2H, m)

Exemplo 26

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18

Hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-[6-(2-metanosulfonil-3-metilguanidino)metilpiridin-2-il]tiazola.

p.f. : 197°C

IV (Nujol) : 3320, 3280, 3230, 3100, 1675,
1650, 1605, 1575, 1550 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,79 (6H, s), 4,54 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,15-7,35 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,00-8,20 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,36 (4H, s), 12,69 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₃H₁₈N₈O₂S₂.HCl.1/2H₂O:

C 36,49, H 4,71, N 26,19, Cl 8,28

H₂O 2,10

Encontrado: C 36,23, H 4,63, N 26,11, Cl 8,28

H₂O 2,02

Exemplo 27

Uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (3,0 g), trietilamina (3,5 ml) e etil etanosulfonilformimidato (1,5 g) em metanol (60 ml), foi agitada à tem-

1 peratura ambiente durante 6,5 horas e depois o solvente
 foi removido por concentração no vácuo. Ao resíduo foi
 adicionada uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de
 5 etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com 20 %
 de carbonato de potássio aquoso. A camada orgânica separa-
 da foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magné-
 sio. A evaporação do solvente deu um resíduo, que foi pu-
 rificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel, elu-
 indo com uma mistura de clorofórmio e metanol (9:1, V/V).
 10 As fracções eluídas que continham o produto desejado foram
 recolhidas e evaporadas no vácuo. O resíduo foi recrista-
 lizado a partir de uma mistura de metanol, dioxano e éter
 di-isopropílico para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-
 etanosulfoniliminometilaminometilpiridin-2-il) tiazola
 15 (0,88 g)

p.f.: 201°C

IV (Nujol): 3390, 3270, 1640, 1620,
 1545 cm⁻¹

20 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz),
 2,92 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,59 (2H,
 d, J = 5,4 Hz), 6,94 (4H, s), 7,25
 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,84 (2H, d,
 25 J = 4,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 4,9 Hz),
 9,19 (1H, m)

Análise Calculada para C₁₃H₁₇N₇O₂S₂ :

C 42,49, H 4,66, N 26,68

30 Encontrado : C 42,27, H 4,52, N 26,50

Exemplo 28

35 Uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-
 -aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola

(1,5 g), trietilamina (1,8 ml) e 1-amino-2-etoxi-1-ciclobuteno-3,4-diona (0,65 g) em metanol (30 ml) foi aquecida sob refluxo durante 7 horas. O solvente foi removido por meio de concentração no vácuo. O resíduo foi adicionado a uma mistura de água e acetato de etilo e a mistura foi ajustada para pH 1,0 com ácido clorídrico 6N. O precipitado isolado foi recolhido por filtração a seco. O precipitado foi recristalizado a partir de uma N,N-dimetilformamida aquosa para dar hidrocloreto 4-[6-(1-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-2-il)aminometilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,17 g).

p.f.: 271°C (dec.)

IV (Nujol) : 3300, 1695, 1635, 1600 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,87 (2H, d, J = 6,0 Hz),
7,36 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,83 (2H, s),
7,91 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,98 (1H, s),
8,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,27 (4H, s),
8,42 (1H, t, J = 6,0 Hz)

Análise Calculada para C₁₄H₁₃N₇O₂S.HCl.2H₂O :

C 40,44, H 4,36, N 23,58, Cl 8,53

H₂O 8,66

Encontrado: C 40,75, H 4,07, N 23,61, Cl 7,99

H₂O 8,80

Exemplo 29

Uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (3,0 g), trietilamina (3,5 ml) e difenil-N-cianocarbonimidato (2,0 g) em metanol (45 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Depois o solvente

foi evaporado no vácuo. Acetonitrilo (45 ml) e metilhidrazina (2,2 ml) foram adicionadas a um resíduo e a mistura foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado no vácuo. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de água e acetato de etilo e a mistura foi ajustada para pH 2 com cloreto de hidrogênio 6N. A camada aquosa separada foi ajustada para pH 11 com hidróxido de sódio 4N, o precipitado isolado foi recolhido por filtração e seco para dar 4-[6-(3-amino-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-aminometilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola (2,71 g).

p.f.: 260°C (dec.)

IV (Nujol) : 3310, 3130, 1605, 1540 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,38 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,80 (2H, s), (6,84 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,93 (4H, s), 7,23 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,40 (1H, s), 7,73-7,80 (2H, m)

Exemplo 30

O composto seguinte foi obtido de acordo com o processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 4-[6-(3-amino-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-aminometilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f.: 193°C (dec.)

IV (Nujol) : 3300, 3110, 1675, 1650, 1625, 1570 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,56 (3H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,41 (1H,

d, J = 7,5 Hz), 7,80 (1H, s), 7,90
(1H, t, J = 7,5 Hz), 8,10 (1H, d,
J = 7,5 Hz), 8,44 (4H, s), 8,97
(1H, t, J = 5,6 Hz)

Análise Calculada para $C_{13}H_{16}N_{10}S \cdot 2HCl$:

C 37,42, H 4,35, N 33,56,

Cl 16,99

Encontrado : C 37,03, H 4,09, N 33,19

Cl 16,74

Exemplo 31

Uma suspensão de hidrobrometo de 4-(2-acetilamino-1-iminoetiltio)-acetil-2-(diaminometileno-amino)tiázola (11,4 g) em etanol (100 ml) foi levada a refluxo durante 2,5 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e suspenso em água (150 ml). A mistura foi alcalinizada para pH 11 com uma solução saturada de carbonato de potássio aquoso. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir da água forneceu 4-(2-acetilaminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiázola (6,36 g).

IV (Nujol) : 3250, 1640 cm^{-1}

Exemplo 32

O composto seguinte foi obtido a partir de hidrobrometo de 4-bromoacetil-2-(diaminometileno-amino)tiázola de acordo com um processo semelhante ao do último do Exemplo 9.

2-(diaminometileno-amino)-4-(2-N,N-dimetilaminometiltiazol-4-il)tiázola.

p.f. : 205-208°C

IV (Nujol) : 3410, 3120, 1660, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,29 (6H, s), 3,76 (2H, s), 6,89 (4H, s), 7,01 (1H, s), 7,83 (1H, s)

Exemplo 33

Uma solução de cloreto de hidrogênio 4N (1 ml) foi adicionada a uma solução de 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-N,N-dimetilaminometiltiazol-4-il)tiazola (0,28 g) em metanol (4 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de uma mistura de metanol e éter diisopropílico forneceu di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-N,N-dimetilaminometiltiazol-4-il)-tiazola (0,21 g).

p.f.: 285-286°C

IV (Nujol) : 3420, 3280, 1680, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,85 (6H, s), 4,73 (2H, s), 7,63 (1H, s), 8,30 (4H, s), 8,50 (1H, s).

Análise Calculada para C₁₀H₁₄N₆S₂.2HCl :

C 33,80, H 4,54, N 23,65,
Cl 19,96

Encontrado : C 33,53, H 4,47, N 23,35,
Cl 19,97

Exemplo 34

O composto seguinte foi obtido a partir

de 4-bromoacetil-2-(diaminometileno-amino)tiazola de acordo com um processo semelhante ao último do Exemplo 9.

2-(diaminometileno-amino)-4-[2-(3-isopropilureido)-metiltiazol-4-il]tiazola.

p.f.: 249°C (dec.)

IV (Nujol) : 3420, 3370, 3110, 1630 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,06 (6H, d, J = 6,5 Hz),
3,78-3,62 (1H, m), 4,48 (2H, ed,
J = 6,1 Hz), 6,06 (1H, d, J =
= 7,8 Hz), 6,57 (1H, t, J = 6,1 Hz),
6,90 (4H, s), 7,01 (1H, s), 7,75
(1H, s)

Análise Calculada para C₁₂H₁₇N₇OS₂ :

C 42,46, H 5,05, N 28,89

Encontrada : C 42,56, H 4,94, N 29,13

Exemplo 35

Uma suspensão de hidrocloreto de 4-(2-aminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,6 g), ácido (furfuriltio)acético (0,98 g), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,2 g) e trietilamina (1,0 g) em N,N-dimetilformamida (20 ml) foi agitada com arrefecimento num banho de água gelada durante 2,5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água e depois cromatografado sobre coluna de gel de sílica, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (10: 1). As frações apropriadas foram recolhidas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em água (20 ml) e a mistura foi alcalinizada para pH 11 com uma

solução de carbonato de potássio aquosa saturada. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de uma mistura de metanol e água forneceu 2-(diaminometileno-amino)-4-[2-(furfuriltio)-acetilaminometiltiazol-4-il]tiazola (0,22 g).

p.f.: 204°C

IV (Nujol) : 3400, 3180, 1680, 1625,
1605 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,20 (2H, s), 3,89
(2H, s), 4,58 (2H, d, J = 6,0 Hz),
6,29 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,40
(1H, dd, J = 1,1 e 3,1 Hz), 6,89
(4H, s), 7,02 (1H, s), 7,59 (1H,
d, J = 1,1 Hz), 7,81 (1H, s),
8,95 (1H, t, J = 6,0 Hz)

Análise Calculada para C₁₅H₁₆N₆O₂S₃ :

C 44,10, H 3,95, N 20,57

Encontrada: C 43,85, H 3,93, N 20,31

Exemplo 36

Uma suspensão de di-hidrocloreto de 4-
-(2-aminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,0 g), dimetil N-cianoditiocarbonimidato (0,45 g) e trietil amina (0,7 g) e, N,N-dimetilformamida (40 ml) foi aquecida a 70°C durante 10 horas. Solução de metilamino a 40 % (5 ml) foi adicionada à mistura de reacção e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em água (30 ml) e a mistura foi alcalinizada para pH 10 com uma solução de carbonato de potássio aquosa saturada. O precipitado re-

sultante foi recolhido por filtração. Recristalização a partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e água forneceu 2-(diaminometileno-amino)-4-[2-(2-ciano-3-metilguanidino)metiltiazol-4-il]tiazola (0,2 g).

p.f.: 244-250°C (dec.)

IV (Nujol) : 3460, 3220, 2140, 1640 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,73 (3H, d, J = 4,7 Hz),

4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,89

(4H, s), 7,02 (1H, s), 7,34 (1H,

q, J = 4,7 Hz), 7,81 (1H, s),

7,88 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Análise Calculada para C₁₁H₁₃N₉S₂·1.3H₂O :

C 36,82, H 4,38, N 35,13,

H₂O 6,53

Encontrado: C 37,20, H 4,27, N 34,85

H₂O 6,17

Exemplo 37

Uma suspensão de di-hidrocloreto de 4-(2-aminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,3 g), etil etanosulfonilformimidato (0,8 g) e trietilamina (1,0 g) em metanol (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre uma coluna de gel de sílica com uma mistura de clorofórmio e metanol (10:1). A recristalização a partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e água forneceu 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-etanosulfoniliminometilaminometiltiazol-4-il)tiazola (0,53 g).

p.f. : 216-217°C

IV (Nujol) : 3420, 3120, 1645, 1605 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,11 (3H, t, $J = 7,3 \text{ Hz}$),
 2,95 (2H, q, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 4,78 (2H,
 s), 6,90 (4H, s), 7,04 (1H, s),
 7,87 (1H, s), 8,14 (1H, s), 9,40
 (1H, s)

Análise Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_3$:

C 35,38, H 4,05, N 26,25

Encontrado : C 35,42, H 3,98, N 26,31

Exemplo 38

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 288-289°C (dec.)

IV (Nujol) : 3375, 3275, 3175, 1685 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,25 (2H, q, $J = 5,8 \text{ Hz}$),
 6,12 (3H, largo s), 7,46 (1H, d, $J =$
 $= 7,7\text{Hz}$), 7,95 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$),
 8,18 (1H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 8,33 (1H,
 s), 8,41 (4H, s), e 8,62 (2H,
 largo s)

Análise Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$:

C 33,02, H 4,34, N 23,11

Encontrada : C 33,16, H 4,09, N 22,89

Processo 39

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-propionilaminometilpiridin-2-il) tiazola (49,0 g) e ácido clorídrico concentrado (134 ml) em etanol (500 ml) foi aquecida a refluxo durante 7 horas e depois a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se etanol (500 ml) à mistura, com agitação e o precipitado isolado foi recolhido por filtração para dar tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)-tiazola (52,36 g).

IV (Nujol): 3375, 3275, 3175, 1685 cm^{-1}

Exemplo 40

Uma mistura de ácido fórmico (0,47 ml) e anidrido acético (0,87 ml) foi agitada a 40-50°C durante 30 minutos. A uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)-tiazola (3,0 g) e trietilamina (3,5 g) em N,N-dimetilformamida (45 ml) foi adicionada à mistura acima referida sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Adicionou-se água à mistura de reacção e a mistura foi extraída com acetato de etilo e tetra-hidrofurano. A camada extraída foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente deu um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna sobre alumina, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (9:1 V/V). As fracções eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de metanol aquoso para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-formilaminometilpiridin-2-il) tiazola (0,62 g).

p.f.: 192-193°C

IV (Nujol) : 3420, 3350, 1685, 1605,

1590 cm^{-1}

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,43 (2H, d, J = 5,9 Hz),
 6,93 (4H, s), 7,17-7,23 (1H, m),
 7,47 (1H, s), 7,79-7,85 (2H, m),
 8,21 (1H, s), 8,63 (1H, m)

Análise Calculada para C₁₁H₁₂N₆OS :

C 47,82, H 4,38, N 30,41

Encontrada : C 47,63, H 4,21, N 30,05

Exemplo 41

Anidrido trifluoroacético (2,4 ml) foi adicionado a uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola (3,0 g) e trietilamina (4,7 ml) em N,N-dimetilformamida (60 ml) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 20 horas à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi adicionada a uma mistura de tetrahidrofurano, acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio aquoso a 20 %. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol, dioxano e éter diisopropílico para dar 2-(diaminometileno-amino-4-(6-trifluoroacetilaminometilpiridin-2-il)tiazola (0,74 g).

p.f.: 271°C (dec.)

IV (Nujol) : 3430, 3320, 1705, 1650,

1605, 1540 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,54 (2H, d, J = 5,8 Hz),
 6,94 (4H, s), 7,18 (1H, t, J =
 = 4,3 Hz), 7,35 (1H, s), 7,83 (2H,
 d, J = 4,3 Hz), 10,05 (1H, t, J =
 = 5,8 Hz)

Análise Calculada para $C_{12}H_{11}N_6OSF_3$:

C 41,86, H 3,22, N 24,41

Calculada : C 41,71, H 3,16, N 24,11

Exemplo 42

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 41.

2-(diaminometileno-amino)-4-(6-butililamino-metilpiridin-2-il) tiazola.

p.f. : 233-234°C

IV (Nujol) : 3370, 1660, 1610, 1550 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz),

1,49-1,67 (2H, m), 2,19 (2H, t, J =

= 7,2 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz),

6,94 (4H, s), 7,17-7,19 (1H, m),

7,41 (1H, s), 7,78-7,84 (2H, m), 8,41 (1H, t, J=5,9H)

Análise Calculada para $C_{14}H_{18}N_6OS$:

C 52,81, H 5,70, N 26,39

Encontrada : C 52,60, H 5,67, N 26,18

Exemplo 43

A uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-(diaminometileno-amino) tiazola (3,0 g) e trietilamina (4,7 ml) em N,N-dimetilformamida (60 ml) foi adicionado um cloreto de metoxiacetil (0,9 ml) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 2,5 horas à mesma temperatura. A mistura de reacção foi adicionada a água e a mistura foi extraída com uma mistura de acetato de etilo e tetra-hidrofurano. A camada de extracto foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de

magnésio e evaporada no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol, dioxano e éter diisopropílico para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-metoxiacetilaminometilpiridin-2-il) tiazola (0,86 g)

p.f. : 195-196°C

IV (Nujol) : 3390, 1665, 1560 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,38 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,93 (4H, s), 7,16 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,37 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 4,5 Hz), 8,44 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Análise Calculada para C₁₃H₁₆N₆O₂S :

C 48,74, H 5,03, N 26,23

Encontrada : C 48,53, H 4,98, N 26,37

Exemplo 44

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 21.

4-(6-Ciclopropilcarbonilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola.

p.f. : 219°C

IV (Nujol) : 3410, 3290, 1645, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,68-0,80 (4H, m), 1,64-1,77 (1H, m), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,94 (4H, s), 7,16 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,43 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 4,7 Hz), 8,68 (1H, t, J = 5,8 Hz)

Análise Calculada para $C_{14}H_{16}N_6OS$:

Encontrada : C 53,15, H 5,10, N 26,56
C 52,90, H 5,00, N 26,52

Exemplo 45

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

4-[6-(2-Acetiloxi)propionilaminometilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino) tiazola.

p.f. : 187°C

IV (Nujol) : 3410, 3290, 1730, 1660,
1605 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,40 (3H, d, J = 6,9 Hz),
2,09 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,9 Hz),
5,04 (1H, q, J = 6,9 Hz), 6,93 (4H, s),
7,10-7,20 (1H, m), 7,40 (1H, s),
7,79 (2H, d, J = 5 Hz), 8,65 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Análise Calculada para $C_{15}H_{18}N_6O_3S$:

Encontrado : C 49,71, H 5,01, N 23,19
C 49,71, H 4,97, N 22,90

Exemplo 46

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

2-(Diaminometileno-amino)-4-[6-(2-furoil)aminometilpiridin-2-il] tiazola.

p.f.: 220-221°C (dec.)

IV (Nujol) : 3390, 3360, 1655, 1615,
 1600, 1550 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,56 (2H, d, $J = 6,0$ Hz),
 6,66 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz e 3,4 Hz),
 6,97 (4H, s), 7,16-7,21 (2H, m),
 7,38 (1H, s), 7,78-7,83 (2H, m),
 7,88 (1H, s), 9,00 (1H, t, $J =$
 $= 6,0$ Hz)

Exemplo 47

O composto seguinte foi obtido de acordo
 com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-
 -4-/-6-(2-furoil)aminometilpiridin-2-il)tiazola.

p.f.: 157-158°C

IV (Nujol) : 3380, 1690, 1600, 1565 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,73 (2H, d, $J = 5,9$ Hz),
 6,67 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz e 3,5 Hz),
 7,26 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,48
 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,91 (1H, s),
 8,09 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,22
 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J = 7,8$ Hz),
 8,48 (4H, s), 9,24 (1H, t, $J =$
 $= 5,9$ Hz)

Análise Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,3/$
 $/10\text{H}_2\text{O}$:

C 41,06, H 4,27, N 19,16,

Cl 16,16, H_2O 5,34

= 121 =

62.606

Ref: JL/PE-1782

Encontrado : C 41,04, H 4,33, N 19,02,
Cl 16,21, H₂O 5,06

Exemplo 48

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 21.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-nicotinoilamino-metilpiridin-2-il) tiazola.

p.f. : 239°C (dec.)

IV (Nujol) : 3350, 1650, 1610, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,64 (2H, d, J = 5,7 Hz),
6,94 (4H, s), 7,25 (1H, m), 7,39
(1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 4,9 Hz e
7,7 Hz), 7,81 (2H, d, J = 4,0 Hz),
8,28 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,74 (1H,
d, J = 4,9 Hz), 9,11 (1H, s),
9,36 (1H, t, J = 5,7 Hz)

Análise Calculada para C₁₆H₁₅N₇OS :

C 54,38, H 4,28, N 27,74

Encontrada : C 54,31, H 4,29, N 27,41

Exemplo 49

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

2-(Diaminometileno-amino)-4-[6-(1,1-dioxo-benzoisotiazol-3-il)aminometilpiridin-2-il] tiazola

p.f.: 265°C

IV (Nujol) : 3330, 1655, 1615, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,83 (2H, d, J = 5,5 Hz),
 6,93 (4H, s), 7,30-7,34 (1H, m),
 7,39 (1H, s), 7,80-7,88 (4H, m),
 7,97-8,03 (1H, m), 8,27-8,32
 (1H, m), 10,07 (1H, t, J = 5,5 Hz)

Exemplo 50

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Hidrocloreto de 2-(Diaminometileno-amino)-
 -4-/-6-(1,1-dioxobenzoisotiazol-3-il)aminometilpiridin-
 -2-il/tiazola.

p.f. : 303°C (dec.)

IV (Nujol) : 3300, 1690, 1610, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,86 (2H, d, J = 5,6 Hz),
 7,42 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85-
 -8,03 (5H, m), 8,11 (1H, d, J =
 =7,6 Hz), 8,35 (4H, m), 8,30-
 -8,45 (1H, m), 10,34 (1H, t, J =
 = 5,6 Hz), 12,66 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₇H₁₅N₇O₂S₂.HCl :

C 45,38, H 3,58, N 21,79, Cl 7,88

Encontrada: C 45,13, H 3,43, N 21,50, Cl 7,71

Exemplo 51

O composto seguinte foi obtido de acordo com o processo semelhante ao do Exemplo 22.

2-(Diaminometileno-amino)-4-/-6-(3-etilureido)-
 -metilpiridin-2-il/tiazola.

p.f.: 219°C

IV (Nujol) : 3330, 1630, 1600 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz),
2,99-3,12 (2H, m), 4,32 (2H, d,
J = 5,7 Hz), 6,18 (1H, t, J =
= 5,5 Hz), 6,46 (1H, t, J = 5,7 Hz),
6,94 (4H, s), 7,14-7,21 (1H, m),
7,46 (1H, s), 7,74-7,83 (2H, m).

Exemplo 52

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-[-6-(3-etilureido)-metilpiridin-2-il]tiazola.

p.f. : 229°C

IV (Nujol) : 3320, 3220, 1685, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,03 (3H, t, J = 7,2Hz),
3,08 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,54
(2H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,1 Hz),
8,25 (1H, t, J = 7,1 Hz), 8,36
(1H, d, J = 7,1 Hz), 8,45 (1H, s),
8,50 (4H, s)

Análise Calculada para C₁₃H₁₇N₇OS.2HCl :

C 39,80, H 4,88, N 24,99,
Cl 18,07

Encontrada : C 39,52, H 4,74, N 24,74

Cl 17,92

Exemplo 53

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Hidrocloreto de 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 260°C (dec.)

IV (Nujol) : 3330, 3220, 1700, 1610, 1570 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,94 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,93 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,36 (4H, s), 8,54 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,71 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₂H₁₄N₆OS.HCl.8/5H₂O :

C 40,52, H 5,16, N 23,62, Cl 9,97

H₂O 8,11

Encontrada: C 40,39, H 5,06, N 23,07, Cl 10,28

H₂O 7,85

Exemplo 54

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 12.

Metanosulfonato de 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola

p.f. : 242°C

IV (Nujol) : 3300, 1700, 1630, 1580 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,94 (3H, s), 2,40

(3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz)

7,26 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,86 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,93 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,28 (4H, s), 8,49 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,01 (1H, s)

Análise Calculada para $C_{12}H_{14}N_6O_5 \cdot CH_3SO_3H$:

C 40,41, H 4,69, N 21,75

Encontrada : C 40,44, H 4,39, N 21,49

Exemplo 55

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-(imino)-(metoxi)metilpiridin-2-il)tiázola (0,9 g) em tetrahydrofurano aquoso a 50 % (60 ml) foi ajustada para pH 1,0 com ácido clorídrico 6N e agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio aquoso a 20 % e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada de extracto foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol, dioxano e éter diisopropílico para dar

2-(diaminometileno-amino)-4-(6-metoxicarbonilpiridin-2-il)tiázola (0,54 g).

p.f. : 240°C

IV (Nujol) : 3440, 3360, 1720, 1650, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,91 (3H, s), 6,94 (4H, s), 7,45 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 1,3 Hz e 7,6 Hz), 8,03 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,3 Hz e J = 7,6 Hz)

Análise Calculada para $C_{11}H_{11}N_5O_2S$:

C 47,65, H 4,00, N 25,26

Encontrado: C 47,61, H 3,87, N 24,96

Exemplo 56

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

2-(Diaminometileno-amino)(6-metoxycarbonilaminometilpiridin-2-il) tiazola

p.f. : $217^{\circ}C$

IV (Nujol) : 3420, 3390, 1705, 1640,
1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,59 (3H, s), 4,31 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,94 (4H, s), 7,13-7,22 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,74-7,85 (3H, m)

Exemplo 57

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-2mino)-4-(6-metoxycarbonilaminometilpiridin-2-il) tiazola.

p.f.: $188-189^{\circ}C$

IV (Nujol) : 3340, 3210, 1675, 1605 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,59 (3H, s), 4,46 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = J = 7,8$ Hz), 7,91 (1H, t, $J = 5,3$ Hz).

8,05 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,15
(1H, s), 8,20 (1H, d, J = 7,8 Hz),
8,44 (4H, s)

Análise Calculada para $C_{12}H_{14}N_6O_2S \cdot 2HCl \cdot 1/5H_2O$:

C 37,65, H 4,32, N 21,95,
Cl 18,52, H_2O 0,94

Encontrado : C 37,72, H 4,34, N 21,97
Cl 18,31, H_2O 1,02

Exemplo 58

Bromo (0,2 ml) foi adicionado gota a gota a uma mistura de 2-acetil-6-dimetilaminometilpiridina (0,7 g) em dioxano (20 ml) e cloreto de dioxanico-hidrogênio 4N (2 ml) à temperatura ambiente com agitação e depois a mistura foi agitada durante 5 horas a 50°C. À mistura de reacção foi adicionado um éter diisopropílico (20 ml) à temperatura ambiente e o precipitado isolado foi recolhido por filtração. A mistura resultante foi adicionada a uma mistura de bicarbonato de sódio (1,0 g) e diaminometilenotioureia (0,7 g) em metanol (20 ml) e a mistura foi agitada durante 2,5 horas a 50-60°C. O solvente foi removido por meio de concentração no vácuo. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 12 com hidróxido de sódio 4N. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com uma mistura de acetato de etilo e éter dietílico para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-dimetilaminometilpiridin-2-il)tiazola (0,49 g).

p.f. : 160-162°C

IV (Nujol) : 3400, 1650, 1590 cm^{-1}

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,22 (6H, s), 3,55 (2H, s),
6,92 (4H, s), 7,29-7,35 (1H, m),
7,35 (1H, s), 7,75-7,84 (2H, m)

Exemplo 59

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Tri-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-dimetilaminometilpiridin-2-il) tiazola.

p.f. : 266°C

IV (Nujol) : 1680, 1625, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,84 (3H, s), 2,86 (3H, s),
4,54 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,36-8,60 (5H, m)

Análise Calculada para C₁₂H₁₆N₆S.3HCl.1/2H₂O :

C 36,51, H 5,11, N 21,29, Cl 26,94

H₂O 2,28

Encontrado : C 36,38, H 5,07, N 21,11, Cl 26,81

H₂O 2,30

Exemplo 60

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

4-(6-Carbamoilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola.

p.f. : 269°C.

IV (Nujol) : 3420, 3350, 3250, 1655,
1620 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 6,96 (4H, s), 7,71 (1H, s)
7,92 (1H, dd, $J = 1,3 \text{ Hz e } 7,5 \text{ Hz}$),
8,01 (1H, t, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 8,07 (1H,
dd, $J = 1,3 \text{ Hz e } 7,5 \text{ Hz}$), 8,44
(1H, s)

Exemplo 61

O composto seguinte foi obtido de acordo
com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Hidrocloreto de 4-(6-Carbamoilpiridin-2-il)-
-2-(diaminometileno-amino)tiazola

p.f.: 310°C (dec.)

IV (Nujol) : 3290 (largo), 1675, 1610, 1585,
1560 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 7,79 (1H, s), 8,01 (1H,
dd, $J = 1,4 \text{ Hz e } 7,7 \text{ Hz}$), 8,09 (1H,
t, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 8,28-8,45 (5H, m),
8,58 (2H, s)

Análise Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{OS.HCl}$:

C 40,20, H 3,71, N 28,13,

Cl 11,87

Encontrada : C 40,01, H 3,92, N 27,92

Cl 11,56

Exemplo 62

Oxicloreto de fósforo (0,7 ml) foi adicio-

nado gota a gota a uma mistura de 4-(6-carbamoilpiridin-2-il)-2-diaminometileno-amino)tiazola (1,0 g) em N,N-dimetilformamida (10 ml) e 2-8°C com agitação e a mistura foi agitada durante 5 horas à mesma temperatura. A mistura de reacção foi adicionada a uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio aquoso a 20 %. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido por meio de concentração e o resíduo foi triturado com uma mistura de acetato de etilo e éter para dar 4-(6-cianopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)-tiazola (0,84 g).

p.f. : $> 300^{\circ}\text{C}$

IV (Nujol) : 3450, 3420, 2240, 1650

1600, 1580 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 6,95 (4H, s), 7,56 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J = 1,1 \text{ Hz}$ e 7,7 Hz), 8,08 (1H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 8,25 (1H, dd, $J = 1,1 \text{ Hz}$ e 7,7 Hz)

Exemplo 63

Uma solução de 4-(6-cianopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,7 g) em clorofórmio seco (7 ml) e metanol seco (14 ml) foi borbulhada com cloreto de hidrogénio seco durante 30 minutos sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 1,5 horas à mesma temperatura. À mistura de reacção foi adicionado éter diisopropílico (20 ml) sob agitação e o precipitado isolado foi recolhido por filtração. O precipitado foi tornado básico para pH 9,5 com um carbonato de potássio aquoso sob arrefecimento com gelo. A mistura foi extraída com uma mistura de tetra-hidrofurano e acetato de etilo.

A camada extraída foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Evaporação do solvente deu um resíduo, que foi triturado com éter diisopropílico para dar 2-(diaminometileno-amino)-4- $\bar{6}$ -(imino)(metoxi)metilpiridin-2-il $\bar{7}$ tiazola (0,64 g).

p.f. : 208-210°C

IV (Nujol) : 3310, 1645, 1600, 1575 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,92 (3H, s), 6,95 (4H, s), 7,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz e 7,5 Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 1,2 Hz e 7,5 Hz)

Exemplo 64

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4- $\bar{6}$ -(imino)(metoxi)metilpiridin-2-il $\bar{7}$ tiazola (2,1 g) e sulfamida (2,9 g) em 2-metoxietanol (10,5 ml) foi agitada durante 3 horas a 70-75°C. A mistura foi adicionada a água, o precipitado isolado foi recolhido por filtração e seco. O precipitado foi recristalizado a partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e acetato de etilo para dar 4- $\bar{6}$ -(amino)(aminosulfonilimino)metilpiridin-2-il $\bar{7}$ -2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,28 g).

p.f. : 223-224°C (dec.)

IV (Nujol) : 3440, 3360, 3320, 1630, 1585 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 6,88 (4H, s), 6,93 (2H, s), 7,70 (1H, s), 7,96 - 8,08 (3H, m), 8,13 (1H, dd, J = 2,6 Hz e 6,5 Hz), 8,98 (1H, s),

Análise Calculada para $C_{10}H_{12}N_8O_2S_2 \cdot 3/5H_2O$:

C 34,20, H 3,79, N 31,91,

H_2O 3,08

Encontrada: C 34,45, H 3,58, N 31,71

H_2O 3,23

Exemplo 65

Bromino (0,64 ml) foi adicionado a uma mistura de 2-acetil-2-cianometilpiridin (2,0 g) em dioxano (30 ml) e cloreto de dioxano-hidrogênio (3,1 ml) à temperatura ambiente com agitação e depois a mistura foi agitada durante 1 hora a $50^{\circ}C$. À mistura foram adicionados o bicarbonato de sódio (5,2 g), metanol (30 ml) e diaminometilenotioureia (2,2 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 2,5 horas a $50^{\circ}C$. O solvente foi removido por meio de concentração no vácuo. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de água, tetra-hidrofurano e acetato de etilo e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo. O resíduo foi triturado com água para dar 4-(6-cianometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiázola (1,5 g)

p.f.: $216-217^{\circ}C$ (dec.)

IV (Nujol) : 3400, 2250, 1655, 1595 cm^{-1}

RMN ($DMSO-d_6$, δ) : 4,23 (2H, s), 6,93 (4H, s),

7,26-7,35 (1H, m), 7,40 (1H, s),

7,83-7,91 (2H, m)

Exemplo 66

O composto seguinte foi obtido de acordo

= 1320 =

um processo semelhante ao do Exemplo 63.

2-(diaminometilên-amino)-4-[-6-(2-amino-2-metoxi
etil)piridin-2-il-7]tiazola.

p.f. : 172-173°C

IV (Nujol) : 3310, 1650, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,60 (3H, s), 3,74 (2H, s),
6,92 (4H, s), 7,12-7,30 (1H, m),
7,36 (1H, s), 7,75-7,82 (2H, m),
8,13 (1H, s)

Exemplo 67

O composto seguinte foi obtido de acordo
com um processo semelhante ao do Exemplo 64.

4-[-6-[-2-Amino-2-(aminosulfonilimino)etil-7-2-
(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 207-208°C

IV (Nujol) : 3420, 3350, 3230, 1650, 1600cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,71 (2H, s), 6,56 (2H, s),
6,92 (4H, s), 7,20-7,30 (1H, m),
7,42 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,75 -
-7,83 (2H, m), 8,42 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₁H₁₄N₈O₂S₂ :

C 37,28, H 3,98, N 31,62

Encontrada: C 37,03, H, 3,97, N 31,33

Exemplo 68

O composto seguinte foi obtido a partir

62.606

Ref: JL/PE-1782

de 4-bromoacetil-2-(diaminometileno-amino)tiazola de acordo com um processo semelhante ao último do Exemplo 9.

4- $\overline{2}$ -(2-t-Butoxicarbonilaminoetil)tiazol-4-il $\overline{7}$ -2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 197-198°C (dec.)

IV (Nujol) : 3420, 3360, 1670, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,37 (9H, s),

3,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,29 (2H, m),

6,91 (4H, s), 7,03 (2H, largo), 7,76

(1H, s)

Exemplo 69

Gás de cloreto de hidrogênio foi borbulhado para dentro de uma solução de 4- $\overline{2}$ -(2-t-butoxicarbonilaminoetil)tiazol-4-il $\overline{7}$ -2-(diaminometileno-amino)tiazola (3,0 g) em etanol (30 ml) durante 10 minutos, à temperatura ambiente durante 20 minutos. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de uma mistura de metanol e éter diisopropílico forneceu di-hidrocloreto de 4- $\overline{2}$ -(2-aminoetil)tiazol-4-il $\overline{7}$ -2-(diaminometileno-amino)tiazola (2,3 g).

p.f. : 284-286°C (dec.)

IV (Nujol) : 3350, 3120, 1680, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,4-3,3 (4H, m), 7,67-

(1H, s), 8,17 (4H, s), 8,29 (1H,

s), 8,35 (3H, s), 12,69 (1H, s)

Análise Calculada para C₉H₁₂N₆S₂.2HCl :

C 31,67, H 4,13, N 24,63,

Cl 20,78

Encontrada: C 31,63, H 3,97, N 24,31,

Cl 20,92

Exemplo 70

Uma suspensão de di-hidrocloreto de 4-[2-(2-aminoetil)tiazol-4-il]-2-(diaminometileno-amino)tiázola (1,0 g), cloreto de acetilo (230 mg) e trietilamina (1,0 g) em N,N-dimetilformamida (30 ml) foi agitada com arrefecimento num banho de água gelada durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em água (30 ml). A mistura foi alcalinizada para pH 11 com uma solução de carbonato de potássio aquoso saturada e depois foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco com sulfato de magnésio. O resíduo foi cromatografado numa coluna de gel de sílica eluindo com clorofórmio : metanol = 10 : 1. Recristalização a partir de uma mistura de metanol, acetato de etilo e éter diisopropílico proporcionou 4-[2-(2-acetilaminoetil)tiazol-4-il]-2-(diaminometileno-amino)tiázola (0,33g).

p.f. : 226 a 227°C

IV (Nujol) : 3420, 3280, 1670, 1620 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,81 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,43-3,37 (2H, m), 6,89 (4H, s), 7,04 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,05 (1H, t, J = 5,6 Hz)

Análise Calculada para C₁₁H₁₄N₆OS₂ :

C 42,56, H 4,55, N 27,08

Encontrada : C 42,66, H 4,39, N 26,89

Exemplo 71

O composto seguinte foi obtido de acor-

= 135 =

do com um processo semelhante ao do Exemplo 11.

2-(diaminometileno-amino)-4-[2-(2-ureidoetil)-
-tiazol-4-il]tiazola

p.f. : 205-208°C (dec.)

IV (Nujol) : 3320, 1680, 1650, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,11 (2H, t, J = 6,7 Hz),
3,40-3,20 (2H, m), 5,54 (2H, s),
6,15 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,59
(1H, s), 8,19 (1H, s), 8,25 (4H, s),
12,40 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₀H₁₃N₇OS₂.HCl.H₂O :

C 32,83, H 4,13, N 26,80,

Cl 9,69

Encontrada : C 32,94, H 4,09, N 26,94,

Cl 9,53

Exemplo 72

O composto seguinte foi obtido de acordo
com um processo semelhante ao do Exemplo 35.

4-(2-t-Butoxicarbonilaminoacetilaminoetiltia-
zol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola

p.f.: 204°C (dec.)

IV (Nujol) : 3410, 3350, 3200, 1660, 1640,
1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,39 (9H, s), 3,61 (2H,
d, J = 5,9 Hz), 4,57 (2H, d, J =

= 5,9 Hz), 6,91 (4H, s), 7,02 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,95 (1H, s), 8,72 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Exemplo 73

Uma solução de cloreto de hidrogênio em dioxano (4N, 5 ml) foi adicionada lentamente a uma suspensão de 4-(2-t-butoxicarbonilaminoacetilaminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,0 g) em metanol (5 ml) com arrefecimento num banho de água gelada. A mistura foi agitada durante 24 horas com arrefecimento num banho de água gelada. O precipitado resultante foi recolhido por filtração. A recristalização a partir de uma mistura de metanol e éter diisopropílico proporcionou di-hidrocloreto de 4-(2-aminoacetilaminometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,58 g).

p.f. : 275-277°C (dec.)

IV (Nujol) : 3260, 1680, 1660, 1610 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,65 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,57 (1H, s), 8,23 (3H, largo), 8,32 (1H, s), 8,40 (4H, s), 9,41 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,76 (1H, s)

Análise Calculada para C₁₀H₁₃N₇OS₂.2HCl.H₂O

C 29,85, H 4,26, N 24,37, Cl 17,62

Encontrada: C 29,98, H 3,73, N 23,95, Cl 17,62

Exemplo 74

O composto seguinte foi obtido de acor-

do com um processo semelhante ao do Exemplo 15

4-(2-Cianotiazol-4-il)-2-(diaminometileno-
-amino)tiazola

p.f.: $> 300^{\circ}\text{C}$

IV (Nujol) : $\underline{3460}$, $\underline{3350}$, 2220, 1640,
1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 7,27 (1H, s), 6,93 (4H, s)
8,47 (1H, s)

Exemplo 75

Uma suspensão de 4-(2-cianotiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,3 g) em metanol seco (15 ml) e dioxano seco (15 ml) foi suspensa com cloreto de hidrogénio seco sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 21 horas à mesma temperatura. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e depois vertido numa solução de carbonato de potássio (2,0 g em 20 ml). O precipitado resultante foi recolhido por filtração para proporcionar 2-(diaminometileno-amino)-4-
-[-2-(imino)(metoxi)metiltiazol-4-il] (1,06 g)

IV (Nujol) : 3430, 3400, 3310, 3110, 1640,
1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,90 (3H, s), 6,92 (4H, s),
7,22 (1H, s), 8,17 (1H, s),
9,05 (1H, s)

Exemplo 76

Uma suspensão de 2-(diaminometileno-amino)-4-[-2-(imino)(metoxi)metiltiazol-4-il]tiazola (1,0 g) e sulfamida (1,36 g) num 2-metoxietanol (10 ml) foi aquecida a 70°C durante 7 horas. O precipitado

resultante foi removido por filtração. O filtrado foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel eluindo com acetato de etilo : metanol = 3 : 1. Recristalização a partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e água forneceu 4-[2-(amino)(aminosulfonilamino)metiltiazol-4-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,35 g).

p.f.: $> 300^{\circ}\text{C}$

IV (Nujol) : 3320, 1610 cm^{-1}

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 6,92 (4H, s), 6,99 (2H, s),
7,26 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,19
(1H, s), 8,77 (1H, s)

Análise Calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 26,70, H 3,22, N 31,13, H_2O 3,75

Encontrada: C 27,00, H 3,18, N 30,75, H_2O 3,15

Exemplo 77

Cloreto de metanosulfonilo (0,58 ml) foi adicionado a uma mistura de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,8 g) e piridina (0,81 ml) em diclorometano (40 ml) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 23 horas à temperatura ambiente. À mistura de reação foi adicionada uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio aquoso a 20 %. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi recristalizado a partir de um metanol aquoso para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-metanosulfonilaminometilpiridin-2-il)tiazola (0,4 g).

p.f. : 196°C

IV(Nujol) : 3380, 1640, 1610 cm^{-1}

= 139 =

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,96 (3H, s), 4,31
(2H, s), 6,93 (4H, s), 7,31-7,41
(1H, m), 7,46 (1H, s), 7,66 (1H,
s), 7,79-8,89 (2H, m)

Exemplo 78

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 21.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-metiltioacetil-aminometilpiridin-2-il) tiazola,

p.f. : 202°C

IV (Nujol) : 3400, 1670, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,14 (3H, s), 3,12 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz),
6,92 (4H, s), 7,14-7,23 (1H, m),
7,42 (1H, s), 7,77-7,84 (2H, m)),
8,61 (1H, t, J = 5,8 Hz)

Exemplo 79

Uma mistura de 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(amino)(metiltio)metileno amino tiazola-hidriodeto (2,0 g) e 30 % em peso de solução de metilamina-metanol (2,0 g) em etanol (40 ml) foi refluxada durante 27 horas. O solvente foi removido por concentração e o resíduo foi adicionada a uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água. A mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio e uma camada orgânica separa foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação de um solvente deu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de

sílica gel, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (19 : 1 V/V). As fracções eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de uma mistura de metanol, dioxano e éter diisopropílico para dar 4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(amino)(metilamino)-metileno-amino)tiazola (0,38 g).

p.f. : 181°C

IV (Nujol) : 3340, 3230, 3130, 1630, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,93 (3H, s), 2,77 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,14-7,21 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,46 +H, s), 7,74-7,84 (2H, m), 8,45 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Exemplo 80

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 79, com a excepção de se utilizar etilenodiamina em lugar de 30 % em peso de metilamina-metanol.

4-(6-Acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(imidazolidin-2-ilideno-amino)tiazola.

p.f. : 248°C

IV (Nujol) : 3300, 1640 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,93 (3H, s), 3,55 (4H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45 (1H, s), 7,66 (2H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,44 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Exemplo 83

Uma mistura de 4-(6-aminopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,5 g) e isocianato de metilo (0,15 ml) em tetra-hidrofurano (10 ml) foi agitada durante 30 horas à temperatura ambiente. Acetato de etilo (15 ml) foi adicionado à mistura de reacção e o precipitado isolado foi recolhido por filtração para dar 2-/(amino)(3-metilureido)metileno-amino7-4-/(6-(3-metilureido)piridin-2-il7tiazola (0,19 g).

IV (Nujol) : 3370, 1670, 1620, 1595 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 2,68 (3H, d, $J = 4,5$ Hz),
 2,80 (3H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,87
 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,21 (1H, d,
 $J = 7,8$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,56
 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (1H, t,
 $J = 7,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 4,5$
 Hz), 8,87 (1H, largo s), 9,31
 (2H, s)

O filtrado foi evaporado no vácuo e o resíduo foi triturado com éter dietílico para dar 4-(6-aminopiridin-2-il)-2-/(amino)(3-metilureido)metileno-amino7tiazola (0,35 g)

IV (Nujol) : 3270 (largo), 1610 (largo) cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,68 (3H, d, $J = 4,5$ Hz),
 5,91 (2H, s), 6,40 (1H, d, $J = 7,5$ Hz),
 7,16 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,37
 (1H, s), 7,45 (1H, t, $J = 7,5$ Hz),
 8,90 (1H, largo s), 9,31 (1H, s)

Exemplo 84

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 65.

4-[6-(2-Cianoetil)piridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino) tiazola.

p.f. : 218-220°C

IV (Nujol) : 3430, 3250, 1650, 1595 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,93-3,01 (2H, m),

3,05-3,18 (2H, m), 6,95 (4H, m),

7,18-7,26 (1H, m), 7,47 (1H, s),

7,77-7,80 (2H, m)

Exemplo 85

Uma solução de dicromato de piridínio (3,2 g) em N,N-dimetilformamida (10 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-hidroximetilpiridin-2-il) tiazola (1,7 g) em N,N-dimetilformamida (17 ml) a -10 ~ -5°C e a mistura foi agitada durante 5 horas à mesma temperatura. A mistura de reacção foi adicionada a uma mistura de acetato de etilo, tetrahidrofurano e água e a mistura foi ajustada para pH 10 com carbonato de potássio. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação de um solvente deu um resíduo, o qual foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura de clorofórmio e metanol (9 : 1, V/V). As fracções eluídas que continham o produto desejado foram recolhidas e evaporadas no vácuo para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-formilpiridin-2-il)-tiazola (0,31 g).

p.f. : 287-289°C (dec.)

IV (Nujol) : 3330 (largo), 1700, 1600 cm^{-1}
 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 6,95 (4H, s), 7,56 (1H, s),
 7,81 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,08 (1H,
 t, $J = 7,0$ Hz), 8,23 (1H, d, $J =$
 $= 7,0$ Hz), 10,01 (1H, s

Exemplo 86

Uma mistura de tri-hidrocloreto de 4-
 -/6-(2-aminoetil)piridin-2-il7-2-(diaminometileno-amino)-
 tiazola (1,5 g) e cianato de potássio (0,5 g) em água
 (30 ml) foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente.
 A mistura de reacção foi ajustada para pH 9,5 com carbonato
 de potássio e a mistura foi extraída com uma mistura de te-
 tra-hidrofurano e acetato de etilo. A camada de extracto
 foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e
 evaporada no vácuo para dar 2-(diaminometileno-amino)-
 4-/6-(2-ureidoetil)piridin-2-il7 tiazola (0,55 g).

IV (Nujol) : 3400, 3330, 1640, 1595 cm^{-1}
 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,86 (2H, t, $J = 6,9$ Hz),
 7,34-7,45 (2H, m), 5,45 (2H, s),
 5,96 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 6,93 (4H,
 s), 7,10-7,13 (1H, m), 7,40 (1H, s),
 7,68-7,76 (2H, m)

Exemplo 87

O composto seguinte foi obtido de acor-
 do com um processo semelhante ao do Exemplo 98.

2-(Diaminometileno-amino)-6-/6-(1-metilciano-
 propil)carbonilaminometilpiridin-2-il) tiazola.

IV (Nujol) : 3390, 3330, 1655, 1630 cm^{-1}

= 143a=

1 RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,53-0,60 (2H, m), 0,98-
-1,06 (2H, m), 1,35 (3H, s), 4,40
5 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,93 (4H, s),
7,07-7,16 (1H, m), 7,37 (1H, s),
7,73-7,84 (2H, m), 8,18 (1H, t, J =
= 5,8 Hz)

10 Exemplo 88

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 98.

4-(6-Ciclopentilcarbonilaminometilpiridin-2-il)-
15 -2-(diaminometileno-amino)tiazola.

IV (Nujol) : 3400, 3300, 1650, 1610 cm⁻¹

20 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,40-1,95 (8H, m),
2,60-2,75 (1H, m), 4,38 (2H, d, J =
= 5,9 Hz), 6,92 (4H, s), 7,08-7,18
(1H, m), 7,39 (1H, s), 7,73-7,85
(2H, m), 8,38 (1H, t, J = 5,9 Hz)

25 Exemplo 89

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 98.

30 4-(6-Ciclo-hexilcarbonilaminometilpiridin-2-il)-
-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

IV (Nujol) : 3410', 3320, 3100, 1645, 1610cm⁻¹

35 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,06-1,92 (10H, m),
2,15-2,30 (1H, m), 4,36 (2H, d, J =
= 5,9 Hz), 6,93 (4H, s), 7,05-7,17

62.606

Ref: JL/PE-1782

(1H, m), 7,39 (1H, s), 7,75-7,81

(2H, m), 8,32 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Exemplo 90

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 98.

4-(6-Ciclo-heptilcarbonilaminometilpiridin-2-il)-
-2-(diaminometilen-amino)tiazola.

IV (Nujol) : 3410, 3320, 1650, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,30-1,95 (12H, m), 2,34-
-2,50 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 5,9 Hz),
6,93 (4H, s), 7,06-7,16 (1H, m),
7,38 (1H, s), 7,73-7,81 (2H, m),
8,31 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Exemplo 91

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 64.

4-6-(Amino)(metanosulfonilimino)metilpiridin-
-2-il7-2-(diaminometileno-amino)tiazola

p.f.: 265°C (dec.)

IV (Nujol) : 3440, 3330, 1630 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,09 (3H, s), 6,94 (4H, m),
8,00-8,10 (2H, m), 8,08 (1H, s),
8,12-8,20 (2H, m), 9,15 (1H, s)

Exemplo 92

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 64.

1 4-/-6-(Amino)(metilaminosulfonilimino)metilpiri-
din-2-il7-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 210-211°C

5 IV (Nujol) : 3390, 1655, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,93 (3H, s), 6,95 (4H, s),
7,82-8,10 (3H, m), 7,87 (1H, s)

10 Exemplo 93

Uma mistura de 2-(diaminometileno-a-
mino)-4-/-6-(imino)(metoxi)metilpiridin-2-il)tiazola
(4,0 g) e cianamida (1,2 g) em metanol (80 ml) foi agita-
da durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura foi
15 adicionado um éter dietílico (80 ml) e o precipitado isola-
do foi recolhido por filtração. O precipitado foi adicio-
nado a uma mistura de acetato de etilo e água e ajustado
para pH 9,5 com carbonato de potássio aquoso a 20 %. O pre-
cipitado foi recolhido por filtração e recristalizada a
20 partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e acetato de
etilo para dar 4-/-6-(amino)(ciano-(ciano-imino)metilpi-
ridin-2-il7-2-(diaminometileno-amino)tiazola (4,04 g).

p.f. : 261°C (dec.)

25 IV (Nujol) : 3380, 2200, 1640, 1555 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 6,96 (4H, s), 8,00-8,04
(2H, m), 8,11-8,19 (2H, m), 9,06
(1H, s), 9,40 (1H, s).

30 Análise Calculada para C₁₁H₁₀N₈S.1,5H₂O :

C 42,17, H 4,18, N 35,76,

H₂O 8,62

Encontrada: C 42,23, H 4,16, N 36,00,

H₂O 8,50

Exemplo 94

A uma solução de 4-[6-(amino)-(ciano-
-imino)metilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola
(2,0 g) numa solução de etanol (60 ml) e clorofórmio (40
ml) foi borbulhada com cloreto de hidrogénio durante 30 mi-
nutos sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada
durante 2,5 horas à mesma temperatura. O solvente foi re-
movido por concentração no vácuo. Ao resíduo foi adiciona-
da uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e
água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de
potássio aquoso a 20 %. A camada orgânica separada foi la-
vada com salmoura, sobre sulfato de magnésio e evaporada
para dar 4-[6-(amino)(carbamoilimino)metilpiridin-2-il]-
-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,75 g).

IV (Nujol) : 3430, 1330, 1650 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 6,42 (1H, s), 6,69 (1H, s),
6,94 (4H, s), 7,93-8,02 (2H, m),
8,06-8,15 (2H, m), 8,64 (1H, s),
9,01 (1H, s)

Exemplo 95

Uma mistura de 2-(diaminometileno-
-amino)-4-(6-metoxicarbonilpiridin-2-il)-tiazola (4,0 g)
e mono-hidrato de hidrazina a 100 % (1,05 ml) em etanol
(40 ml) foi aquecido sob refluxo durante 8 horas. A mis-
tura de reacção foi adicionado acetato de etilo (60 ml)
sob agitação à temperatura ambiente. O precipitado isola-
do foi recolhido por filtração para dar 2-(diaminometile-
no-amino)-4-(6-hidrazinocarbonilpiridin-2-il)tiazola
(3,19 g)

p.f. : 233-234°C

IV (Nujol) : 3400, 3300, 1650 (largo),

1600 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , $\int$) : 6,93 (4H, s), 7,79-8,20
(4H, m), 10,14 (1H, s)

Exemplo 96

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-hidrazinocarbonilpiridin-2-il)thiazola (3,0 g) e sulfato de 2-metil-2-tiopseudoureia (1,8 g) em dimetilsulfóxido (30 ml) foi agitada durante 6 horas a 100°C e depois a mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente. À mistura foi adicionado acetato de etilo (30 ml) sob agitação. O precipitado isolado foi adicionado a uma mistura de água e acetato de etilo. A mistura foi ajustada para pH 10 com hidróxido de sódio 4N e o precipitado foi recolhido por filtração para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-guanidinocarbamoilpiridin-2-il)thiazola (2,48 g).

p.f. : $194-196^\circ\text{C}$ IV (Nujol) : 3330 (largo), 1600 (largo) cm^{-1}

RMN ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, $\int$) : 7,64 (1H, s),
7,79-7,98 (3H, m)

Exemplo 97

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-guanidinocarbamoilpiridin-2-il)thiazola (2,2 g) em hidróxido de amônio concentrado (22 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas e depois a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente. À mistura foi adicionada água (30 ml) e o precipitado isolado foi recolhido por filtração para dar 4-[6-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)thiazola (1,34 g).

p.f. : $> 300^\circ\text{C}$ IV (Nujol) : 3360 (largo), 1630 cm^{-1}

= 148 =

1 RMN (DMSO-d₆, δ) : 5,78 (2H, s), 6,98 (4H,
s), 7,71-7,82 (2H, m), 7,90-7,95
5 (2H, m)

5 Exemplo 98

Uma mistura de hidrocloreto de N,N-
-dimetilglicina (1,5 g), hidrato de 1-hidroxibenzoxi-
triazola (1,5 g) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopro-
10 pil)-3-etilcarbodiimida (2,1 g) em N,N-dimetilformamida
(15 ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente.
A mistura acima indicada foi adicionada a uma mistura de
tricloreto de 4-(6-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminome-
tileno-amino)tiazola (3,0 g) e trietilamina (3,5 ml) em
15 N,N-dimetilformamida (45 ml) e a mistura foi agitada du-
rante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi re-
movido por concentração e o resíduo foi dissolvido numa
mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água.
A mistura foi ajustada para pH 13,5 com hidróxido de sódio
20 5N. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura e
evaporada no vácuo. O resíduo foi triturado com acetato
de etilo para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-dime-
tilamino-acetilaminometilpiridin-2-il)tiazola (1,96 g).

25 p.f. : 199°C

IV (Nujol) : 3340, 1660, 1600 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,27 (6H, s), 2,98 (2H,
s), 4,44 (2H, d, J = 5,9 Hz),
30 6,94 (4H, s), 7,12-7,22 (1H, m),
7,37 (1H, s), 7,79 (2H, d, J =
= 4,5 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,9 Hz)

35 Exemplo 99

O composto seguinte foi obtido de acor

= 149 =

do com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Tri-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-
-4-(6-dimetilamino-acetilaminometilpiridin-2-il) tiazola.

p.f. : 231-232°C

IV (Nujol) : 3270, 3210, 3080, 1680,

1610 cm⁻¹

RMN (D₂O, δ) : 3,06 (6H, s), 4,29 (2H, s),

4,95 (2H, s), 7,85 (1H, d, J =

=7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,7 Hz),

8,28 (1H, s), 8,49 (1H, t, J = 7,7 Hz)

Análise Calculada para C₁₄H₁₉N₇OS.3HCl.H₂O

C 36,49, H 5,25, N 21,28, Cl 23,08

H₂O 3,91

Encontrada: C 36,22, H 5,10, N 21,05, Cl 23,24,

H₂O 3,83

Exemplo 100

O composto seguinte foi obtido de
acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 22.

2-(Diaminometileno-amino)-4-[6-(3-n-propilureí-
do)metilpiridina-2-il) tiazola.

p.f. : 215-217°C

IV (Nujol) : 3400, 3325, 1620, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz),

1,31-1,49 (2H, m), 2,94-3,08

(2H, m), 4,33 (2H, d, J = 5,7 Hz),

6,20 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,43 (1H,

t, J = 5,7 Hz), 6,94 (4H, s), 7,14-
-7,21 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,74-
-7,83 (2H, m)

Exemplo 101

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 2-(diaminometileno-amino)-
-4-/-6-(3-n-propilureido)metilpiridin-2-il/tiazola.

p.f. : 228-229°C

IV (Nujol) : 3360, 3230, 1690, 1610,

1570 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz),

1,32-1,50 (2H, m), 3,02 (2H, t,

J = 7,0 Hz); 4,59 (2H, s), 7,65

(1H, d, J = 7,0 Hz), 8,30 (1H, t,

J = 7,0 Hz), 8,40 (1H, t, J = 7,0 Hz),

8,55 (5H, s)

Análise Calculada para C₁₄H₁₉N₇OS.2HCl :

C 41,38, H 5,21, N 24,13, Cl 17,45

Encontrada: C 41,36, H 5,12, N 24,22, Cl 17,48

Exemplo 102

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-metoxicarbonil-
piridin-2-il)tiazola.

IV (Nujol) : 3440, 3360, 1720, 1650,

1600 cm⁻¹

= 151 =

Exemplo 103

A uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-metoxicarbonilpiridin-2-il) tiazola (0,7 g) e boro-hidreto de sódio (0,3 g), em tetra-hidrofurano (10 ml) foi adicionado metanol (1,5 ml) a 50-55°C e a mistura foi agitada durante 1,6 horas à mesma temperatura. A mistura de reacção foi adicionada a uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com ácido clorídrico 6N. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada no vácuo para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-hidroximetilpiridin-2-il) tiazola (0,57 g).

p.f. : 229°C

IV (Nujol) : 3310, 1670, 1600 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,60 (2H, s), 5,43 (1H, s), 6,95 (4H, s), 7,34-7,40 (2H, m), 7,75-7,89 (2H, m)

Exemplo 104

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-hidroximetilpiridin-2-il) tiazola (1,0 g) e cloreto de tionilo (10 ml) numa mistura de diclorometano (10 ml) e tetra-hidrofurano (10 ml) foi agitada durante 70 horas à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi adicionado acetato de etilo (30 ml) e o precipitado isolado foi recolhido por filtração. O precipitado foi adicionado a uma mistura de tetra-hidrofurano, acetato de etilo e água e a mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio aquoso a 20 %. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 4-(6-clorometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola (0,97 g).

p.f.: 260-261°C

IV (Nujol) : 3380, 1640, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,79 (2H, s), 6,93 (4H, s),
7,37-7,48 (1H, m), 7,40 (1H, s),
7,83-7,90 (2H, m)

Exemplo 105

Uma mistura de 4-(6-clorometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,1 g), 2-mercaptopbenzimidazola (0,74 g) e carbonato de potássio (0,68 g) em N,N-dimetilformamida (20 ml) foi agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etilo. A camada extraída foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 4-[6-(benzimidazol-2-il)-tiometilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,22 g).

p.f.: 209-211°C.

IV (Nujol) : 3410, 3360, 1650, 1590 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,70 (2H, s), 6,92
(4H, s), 7,10-7,18 (3H, m), 7,30
(1H, s), 7,37-7,44 (2H, m), 7,75-
-7,83 (2H, m)

Exemplo 106

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 4-[6-(Benzimidazol-2-il)-tiometilpiridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 272°C (dec.)

IV (Nujol) : 3320, 1680, 1620 cm^{-1}

RMN (DMSO-d₆, δ) : 5,04 (2H, s), 7,41-
7,56 (4H, m), 7,66-7,75 (2H, m),
7,91 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,10
(1H, d, J = 7,3 Hz), 8,39 (4H, s)

Análise Calculada para C₁₇H₁₅N₇S₂·2HCl·3/5H₂O :

C 43,89, H 3,94, N 21,08,

Cl 15,24, H₂O 2,32

Encontrada : C 43,69, H 4,00, N 20,93

Cl 15,19, H₂O 2,28

Exemplo 107

A uma solução de 2-(6-cianometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,5 g) em clorofórmio (7,5 ml) e metanol (7,5 ml) foi borbulhada com cloreto de hidrogénio durante 30 minutos sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 3 horas à mesma temperatura. À mistura de reacção foi adicionado éter diisopropílico (15 ml) sob agitação e o precipitado isolado foi recolhido por filtração. O precipitado foi dissolvido em água (50 ml) e agitado durante 5 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi ajustada para pH 9,5 com carbonato de potássio e extraída com uma mistura de tetra-hidrofurano e acetato de etilo. A camada extraída foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-metoxicarbonilmetilpiridin-2-il)tiazola (1,41 g).

p.f.: 208-210°C (dec.)

IV (Nujol) : 3410, 1730, 1650, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,65 (3H, s), 3,88 (2H, s),
6,93 (4H, s), 7,20-7,29 (1H, m),
7,33 (1H, s), 7,71-7,84 (2H, m)

Exemplo 108

A uma solução de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-metoxicarbonilmetilpiridin-2-il) tiazola (1,3 g) em metanol (30 ml) foi borbulhada com amônia durante 30 minutos sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido por concentração no vácuo para dar 4-(6-carbamoilmetilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola (1,18g).

p.f. : 254°C

IV (Nujol) : 3320, 1620, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,61 (2H, s), 6,93 (4H, s),
7,02 (1H, s), 7,18-7,25 (1H, m),
7,35 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,73-
-7,78 (2H, m)

Exemplo 109

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 4-(6-carbamoilmetilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino) tiazola.

p.f.: 250°C (dec.)

IV (Nujol) : 3370, 3300, 3120, 1675, 1630,
1600 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,03 (2H, s), 7,26 (1H, s),
7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H,
s), 8,24 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,36
(1H, d, J = 7,8 Hz), 8,41 (1H, s),
8,49 (4H, s)

Análise Calculada para $C_{11}H_{12}N_6OS \cdot 2HCl$:

C 37,83, H 4,04, N 24,06, Cl 20,30

Encontrada: C 37,58, H 4,03, N 23,87, Cl 20,43

Exemplo 110

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

4-[6-(2-Acetilamino-etil)piridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 220-221°C

IV (Nujol) : 3400, 3290, 1630, 1595 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,80 (3H, s), 2,89 (2H, t,

J = 7,2 Hz), 3,40-3,51 (2H, m),

6,95 (4H, s), 7,09-7,18 (1H, m),

7,39 (1H, s), 7,68-7,76 (2H, m),

7,94 (1H, t, J = 5,4 Hz)

Exemplo 111

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

Di-hidrocloreto de 4-[6-(acetilamino-etilo)-piridin-2-il]-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 272-273°C

IV (Nujol) : 3350, 3260, 3690, 1590 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,78 (3H, s), 3,07 (2H,

t, J = 6,8 Hz), 3,41-3,55 (2H, m),

7,24 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,00-

-8,10 (2H, m), 8,15-8,22 (2H, m),

8,40 (4H, s)

62.606

Ref: JL/PE-1782

Análise Calculada para $C_{13}H_{16}N_6OS \cdot 2HCl$:

C 41,39, H 4,81, N 22,27,

Cl 18,79

Encontrada: C 41,10, H 4,77, N 22,17,

Cl 18,58

Exemplo 112

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 39.

Tri-hidrocloreto de 4-6-(2-amino-etil)-piridin-2-il-7-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 159-160°C

IV (Nujol) : 3350, 3300, 3220, 1690, 1620,
1595 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,20-3,50 (4H, m), 7,59
(1H, d, 7,8 Hz), 8,14 (1H, t,
J = 7,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 7,8
Hz), 8,38 (4H, s), 8,46-8,60 (3H,
m)

Análise Calculada para $C_{11}H_{14}N_6S \cdot 3HCl \cdot H_2O$:

C 33,90, H 4,91, N 21,56, Cl 27,29

H_2O 4,62

Encontrada: C 33,87, H 4,87, N 21,57, Cl 27,07

H_2O 4,70

Exemplo 113

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

1 4-(6-Acetilaminopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-
-amino)tiazola.

p.f. : 259°C (dec.)

5 IV (Nujol) : 3440, 3350, 3250, 1660, 1640,
1660 cm⁻¹

10 RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,12 (3H, s), 6,93 (4H, s),
7,29 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J =
= 0,9 Hz, e 7,9 Hz), 7,79 (1H, t,
J = 7,9 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 0,9Hz
e 7,9 Hz), 10,40 (1H, s)

15 Exemplo 114

O composto seguinte foi obtido de acordo
com um processo semelhante ao do Exemplo 18.

20 Di-hidrocloreto de 4-(6-acetilaminopiridin-2-
-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 303°C

IV (Nujol) : 3400, 1680, 1615 cm⁻¹

25 RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,18 (3H, s), 7,90-8,06
(4H, m), 8,46 (4H, s), 11,02 (1H,
s), 12,98 (1H, largo s)

Análise Calculada para C₁₁H₁₂N₆OS.2HCl.H₂O

C 35,98, H 4,39, N 22,88, Cl 19,31

H₂O 4,91

Encontrada: C 35,77, H 4,34, N 22,75, Cl 19,50

H₂O 4,80

35 Exemplo 115

O composto seguinte foi obtido de acordo

com um processo semelhante ao do Exemplo 39.

Di-hidrocloreto de 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 302°C (dec.)

IV (Nujol) . 3370, 3280, 1657, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 6,98 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$),
7,54 (1H, d, $J = 7,7\text{ Hz}$), 7,96 (1H,
dd, $J = 7,7\text{ Hz e } 8,8\text{ Hz}$), 8,37 (4H,
s), 8,44 (1H, s), 8,73 (2H, s)

Análise Calculada para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 33,24, H 4,34, N 25,84, Cl 21,80,

H_2O 5,54

Encontrada: C 33,18, H 4,27, N 26,14, Cl 22,03

H_2O 5,79

Exemplo 116

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

p.f. : 222-224°C

IV (Nujol) : 3320, 3240, 1690, 1650 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,54 (2H, d, $J = 5,9\text{ Hz}$),
7,70 (1H, d, $J = 6,0\text{ Hz}$), 8,50 (5H,
largo s), 8,60 (1H, s), 8,72 (1H,
d, $J = 6,0\text{ Hz}$), 8,84 (1H, t, $J =$
 $= 5,9\text{ Hz}$)

Análise Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$:

C 37,36, H 4,83, N 21,78, Cl 18,38

Encontrada : C 37,25, H 4,47, N 21,43,
Cl 18,19

Exemplo 117

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 39.

Tri-hidrocloreto de 4-(4-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 284-285°C

IV (Nujol) : 3300, 1685 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,28 (2H, d, J = 5,0 Hz),

7,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,28

(1H, s), 8,45 (4H, s), 8,75 (1H, d,

J = 5,4 Hz), 8,76 (1H, s), 9,02

(3H, largo s)

Exemplo 118

4-(4-Aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,09 g) foi dissolvida em água (10 ml) e a solução foi ajustada para pH 4 com carbonato de hidrogênio sódio aquoso. Cianato de potássio (0,25 g) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Depois do pH ter sido reajustado para 4 com ácido clorídrico 6N, adicionou-se mais cianato de potássio (0,25 g) e a mistura foi agitada durante mais 6 horas. A mistura de reação foi tornada básica com carbonato de potássio aquoso e o precipitado resultante foi recolhido por filtração. O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica com utilização de clorofórmio-metanol (8:2) como eluente e convertido para o di-hidrocloreto de uma forma habitual. Este sal foi recristalizado a partir de etanol aquoso para dar di-hidrocloreto de

62.606

Ref: JL/PE-1782

2-(diaminometileno-amino)-4-(4-ureidometilpiridin-2-il) tiazola (0,70 g).

p.f. : 213-214°C

IV (Nujol) : 3450, 3330, 3275, 3175, 30,75,
1685 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,45 (2H, s), 7,00 (1H,
largo s), 7,67 (1H, d, J = 5,8 Hz),
8,47 (5H, s), 8,53 (1H, s), 8,72
(1H, d, J = 5,8 Hz)

Análise Calculada para C₁₁H₁₃N₇OS.2HCl.H₂O :

C 34,56, H 4,48, N 25,64, Cl 18,55,

H₂O 4,71

Encontrada : C 34,62, H 4,40, N 25,35, Cl 18,76,

H₂O 4,95

Exemplo 119

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

Hidrobrometo de 4-(4-cianopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : >300°C

IV (Nujol) : 3440, 3325, 3190, 3070, 2240

1690 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 7,84 (1H, dd, J = 1,5 Hz e
5,0 Hz), 8,09 (1H, s), 8,24 (4H, s),
8,67 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,85 (1H,
d, J = 5,0 Hz)

Análise Calculada para $C_{10}H_8N_6S.HBr$:

C 36,94, H 2,79, N 25,84, Br 24,57

Encontrada: C 37,13, H 2,72, N 25,61, Br 24,19

Exemplo 120

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 63.

2-(Diaminometileno-amino)-4- $\bar{4}$ -(imino)(metoxi)-metilpiridin-2-il $\bar{7}$ tiazola.

p.f. : 214-215°C

IV (Nujol) : 3450, 3270, 3110, 1650 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , $\int$) : 3,85 (3H, s), 6,92 (4H, largo s), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,59 (1H, s)

Exemplo 121

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 64.

4- $\bar{4}$ -(Amino)(aminosulfonilimino)metilpiridin-2-il $\bar{7}$ -2-(diaminometileno-amino)tiazola

p.f. : 234-235°C

IV (Nujol) : 3440, 3330, 1665, 1335, 1145, 1070 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , $\int$) : 6,87 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,50 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 1,6 Hz e 5,1 Hz), 7,78 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,03 (1H, s)

Análise Calculada para $C_{10}H_{12}N_8O_2S_2$:

C 35,29, H 3,55, N 32,92

Encontrada : C 35,68, H 3,49, N 32,54

Exemplo 122

Hidróxido de sódio aquoso 1N (10 ml) foi adicionado a uma suspensão de hidrobrometo de 4-(4-cianopiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,00 g) numa mistura de metanol (10 ml) e tetra-hidrofurano (10 ml). Depois da mistura ter sido agitada durante 1 dia à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com água (10 ml). O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e recristalizada a partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e água para dar 4-(4-carbamoilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,45 g).

p.f. : 169-171°C

IV (Nujol) : 3450, 3330, 3175, 1665 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 6,97 (4H, largo s), 7,48 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J = 1,6\text{Hz}$), e 5,0 Hz), 7,77 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 1,6\text{ Hz}$), 8,40 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 5,0\text{ Hz}$).

Análise Calculada para $C_{10}H_{10}N_6OS.H_2O$:

C 42,85, H 4,31, N 29,98, H_2O 6,43

Encontrada: C 43,05, H 4,23, N 29,72, H_2O 6,64

Exemplo 123

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(2-etoxicarbonil-piridin-4-il) tiazola.

p.f. : 234-236°C

IV (Nujol) : 3375, 1715 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz),
4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,99 (4H,
largo s), 7,73 (1H, s), 8,04 (1H,
dd, J = 1,7 Hz e 5,1 Hz), 8,38 (1H,
d, J = 1,7 Hz), 8,69 (1H, d, J =
= 5,1 Hz)

Exemplo 124

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 103.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(2-hidroximetilpiridin-4-il) tiazola.

p.f. : 260-261°C

IV (Nujol) : 3400, 3100, 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,58 (2H, d, J = 5,7 Hz),
5,43 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,67 (4H,
largo s), 7,51 (1H, s), 7,64 (1H,
dd, J = 1,5 Hz e 5,2 Hz), 7,84 (1H,
d, J = 1,5 Hz), 8,46 (1H, d, J =
= 5,2 Hz)

Exemplo 125

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 104.

p.f. : $> 93^{\circ}\text{C}$

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,79 (2H, s), 6,97 (4H, largo s), 7,58 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 1,6 Hz e 5,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz)

Ftalimida de potássio* (1,65 g) foi adicionada a uma solução de 4-(2-clorometilpiridin-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (2,39 g) em N,N-dimetilformamida (25 ml). Após agitação durante 14 horas, o solvente foi evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com água. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado com etanol e depois éter diisopropílico para dar 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-ftalimidometilpiridin-4-il)tiazola (2,68 g).

p.f. : 280-281°C

IV (Nujol) : 3425, 1700, 1650 cm^{-1}

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,96 (2H, s), 6,95 (4H, largo s), 7,56 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,85 (1H, s), 7,88-7,96 (4H, m), 8,39 (1H, d, J = 5,1 Hz)

Uma mistura de 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-ftalimidometilpiridin-4-il) tiazola (1,57 g) e hidrato de hidrazina (0,63 g) em etanol (25 ml) foi refluxada durante duas horas. O precipitado resultante foi fil-

trado e lavado com metanol (20 ml). As duas camadas orgânicas foram combinadas e evaporadas no vácuo para darem 4-(2-aminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,00 g).

p.f. : $> 210^{\circ}\text{C}$

IV (Nujol) : 3300, 3100, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,86 (2H, s), 6,99 (4H, largo s), 7,50 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$ e $5,1 \text{ Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 1,5 \text{ Hz}$), 8,47 (1H, d, $J = 5,1 \text{ Hz}$)

Exemplo 128

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 2.

Di-hidrocloreto de 4-(2-acetilaminometilpiridin-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : $246-248^{\circ}\text{C}$

IV (nujol) : 3340, 3250, 1665, 1620 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,97 (3H, s), 4,63 (2H, d, $J = 5,6 \text{ Hz}$), 8,39-8,43 (6H, m), 8,57 (1H, s), 8,78 (1H, d, $J = 6,0 \text{ Hz}$), 8,86 (1H, t, $J = 5,6 \text{ Hz}$)

Análise Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

C 37,80, H 4,76, N 22,04, Cl 18,60

H_2O 4,72

Encontrada: C 37,86, H 4,80, N 22,10, Cl 18,62

H_2O 5,01

Exemplo 129

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 126.

4-(4-Cloro-6-ftalimidometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 258-259°C

IV (Nujol) : 3450, 3410, 1765, 1700, 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,94 (2H, s), 6,87 (4H, largo s), 7,01 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,89-7,98 (4H, m)

Exemplo 130

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 104.

4-(4-Cloro-6-clorometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : > 300°C

IV (Nujol) : 3430, 1645 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,80 (2H, s), 6,91 (4H, largo s), 7,49 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,8 Hz)

Exemplo 131

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 103.

1 4-(4-Cloro-6-hidroximetilpiridin-2-il)-2-(diami-
nometileno-amino)tiazola.

p.f. : 243-244°C

5 IV (Nujol) : 3475, 3325, 1665 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,59 (2H, d, J = 5,7 Hz),
5,57 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,90 (4H,
largo s), 7,40 (1H, d, J = 1,9 Hz),
10 7,45 (1H, s), 7,84 (1H, d, J =
= 1,9 Hz).

Exemplo 132

15 O composto seguinte foi obtido de acordo
com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

4-(4-Cloro-6-metoxycarbonilpiridin-2-il)-2-
-(diaminometileno-amino)tiazola.

20 p.f. : 258-259°C

IV (Nujol) : 3300, 3070, 1715, 1675 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,94 (3H, s),
8,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,02 (1H,
25 s), 8,33 (4H, s), 8,58 (1H, d, J =
= 1,9 Hz)

Exemplo 133

30 Gás de amônia foi borbulhado a uma sus-
penção de 4-(2-acetoxiacetilaminometiltiazol-4-il)-2-
-(diaminometileno-amino)tiazola (200 mg) em metanol (20
ml) durante 30 minutos com arrefecimento num banho de
gelo. O solvente foi removido por filtração. A recrista-
lização a partir de uma mistura de água e metanol forne-
35

1 ceu 2-(diaminometileno-amino)-4-(2-hidroxiacetilaminome-
tiltiazol-4-il)tiazola (180 mg).

p.f. : 239°C

5 IV (Nujol) : 3450, 3340, 1630 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, J) : 3,91 (2H, d, J = 5,8 Hz),
4,59 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,63
(1H, t, J = 5,8 Hz), 6,89 (4H, s),
10 7,01 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,68
(1H, t, J = 6,2 Hz)

Análise Calculada para C₁₀H₁₂N₆O₂S₂ :

15 C 38,45, H 3,87, N 26,90

Encontrada : C 38,43, H 3,84, N 27,06

Exemplo 134

20 Uma suspensão de 4-(2-aminometiltia-
zol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (1,0 g), clo-
reto de acetoxi-acetil (0,45 g) e trietilamina (0,93 g)
em cloreto de metileno (30 ml) foi agitada com arrefeci-
mento num banho de água gelada durante 8 horas. O solven-
te foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi sus-
penso em água (100 ml). A mistura foi neutralizada com
25 uma solução saturada de bicarbonato de sódio aquoso e de-
pois foi extraída com uma mistura de acetato de etilo
(200 ml) e tetra-hidrofurano (60 ml). O extracto foi seco
com sulfato de magnésio e depois evaporado. O resíduo foi
30 cromatografado numa coluna de gel de sílica eluindo com
clorofórmio : metanol = 10 : 1. Recristalização a partir
de uma mistura de metanol e éter diisopropílico forneceu
2-(diaminometileno-amino)-4-(2-acetoxiacetilaminometil-
tiazol-4-il)tiazola (0,2 g).

35 p.f. : 182-183°C

= 169 =

IV (Nujol) : 3430, 3280, 1745, 1675,
1600 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 2,11 (3H, s), 4,55 (2H, s), 4,59 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 6,89 (4H, s), 7,02 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,95 (1H, t, $J = 6,1$ Hz)

Análise Calculada para : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$:

C 40,67, H 3,98, N 23,71

Encontrada: C 40,56, H 4,00, N 23,99

Exemplo 135

O composto seguinte foi obtido a partir de 4-bromoacetil-2-(diaminometileno-amino)tiazola de acordo com um processo semelhante ao do último Exemplo 9.

4-(2-Cianometiltiazol-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

IV (Nujol) : 3400, 2200, 1650, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 7,92 (1H, s), 7,07 (1H, s), 6,90 (4H, s), 4,60 (2H, s)

Exemplo 136

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 36.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(2-metanosulfonil-3-metilguanidino)metiltiazol-4-il)tiazola.

p.f. : 229-231°C (dec.)

IV (Nujol) : 3420, 3350, 1600, 1625 cm^{-1}

1 RMN (DMSO-d₆, δ) : 2,78 (6H, largo), 4,66
(2H, d, J = 5,7 Hz), 6,89 (4H, s),
5 7,02 (1H, s), 7,21 (1H, q, J = 4,8 Hz),
7,81 (1H, s), 7,85 (1H, d, J =
= 5,7 Hz)

Exemplo 137

10 4-(6-Acetilaminometil-4-cloropiridin-2-
-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (160 mg) foi hidro-
genado sobre paládio a 10 % sobre carbono (50 % em peso)
(50 mg) em metanol (5 ml) à pressão atmosférica do hidro-
15 génio durante 8 horas à temperatura ambiente. Depois do
catalisador ter sido removido por filtração, o solvente
foi evaporado no vácuo e o resíduo foi misturado com água.
A solução foi ajustada para pH 10 com carbonato de potás-
sio aquoso e a base livre foi extraída com acetato de eti-
lo. O extracto foi lavado com água, seco sobre sulfato de
20 magnésio e evaporado no vácuo para dar 4-(6-acetilamino-
metilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola
(0,13 g).

IV (Nujol) : 1655, 1590, 1545 cm⁻¹

Exemplo 138

25 O composto seguinte foi obtido de acordo
com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

30 2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-isobutirilamino-
metilpiridin-2-il)tiazola.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,07 (6H, d, J = 6,8 Hz),
2,43-2,57 (1H, m), 4,36 (2H, d, J =
= 5,9 Hz), 6,92 (4H, largo s),
35 7,09-7,14 (1H, m), 7,39 (1H, s),

1 7,77-7,80 (1H, m), 8,36 (1H, t, J =
= 5,9 Hz)

5 Exemplo 139

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

2-(Diaminometilen-amino)-4-(6-pivaloilamino-metilpiridin-2-il) tiazola

10 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,18 (9H, s), 4,38 (2H; d, J = 5,9 Hz), 6,92 (4H, largo s), 7,07 (1H, dd, J = 5,5 Hz e 5,6 Hz), 7,36 (1H, s), 7,76-7,83 (1H, m), 8,16 (1H, t, J = 5,9 Hz)

15 Exemplo 140

20 O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-metoxicarbonil-metoxiacetilaminometilpiridin-2-il) tiazola

25 p.f. : 200-201°C
IV (Nujol) : 3420, 3175, 1755, 1670 cm⁻¹
30 RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,67 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,92 (4H, largo s), 7,20 (1H, t, J = 4,0 Hz), 7,79 (2H, d, J = 4,0 Hz), 8,47 (1H, t, J = 5,8 Hz)

35 Exemplo 141

O composto seguinte foi obtido de acordo

do com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(6-etoxicarbonilaminometilpiridin-2-il) tiazola.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz),
4,04 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,30
(2H, d, J = 6,2 Hz), 6,92 (4H,
largo s), 7,16 (1H, dd, J = 5,7 Hz e
5,8 Hz), 7,38 (1H, s), 7,71 (1H,
t, J = 6,2 Hz), 7,79 (1H, d, J =
= 5,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,7 Hz)

Exemplo 142

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 43.

Hemi-fumarato de 2-(diaminometileno-amino)-4-(6-isobutoxicarbonilaminometilpiridin-2-il) tiazola.

p.f. : 255-257°C

IV (Nujol) : 3320, 1705, 1690 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (6H, d, J = 6,7 Hz),
1,87 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 3,78
(2H, d, J = 6,7 Hz), 4,30 (2H, d,
J = 6,2 Hz), 6,62 (1H, s), 7,03
(4H, largo s), 7,17 (1H, dd, J =
= 3,3 Hz e 5,5 Hz), 7,40 (1H, s),
7,73-7,81 (3H, m)

Exemplo 143

O composto seguinte foi obtido de acordo

do com um processo semelhante ao do Exemplo 63.

2-(Diaminometileno-amino)-4- γ -6-(3-imino-3-metoxipropil)piridin-2-il/tiazola.

p.f. : 180-182°C

IV (Nujol) : 3370, 3290, 1650, 1590 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, $\int$) : 3,56 (3H, s), 6,93 (4H, s), 7,10-7,23 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,67-7,76 (2H, m), 8,01 (1H, largo s)

Exemplo 144

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 63.

2-(Diaminometileno-amino)-4- γ -6-(3-imino-3-metoxipropil)piridin-2-il/tiazola

IV (Nujol) : 3450, 3340, 1630, 1605 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, $\int$) : 2,60-2,69 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 6,50 (2H, s), 6,93 (4H, s), 7,14-7,25 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,71-7,75 (2H, m), 8,32 (1H, s)

Exemplo 145

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

4-(2-Carbamoilpiridin-4-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 276 a 277°C

IV (Nujol) : 3410, 1675 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 6,98 (4H, largo s),
7,70 (2H, s), 7,98 (1H, dd, J =
= 1,7 Hz e 5,1 Hz), 8,13 (1H, s),
8,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,61
(1H, d, J = 5,1 Hz)

Exemplo 146

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 17.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(5-metoxycarbonil-piridin-3-il) tiazola

p.f. : 248-249°C (dec.)

IV (Nujol) : 3320, 3050, 1720, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,92 (3H, s), 7,00 (4H,
s), 7,55 (1H, s), 8,58 (1H, t,
J = 2,1 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz),
9,31 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Análise Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$:

C 47,64, H 4,00, N 25,26

Encontrada : C 47,35, H 3,90, N 25,00

Exemplo 147

Uma suspensão de 2-(diaminometileno-amino)-4-(5-metoxycarbonilpiridin-3-il) tiazola (500 mg) em solução de amônia a 28 % (15 ml) e tetra-hidrofurano (15 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 9,5 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O

resíduo foi lavado com metanol para proporcionar 4-(5-carbamoilpiridin-3-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (350 mg).

p.f. : 262-263°C (dec.)

IV (Nujol) : 3430, 3310, 3190, 1680,
1630, 1600 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 6,93 (4H, s), 7,43 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,18 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Exemplo 148

Uma solução de boro-hidreto de sódio (1,2 g) em água (25 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de 2-(diaminometileno-amino)-4-(5-metoxycarbonilpiridin-3-il)tiazola (2,8 g) em metanol (70 ml) e tetra-hidrofurano (70 ml) sob refluxo durante 20 minutos. A mistura foi refluxada durante 4 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (100 ml). A mistura foi extraída com uma mistura de acetato de etilo (300 ml) e tetra-hidrofurano (150 ml). O extracto foi seco com acetato de magnésio e depois evaporado para fornecer 2-(diaminometileno-amino)-4-(5-hidroxi-metilpiridin-3-il)tiazola (1,14 g).

p.f. : 204-205°C (dec.)

IV (Nujol) : 3300, 1650, 1605 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,57 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,36 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,94 (4H, s), 7,33 (1H, s), 8,10 (1H, largo), 8,92 (1H, d, J = 1,9 Hz),

1 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Exemplo 149

5 O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 104.

4-(5-Clorometilpiridin-3-il)-2-diaminometileno-amino)tiazola.

10 p.f. : 208-210°C (dec.)

IV (Nujol) : 3470, 3300, 1630 cm⁻¹

15 RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,86 (2H, s), 6,93 (4H, s),
7,40 (1H, s), 8,27 (1H, t, J =
= 2,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz),
9,04 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Exemplo 150

20 O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 126.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(5-ftalimidometilpiridin-3-il)tiazola.

25 p.f. : 237-239°C

IV (Nujol) : 3450, 3310, 1670, 1610 cm⁻¹

30 RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,86 (2H, s), 6,92 (4H, s),
7,35 (1H, s), 7,96-7,83 (4H, m),
8,12 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H,
d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J =
= 2,0 Hz)

Exemplo 151

35 Uma suspensão de 2-(diaminometileno-amino)-4-(5-ftalimidometilpiridin-3-il)tiazola (2,47 g) e

= 177 =

1 hidrato de hidrazina (0,4 g) em metanol foi agitada à
temperatura ambiente durante 5 horas. Solução de hidro-
cloreto 3N (40 ml) foi adicionada lentamente e depois a
5 mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora.
O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo
foi suspenso em água (30 ml) e depois o precipitado resul-
tante foi removido por filtração. O solvente foi removido
sob pressão reduzida para dar tri-hidrocloreto de 4-(5-
aminometilpiridin-3-il)-2-(diaminometilen-amino)tiazola.

10 RMN (DMSO-d₆, δ) : 4,31 (2H, q, J = 5,2 Hz),
8,27 (1H, s), 8,44 (4H, s), 8,99
(1H, largo), 9,08 (2H, largo),
15 9,52 (1H, largo), 9,50 (1H, largo)

Este composto foi dissolvido em água
(30 ml) e depois a mistura foi alcalinizada para pH 11 com
uma solução saturada de carbonato de potássio aquoso. A
mistura foi extraída com acetato de etilo (150 ml) e
20 tetra-hidrofurano (75 ml). O extracto foi seco com sulfa-
to de magnésio e depois evaporado para proporcionar 4-
-(5-aminometilpiridin-3-il)-2-(diaminometileno-amino)tia-
zola (1,07 g).

25 RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,77 (2H, largo), 6,87
(2H, largo), 6,92 (4H, s), 7,30 (1H,
s), 8,13 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,41
(1H, d, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, d,
30 J = 2,1 Hz)

Exemplo 152

O composto seguinte foi obtido de acor-
do com um processo semelhante ao do Exemplo 58.

35 4-(5-Cianopiridin-3-il)-2-(diaminometileno-ami-

no)tiazola.

p.f. : 224-225°C (dec.)

IV (Nujol) : 3400, 2225, 1660, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 6,89 (4H, s), 7,57 (1H, s), 8,75 (1H, dd, $J = 1,9 \text{ Hz}$ e 2,1 Hz), 8,89 (1H, d, $J = 1,9 \text{ Hz}$), 9,35 (1H, d, $J = 2,2 \text{ Hz}$), 9,35 (1H, d, $J = 2,2 \text{ Hz}$)

Exemplo 153

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do primeiro do Exemplo 2.

2-(Diaminometileno-amino)-4-(5-acetilaminometilpiridin-3-il)tiazola

IV (Película) : 3330, 1630 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 8,94 (1H, d, $J = 2,1 \text{ Hz}$), 8,42 (1H, t, $J = 5,8 \text{ Hz}$), 8,37 (1H, d, $J = 2,1 \text{ Hz}$), 8,04 (1H, t, $J = 2,1 \text{ Hz}$), 7,32 (1H, s), 6,93 (4H, s), 4,32 (2H, d, $J = 5,8 \text{ Hz}$), 1,89 (3H, s)

Exemplo 154

Uma mistura de 4-(4-cloro-6-ftalimidometilpiridin-2-il)-2-(diaminometilen-amino)tiazola (1,10 g) e mono-hidrato de hidrazina (400 mg) em etanol (200 ml) foi levada a refluxo durante 5 horas. Depois

de o solvente e o excesso de mono-hidrato de hidrazina terem sido removidos por concentração, adicionou-se água (10 ml) ao resíduo e a suspensão foi ajustada para pH 2 com ácido clorídrico 6N. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água (5 ml) e filtrado e solução de lavagem foram combinados. Depois da solução ter sido reajustada para pH 4 com bicarbonato de sódio aquoso, cianato de potássio (320 mg) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada durante 14 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi reajustada para pH 4 com ácido clorídrico 6N, adicionou-se mais cianato de potássio (215 mg) e a solução foi agitada por mais 8 horas. A mistura foi tornada básica para pH 10 com carbonato de potássio aquoso. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e recristalizado a partir de uma mistura de N,N-dimetilformamida e água para dar 4-(4-cloro-6-ureidometilpiridin-2-il)-2-(diaminometileno-amino)tiazola (0,28 g).

p.f. : 300°C

IV (Nujol) : 3410, 3220, 1660, 1640 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 4,29 (2H, d, $J = 5,9$ Hz),
5,74 (2H, s), 6,62 (1H, t, $J =$
= 5,9 Hz), 7,07 (4H, largo s),
7,23 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,58
(1H, s), 7,87 (1H, d, $J = 1,8$ Hz)

Análise Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_7\text{ClOS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

C 39,46, H 3,91, N 29,29,

H_2O 2,69

Encontrada: C 39,72, H 3,82, N 29,13,

H_2O 2,69

= 180 =

Exemplo 155

O composto seguinte foi obtido de acordo com um processo semelhante ao do Exemplo 154.

4-(6-Acetilaminometil-4-cloropiridin-2-il)-
-2-(diaminometileno-amino)tiazola.

p.f. : 251-252°C

IV (Nujol) : 3350, 3100, 1660, 1635 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆, δ') : 1,94 (3H, s), 4,36
(2H, d, J = 5,9 Hz), 6,89 (4H,
largo s), 7,23 (1H, d, J = 1,9 Hz),
7,49 (1H, s),
7,85 (1H, d, J = 1,9 Hz),
8,48 (1H, t, J = 5,9 Hz)

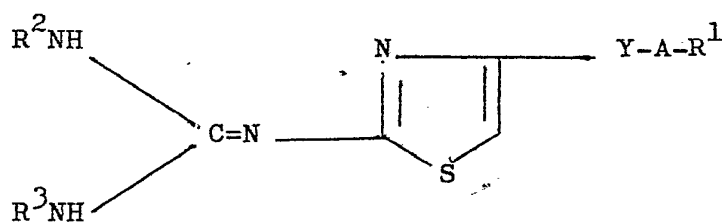
Análise Calculada para C₁₂H₁₃ClN₆OS :

C 44,38, H 4,03, N 25,87

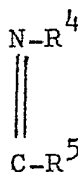
Encontrada: C 44,53, H 4,07, N 25,55

= R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais de fórmula



em que R^1 é amino que pode ter substituintes adequados, hidróxi, halogéneo, ciano, acilo, tio heterocíclico, grupo heterocíclico ou um grupo de fórmula :



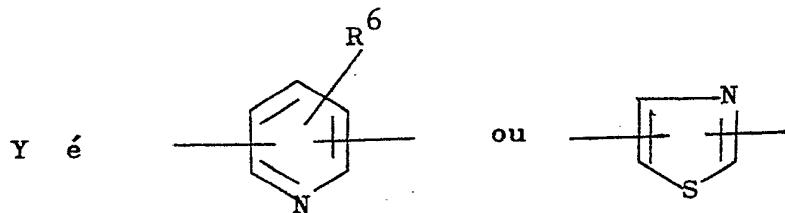
em que R^4 é hidrogénio, ciano ou acilo, e

R^5 é amino ou alcoxi inferior,

R^2 e R^3 são, cada um deles, hidrogénio, acilo ou alquilo inferior que pode ter halogéneo:

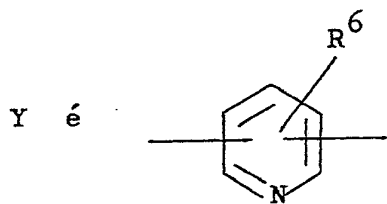
ou

R^2 e R^3 estão ligados um ao outro para formarem alquileno inferior,



em que R^6 é hidrogénio ou halogéneo, e
A é um alquileno inferior ou fixado desde que
quando R^1 seja amino que pode ter substituintes adequados
e A seja fixado; ou R^1 seja alquiltioureído inferi
ou e

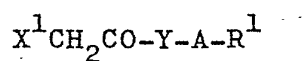
A seja alquileno inferior,



ou um seu sal,

caracterizado pelo facto de compreender

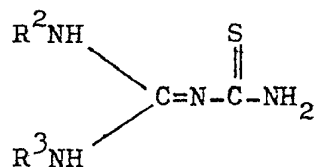
(1) a reacção de um composto da fórmula



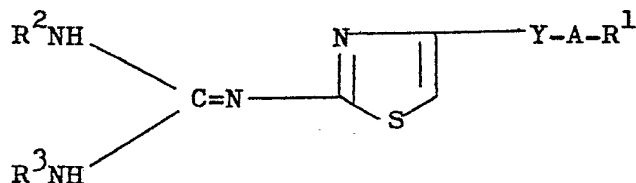
em que R^1 , A e Y são conforme definidos anteriormente e

X^1 é um resíduo ácido,

ou um seu sal, com um composto da fórmula:

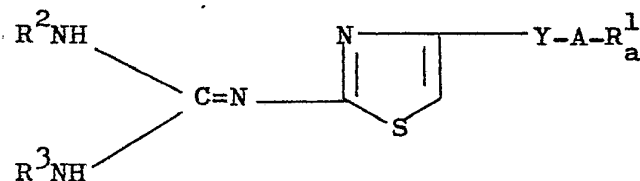


em que R^2 e R^3 são, cada um deles, conforme definido acima, ou um seu sal, de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido acima,

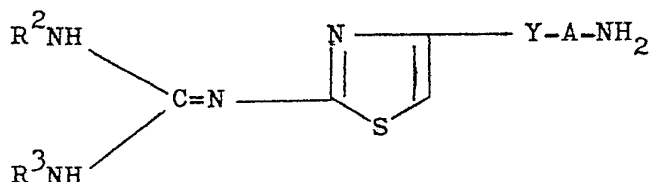
(2) sujeitar-se um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido acima, e

R^1 é amino protegido,

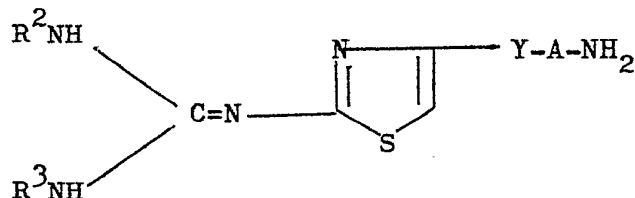
ou um seu sal, a uma reacção de eliminação do grupo amino protector de modo a dar um composto da fórmula:



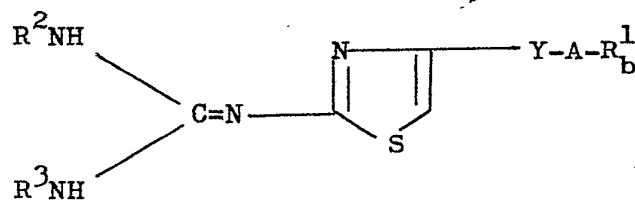
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido acima,

ou um seu sal, ou

(3) sujeitar-se um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido acima,
ou um seu sal para acilação de modo a dar um composto da fórmula:

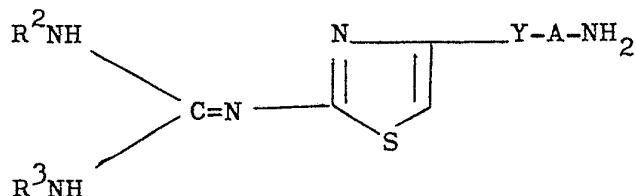


em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,

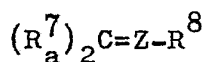
e
 R_b^1 é acilamino,

ou um seu sal, ou

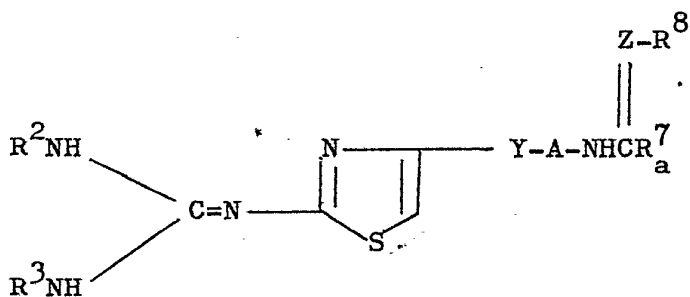
(4) reagir-se um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, com um composto da fórmula:

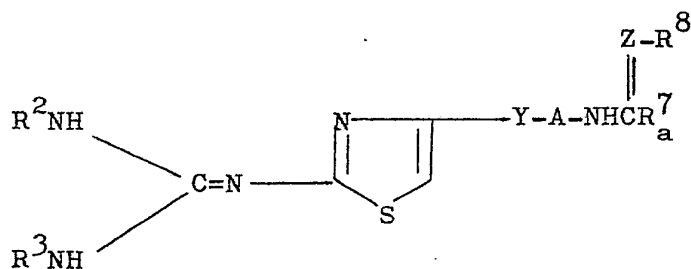


em que R_a^7 é alquiltio inferior ou hidroxi protegido,
 R^8 é hidrogénio, ciano, nitro ou acilo, e
 Z é N ou CH, de modo a dar um composto da
fórmula:



em que R^2 , R^3 , R_a^7 , R^8 , A e Z são, cada um deles,
conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

(5) reagir-se um composto da fórmula:



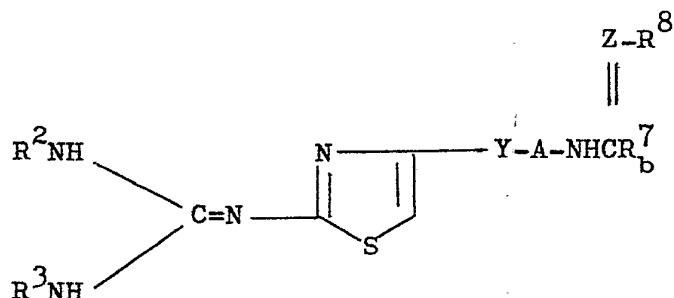
em que R^2 , R^3 , R_a^7 , R^8 , A, Y e Z são, cada um
deles, conforme definido acima,
ou um seu sal, com um composto da fórmula:



em que R_b^7 é amino, que pode ter substituintes ade-

quados,

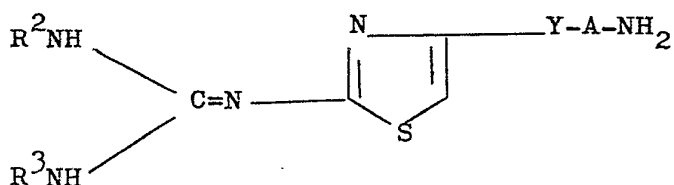
ou um seu sal, de modo a dar um composto da fórmula;



em que R^2 , R^3 , R_b^7 , R^8 , A, Y e Z são, conforme definido anteriormente,

ou um seu sal, ou

(6) reagir-se um composto da fórmula:



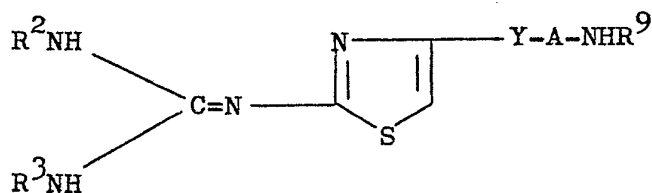
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido acima,

ou um seu sal, com um composto da fórmula:



em que R^9 é um substituinte adequado em R^1 conforme definido acima, e

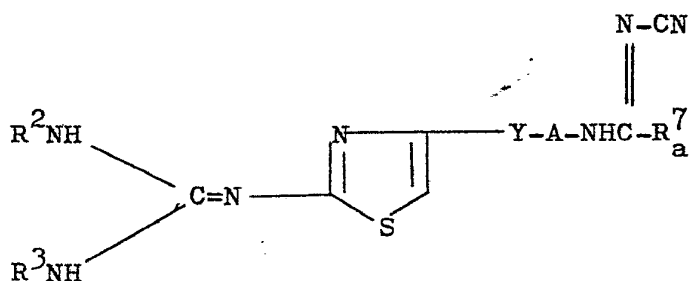
X^2 é um resíduo ácido ou hidróxido protegido, de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , R^9 , A e Y, são cada um deles, conforme definido anteriormente,

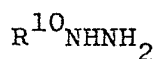
ou um seu sal, ou

(7) reacção de um composto de fórmula:

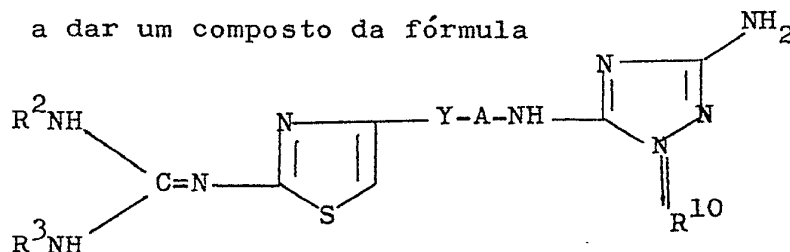


em que R^2 , R^3 , R_a^7 , A e Y são, cada um deles conforme definido anteriormente,

ou um seu sal, com um composto da fórmula:



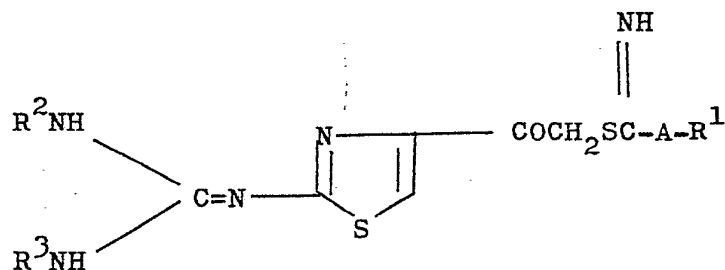
em que R^{10} é hidrogénio ou alquilo inferior, de modo a dar um composto da fórmula



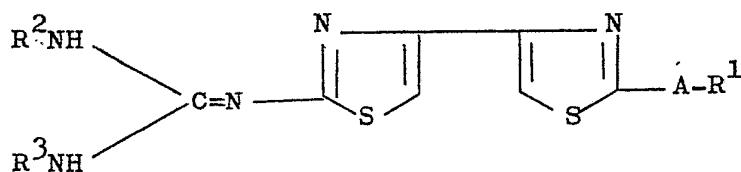
em que R^2 , R^3 , R^{10} , A e Y são, cada um, conforme definido anteriormente,

ou um seu sal, ou

(8) sujeição de um composto da fórmula

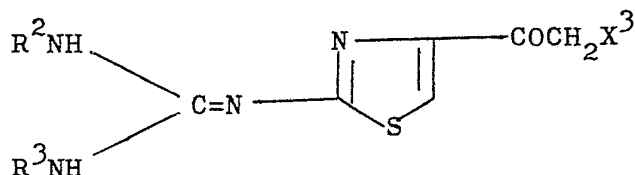


em que R^1 , R^2 , R^3 e A são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, e fecho de anel de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 , R^3 e A são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

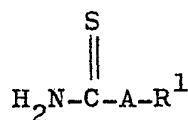
(9) reacção de um composto da fórmula:



em que R^2 e R^3 são, cada um deles, conforme definido anteriormente,

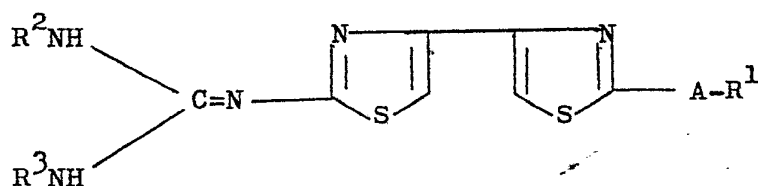
X^3 é um resíduo ácido,

ou um seu sal, com um composto da fórmula:



em que R^1 e A são, cada um deles, conforme definido anteriormente,

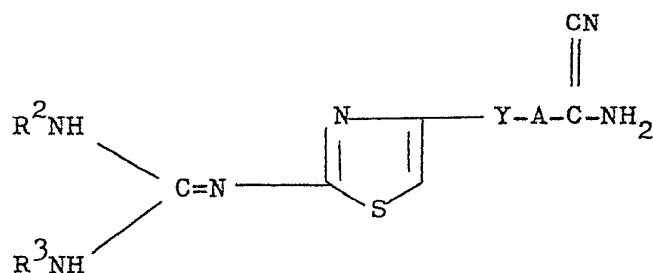
ou um seu sal de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 , R^3 e A são, cada um deles, conforme definido anteriormente,

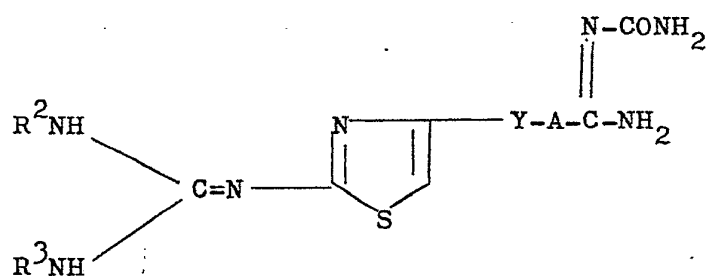
ou um seu sal, ou

(10) sujeição de um composto da fórmula



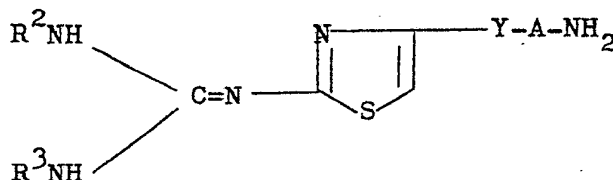
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, definidos conforme acima,

ou um seu sal, a reacção de hidrólise, de modo a dar um composto da fórmula:

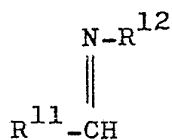


em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definidos anteriormente,
ou um seu sal, ou

(11) reacção de um composto da fórmula:



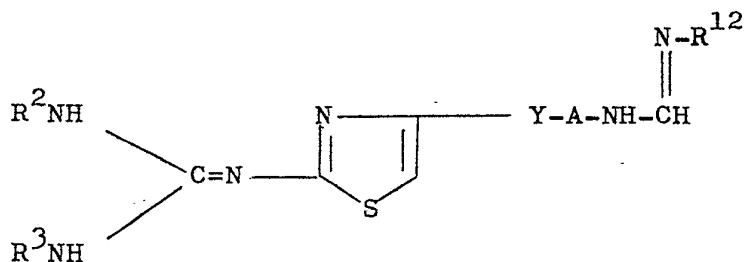
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, com um composto da fórmula:



em que R^{11} é hidroxí protegido, e

R^{12} é acilo,

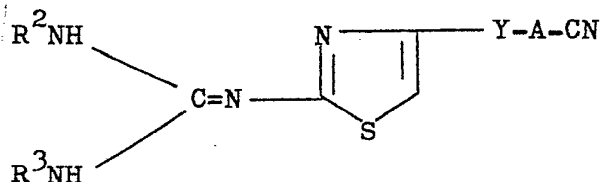
de modo a dar um composto da fórmula:



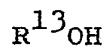
em que R^2 , R^3 , R^{12} , A e Y são, conforme definido

anteriormente,
ou um seu sal, ou

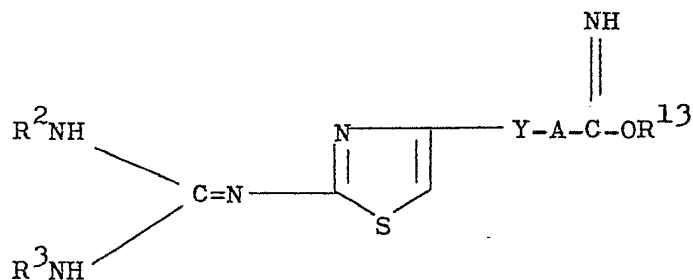
(12) reacção de um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme
definido anteriormente,
ou um seu sal, com um composto da fórmula:

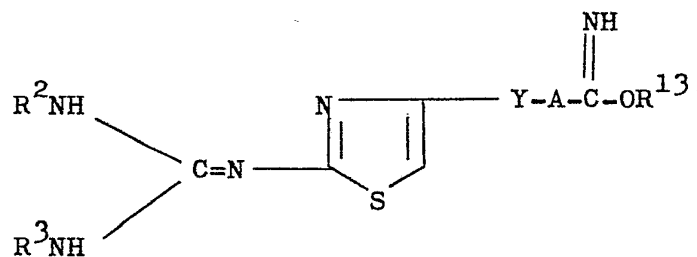


em que R^{13} é alquilo inferior, de modo a dar um compos-
to da fórmula:

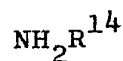


em que R^2 , R^3 , R^{13} , A e Y são, cada um deles, con-
forme definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

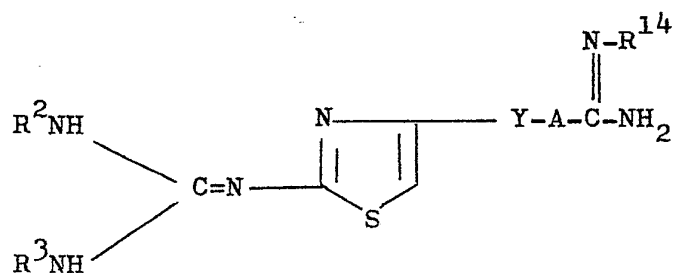
(13) reacção de um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , R^{13} , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal com um composto da fórmula:

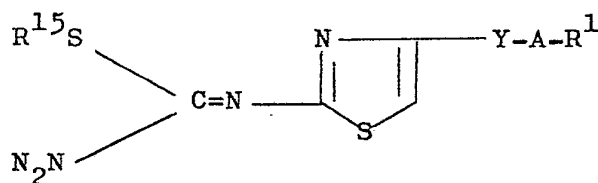


em que R^{14} é alquilo ou cinao, de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , R^{14} , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

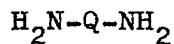
(14) reacção de um composto da fórmula:



em que R^1 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

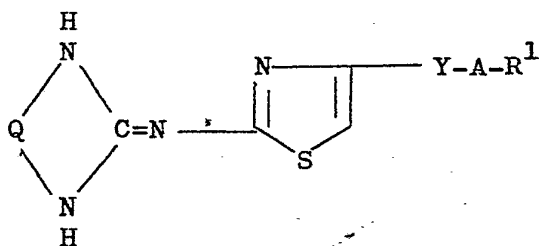
R^{15} é alquilo inferior,

ou um seu sal, com um composto da fórmula:



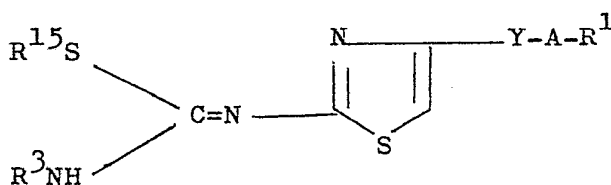
em que Q é alquilo inferior,

ou um seu sal, de modo a dar um composto da fórmula:

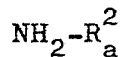


em que R^1 , A, Q e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

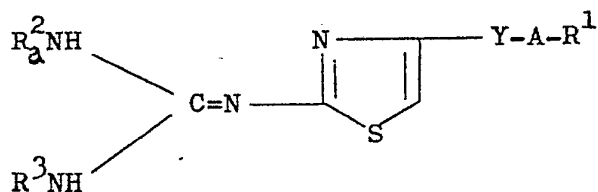
(15) reacção de um composto da fórmula:



em que R^1 , R^3 , R^{15} , A e X são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, com um composto da fórmula:

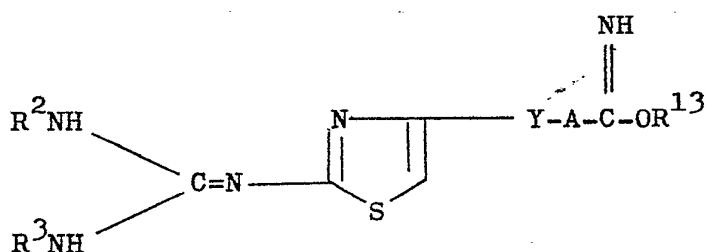


em que R_a^2 é alquilo inferior que pode ter halogéneo, de modo a dar um composto da fórmula:



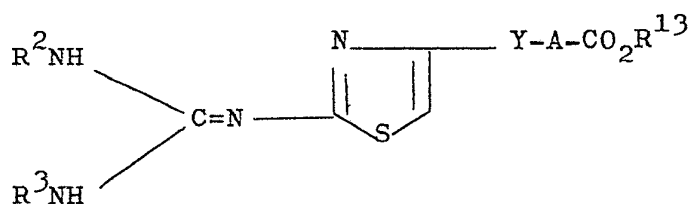
em que R^1 , R_a^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

(16) sujeição de um composto da fórmula:



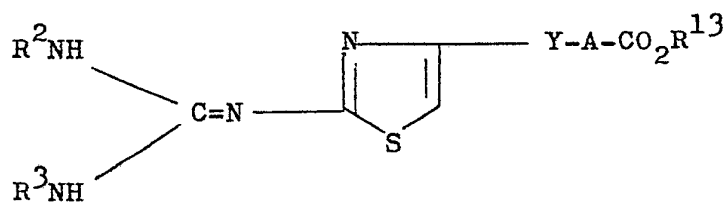
em que R^2 , R^3 , R^{13} , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal,

para a reacção de hidrólise, de modo a dar um composto da fórmula:

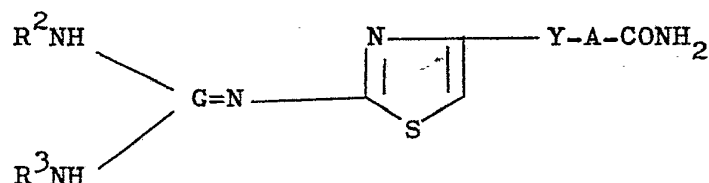


em que R^2 , R^3 , R^{13} , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

(17) sujeição de um composto da fórmula:

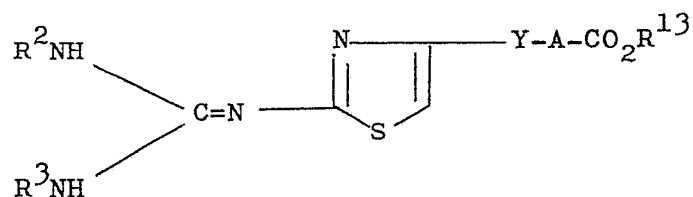


em que R^2 , R^3 , R^{13} , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, a reacção de amidação, de modo a dar um composto da fórmula:



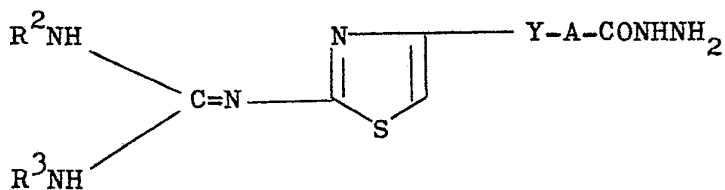
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

(18) reacção de um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , R^{13} , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal com hidrazina, de modo a dar um composto da fórmula:

1



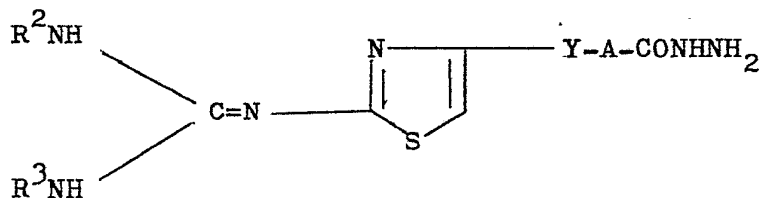
5

em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme
definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

10

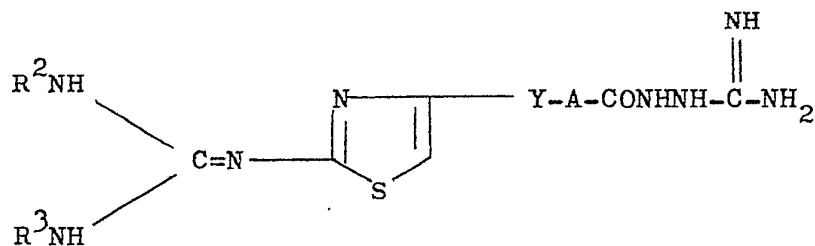
(19) reacção de um composto da fórmula:

15



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme
definido anteriormente,
ou um seu sal, com S-(alquilo inferior)-
-isotioureia ou um seu sal, de modo a dar um composto
da fórmula:

25

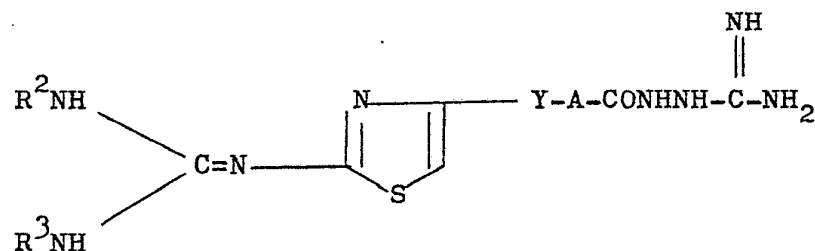


30

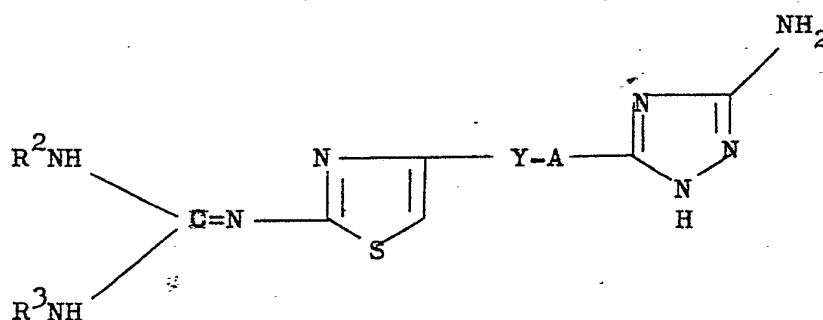
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles conforme de-
finido anteriormente,
ou um seu sal, ou

35

(20) sujeição de um composto da fórmula:

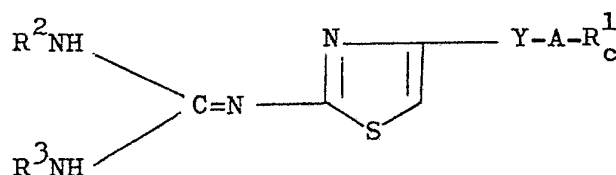


em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, a fecho de anel, de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

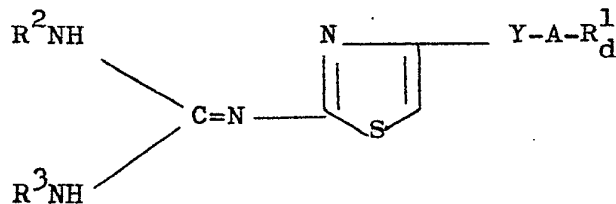
(21) sujeição de um composto da fórmula



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

R_c^1 é acilamino com hidroxí protegido, ou um seu sal, a reacção de eliminação do grupo

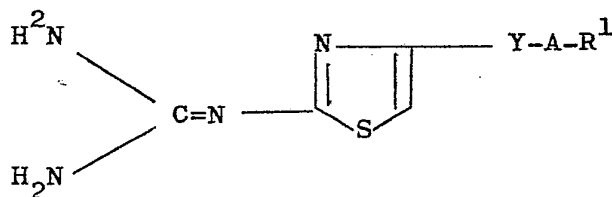
protector hidroxi, de modo a dar um composto da fórmula:



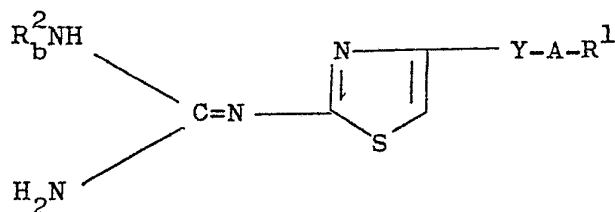
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

R_d^1 é acilamino com hidroxi,
ou um seu sal, ou

(22) sujeição de um composto da fórmula:



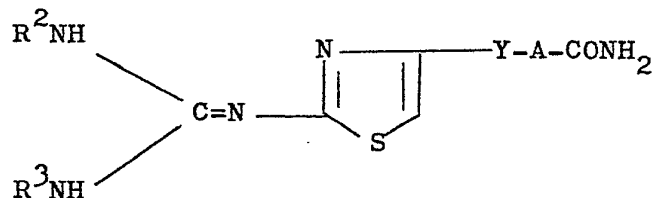
em que R^1 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, a uma reacção de acilação, de modo a dar um composto da fórmula:



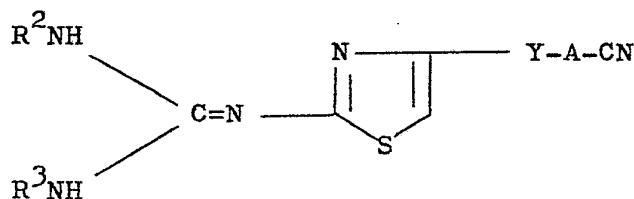
em que R^1 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

R_b^2 é acilo,
ou um seu sal, ou

(23) sujeição de um composto da fórmula:

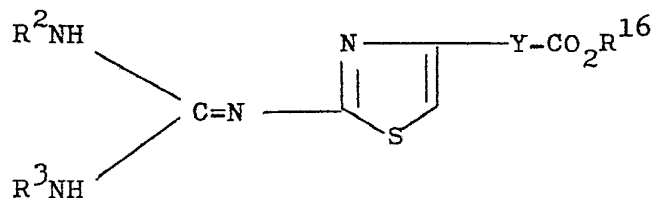


em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme
definido anteriormente,
ou um seu sal, a reacção de desidratação,
de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme
definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

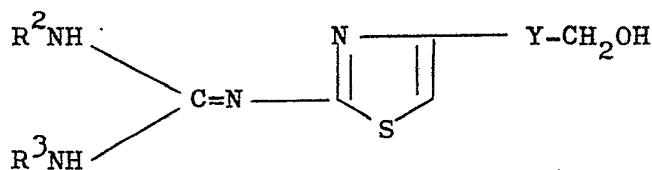
(24) sujeição de um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 e Y são, cada um deles, conforme defini-

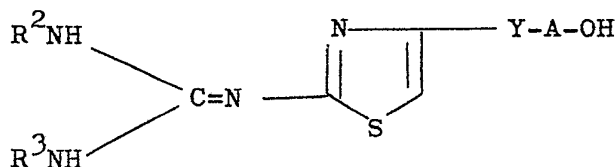
do anteriormente, e

R^{16} é alquilo inferior,
ou um seu sal, a reacção de redução, de modo
a dar um composto da fórmula:

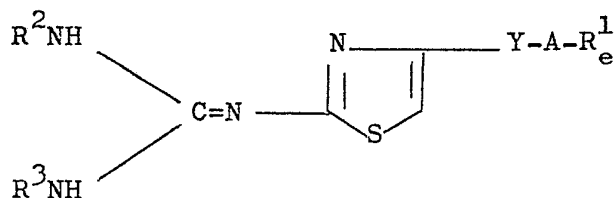


em que R^2 , R^3 e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

(25) sujeição de um composto da fórmula:



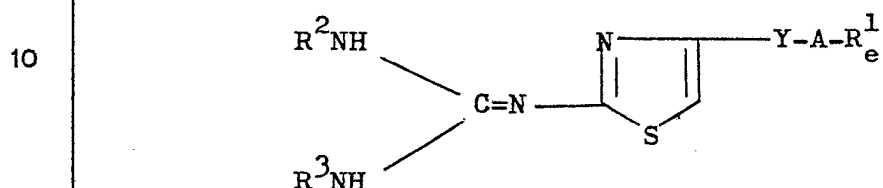
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, para a reacção de halogenação,
de modo a dar um composto da fórmula:



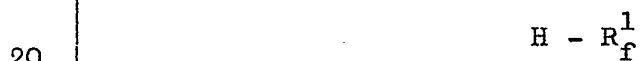
1 em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme de-
finido anteriormente, e

R_e^1 é halogéneo,
5 ou um seu sal, ou

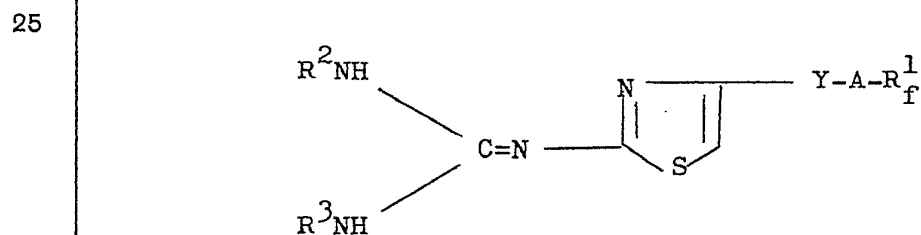
(26) reacção de um composto da fórmula:



15 em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme de-
finido anteriormente,
ou um seu sal, com um composto da fórmula:

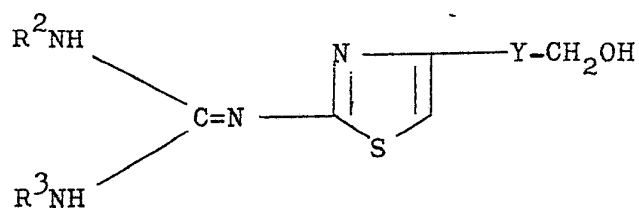


em que R_f^1 é tio heterocíclico para dar um composto da
fórmula:

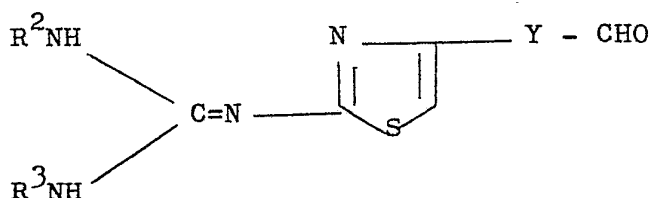


em que R_f^1 , R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, confor-
me definido anteriormente,
ou um seu sal, ou.

35 (27) sujeição de um composto da fórmula:

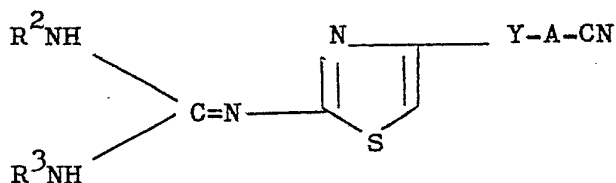


em que R^2 , R^3 e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, a reacção de oxidação, de modo a dar um composto da fórmula:

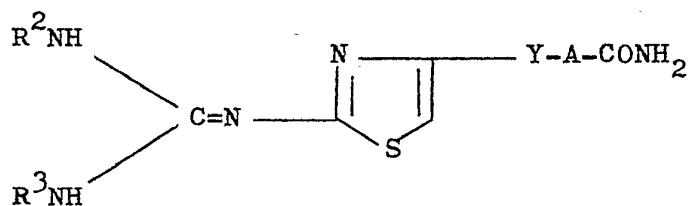


em que R^2 , R^3 e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

(28) sujeição de um composto da fórmula:

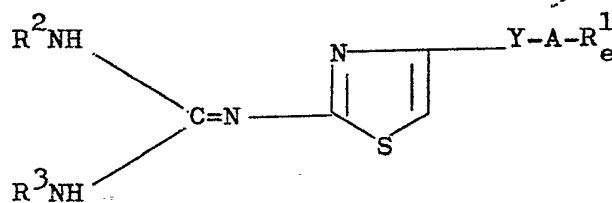


em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, para a reacção de hidrólise, de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, ou

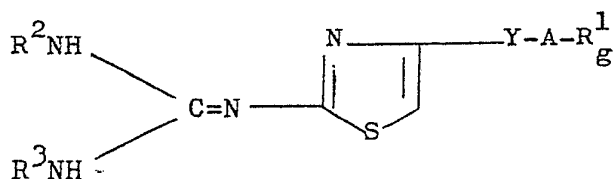
(29) reacção de um composto da fórmula:



em que R_e^1 , R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente,
ou um seu sal, com um composto da fórmula:



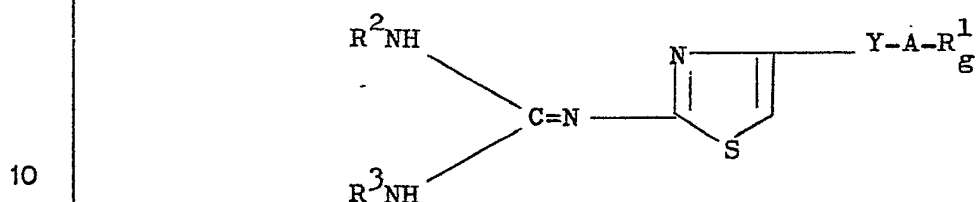
em que R_g^1 é imino, e
M é metal alcalino, de modo a dar um composto de fórmula:



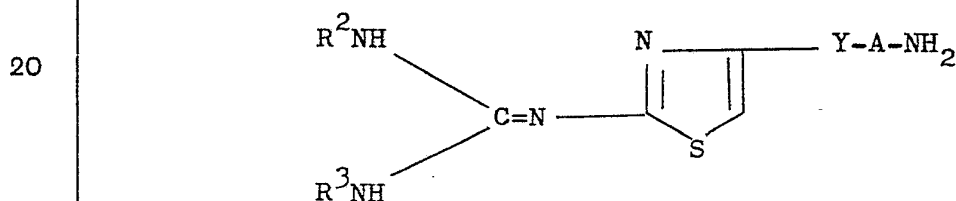
em que R_q^1 , R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, confor-

1 me anteriormente definido,
ou um seu sal, ou

5 (30) reacção de um composto da fórmula:

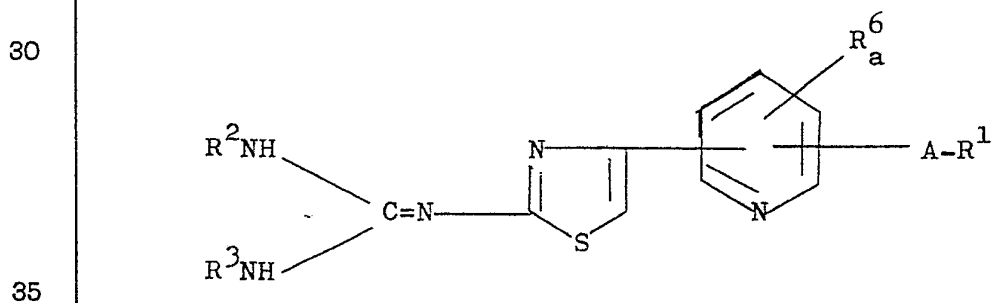


15 em que R_g^1 , R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, confor-
me definido anteriormente,
ou um seu sal, com hidrato de hidrazina, de
modo a dar um composto da fórmula:



25 em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme de-
finido anteriormente,
ou um seu sal, ou

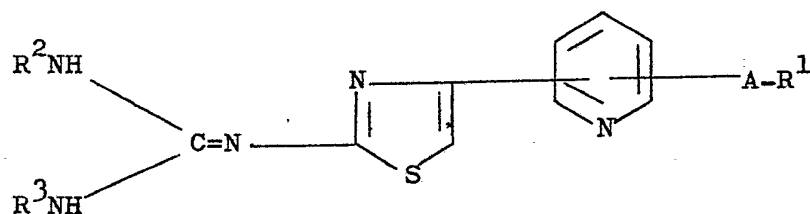
30 (31) sujeição de um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 , R^3 e A são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

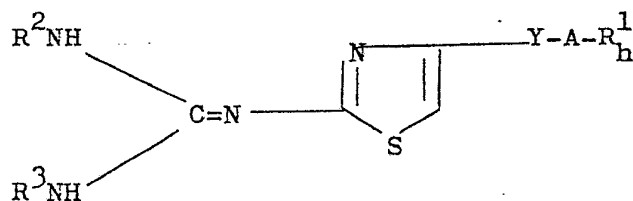
R_a^6 é halogéneo,

ou um seu sal, para a reacção de hidrogenação, de modo a dar um composto da fórmula:



em que R^1 , R^2 , R^3 e A são, cada um deles, conforme definido anteriormente, ou um seu sal, ou

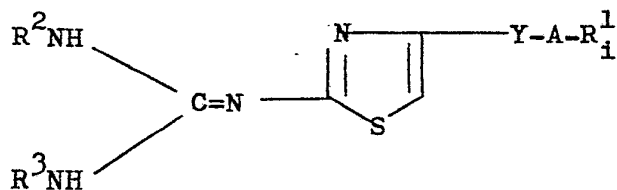
(32) sujeição de um composto da fórmula:



em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

R_h^1 é acilamino com amino protegido,

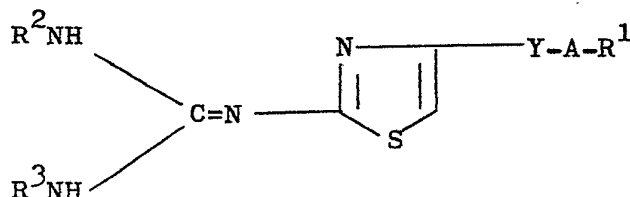
ou um seu sal, para a reacção de eliminação do grupo amino protector, de modo a dar um composto da fórmula:



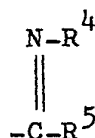
em que R^2 , R^3 , A e Y são, cada um deles, conforme definido anteriormente, e

R_i^1 é acilamino com amino, ou um seu sal.

2ª - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender a seguinte fórmula:



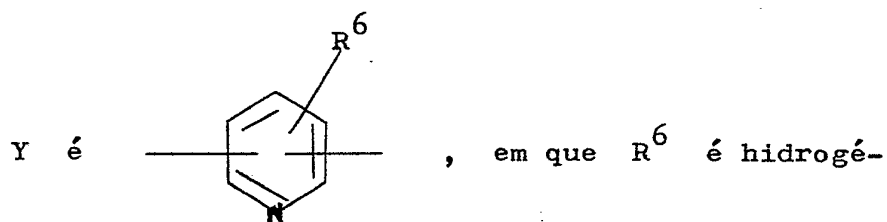
em que R^1 é amino que pode ter substituinte(s) adequado(s), hidroxí, halogénio, ciano, acilo, tio heterocíclico, grupo heterocíclico ou um grupo da fórmula:



em que R^4 é hidrogénio, ciano, ou acilo, e

R^5 é amino ou alcoxi inferior,

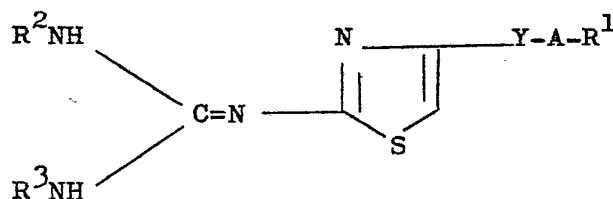
R^2 e R^3 são cada um deles hidrogénio, acilo, ou alquilo inferior que pode ter halogénio; ou R^2 ou R^3 estão ligados entre si para formarem alquilenos inferiores,



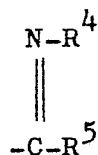
hio, halogéneo, e

A é alquileo inferior fixado ou inferior, e um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender a seguinte fórmula:



em que R¹ é amino que pode ter substituinte(s) adequado(s) hidroxí, halogéneo, ciano, acilo, tio heterocíclico, grupo heterocíclico ou um grupo da fórmula:

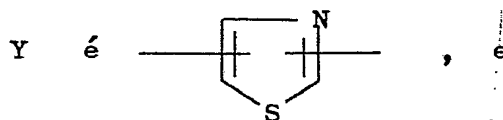


em que R⁴ é hidrogénio, ciano ou acilo, e

R⁵ é amino ou alcoxi inferior,

R² e R³ são, cada um deles, hidrogénio, acilo,

ou alquilo inferior que pode ter halogéneo;
 R^2 e R^3 estão ligados um ao outro para forma-
 rem alquilenos inferiores

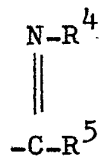


A é alquilenos fixados ou inferiores, desde que
 quando R^1 seja amino que pode, ter substituinte(s) ade-
 quado(s) excluindo o alquiltioureído inferior,

A seja alquilenos inferiores,
 e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

4: - Processo para a obtenção de
 um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres
 humanos e animais, de acordo com a reivindicação 2, carac-
 terizado pelo facto de

R^1 ser amino, mono ou di(inferior)alquilamino,
 acilamino, ciclo(inferior)alquilamino com
 amino e oxo, imido facultativamente fundido
 com benzeno 5- ou 6-amino heteromonocíclico
 que pode ser substituído por um ou mais subs-
 tituintes seleccionados do grupo constituído
 por alquilo, amino, e oxo inferiores, al-
 quilguanidino 2-ciano-3-inferior, alquil-
 guanidino 2-acil-3-inferior, 2-acilguani-
 dino, amino(1-inferior alquilamino-
 2-nitrovinilo), hidroxil, halogéneo, cia-
 no, acilo, tio insaturado condensado hete-
 rocíclico contendo 1 a 3 átomos de azoto,
 grupo heteromonocíclico de 5- ou 6-membros,
 ou um grupo da fórmula:

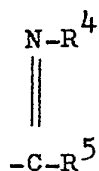


em que R^4 é hidrogénio, ciano ou acilo, e
 R^5 é amino ou alcoxi inferior.

5^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de

R^1 ser amino, alquilaminoureído mono ou di(inferior), alcanoilamino inferior, alcoxicarbonilamino inferior, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi(inferior)alcanoilamino inferior, mono ou di- ou tri-halo(inferior)alcanoilamino, hidroxil(inferior)alcanoilamino, hidroxil(inferior)alcanoilamino protegido, amino(inferior)alcanoilamino, amino(inferior)alcanoilamino protegido, alcoxicarbonil(inferior)alcoxi(inferior)-alcanoilamino inferior, alquiltio(inferior)alcanoilamino inferior, alcanoil(inferior)alcanoilamino inferior, mono ou di(inferior)alquilamino(inferior)-alcanoilamino, furil(inferior)alquiltio(inferior)alcanoilamino alquilureído inferior, alquiltioureído inferior, ciclo(inferior)alcanocarbonilamino,

alquilciclo(inferior)alcanocarbonilamino,
 furoilamino, nicotinoilamino,
 ciclo(inferior)alcenilamino com amino e oxo,
 imido, triazolilamino substituído por amino, e
 triazolilamino substituído por amino, e
 alquilo inferior, benzo-isotiazolilamino,
 substituído por oxo, alquilguanidino
 2-ciano-3-inferior, alquilguanidino,
 2-inferior-alcanosulfonil-3-inferior,
 alcanosulfonilguanidino-2-inferior,
 (1-alquilamino inferior-2-nitrovinil)amino.
 hidroxí, halogéneo, ciano, carbamilo,
 aminocarbamilo, guanidinocarbamilo,
 alcóxicarbonil inferior, alcanóilo, inferior,
 benzimidazoliltio, triazolilo,
 substituído com amino ou um grupo de fórmula:



em que R^4 é hidrogénio, ciano, carbamilo, sulfamilo,
 alquilsulfonilo inferior e mono ou di(infe-
 rior)alquilsulfonilo, e

R^5 é amino ou alcoxí inferior,

R^2 é hidrogénio, alquilcarbamilo inferior ou
 mono ou di ou tri-halo(inferior)alquilo,

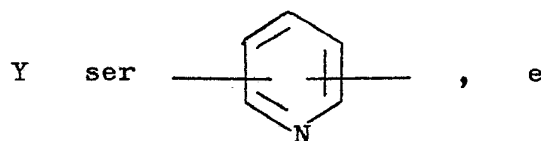
R^3 é hidrogénio, ou

R^2 e R^3 estão ligados um ao outro para formarem
 alquilenó inferior.

6^a - Processo para a obtenção de

um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de

R^1 ser alcancoilamino inferior ou ureído,
 R^2 e R^3 serem cada um deles hidrogénio,



A ser alquilenos inferiores.

7^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de ser seleccionado de entre o grupo constituído por

4-(6-acetilaminometilpiridin-2-il)-2-(diaminometilenoamino)tiazol ou o seu cloridrato mono ou di e
 2-(2-diaminometilenoamino)-4-(6-ureidometilpiridin-2-il) tiazol
 ou o seu mono ou dicloridrato.

8^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de

R^1 ser amino, mono ou di-(inferior)alquilamino acilamino excluindo o alquiltioureído inferior, ciclo(inferior)alcenilamino com amino ou oxo, imido

facultativamente fundido por benzeno
com 5- ou 6-amino heteromonocíclico que pode
ser substituído por um ou mais substituintes
seleccionados de entre o grupo constituído por
alquilo inferior,
amino e oxo, alquilguanidino 2-ciano-3-
inferior, alquilguanidino 2-aceil-3-
inferior, 2-aceilguanidino,
amino(1-alquilamino inferior-2-
nitrovinil),
hidroxi, halogénio, ciano, acilo,
tio insaturado condensado heterocíclico
contendo 1 a 3 átomos de azoto,
grupo heteromonocíclico com 5- ou 6-
membros, ou um grupo da fórmula:



em que R^4 é hidrogénio, ciano ou acilo, e

R^5 é amino ou alcoxi inferior,
desde que

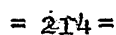
quando R^1 seja acilamino excluindo alquiltioureído
inferior,

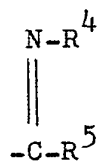
A seja alquilenos inferior.

9^a - Processo para a obtenção de
um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres
humanos e animais, de acordo com a reivindicação 8, carac-
terizado pelo facto de

R^1 ser amino, mono ou di(inferior)
alquilaminoureído,
alcanoilamino inferior,

1 alcoxicarbonilamino inferior,
 alquilsulfonilamino inferior,
 alcoxi(inferior)alcanoilamino inferior,
 5 mono ou di ou tri-halo(inferior)-
 alcanoilamino,
 hidroxi(inferior)alcanoilamino,
 hidroxi(inferior)alcanoilamino,
 protegido, amino(inferior)alcanoilamino,
 amino(inferior)alcanoilamino protegido,
 10 alcoxicarbonil(inferior)alcoxi(inferior)-
 alcanoilamino inferior,
 alquiltio(inferior)alcanoilamino inferior,
 mono ou
 di(inferior)alquilamino(inferior)alcanoil-
 15 amino,
 furil(inferior)alquiltio(inferior)-
 alcanoilamino, alquilureído inferior,
 ciclo(inferior)alcanocarbonilamino,
 alquilciclo(inferior)alcanocarbonilamino
 20 inferior, furoilamino, nicotinoilamino,
 ciclo(inferior)alcanilamino com amino e
 oxo, imido, triazolilamino substituído
 por amino, triazolilamino substituído por
 amino e alquilo inferior,
 25 benzoisotiazolilamino substituído por
 oxo, alquilguanidino 2-ciano-3-inferior,
 alquilguanidino 2-alcanosulfonil
 inferior-3-inferior,
 2-alcanosulfonilguanidino inferior,
 30 amino (1-alquilamino inferior-2-
 nitrovinil), hidroxi, halogénio, ciano,
 carbamoilo, aminocarbamoilo,
 guanidinocarbamoilo, alcoxicarbonil
 inferior, alcanoilo inferior,
 35 benzimidazoliltio triazolilo
 substituído por amino ou um grupo da fórmula:





em que R^4 é hidrogénio, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfonil inferior, e mono ou di-(inferior)alquilsulfamoilo e

R^5 é amino ou alcoxi inferior,

R^2 é hidrogénio, alquilcarbamoilo inferior ou mono ou di ou tri-halo(inferior)alquilo,

R^3 é hidrogénio, ou

R^2 e R^3 estão ligados um ao outro para formarem alquileno inferior, e

A é alquileno inferior.

10^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de

R^1 ser ureído, e

R^2 e R^3 serem, cada um deles, hidrogénio.

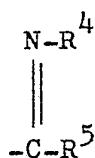
11^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de ser

2-(diaminometilenoamino)-4-(2-ureidometiltiazol-4-il)-tiazol.

12^a - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres

humanos e animais, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de

R^1 ser hidroxilo, halogénio, ciano, carbamoilo, aminocarbamoilo, guanidinocarbamoilo, alcoxicarbonil inferior, aleanoilo inferior benzimidazoliltio, triazolilo substituído por amino ou um grupo da fórmula:



em que R^4 é hidrogénio, ciano, carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfonilo inferior e mono ou di(inferior)alquilsulfamoilo, e

R^5 é amino ou alcoxi inferior,

R^2 é hidrogénio, alquilcarbamoilo inferior ou

R^3 é hidrogénio, ou

R^2 e R^3 estão ligados um ao outro para formarem alquilenos inferiores, e

A está fixado.

13ª - Processo para a obtenção de um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de

R^1 ser alcoxicarbonil inferior,

R^2 e R^3 serem, cada um deles, hidrogénio.

14ª - Processo para a obtenção de

62.606

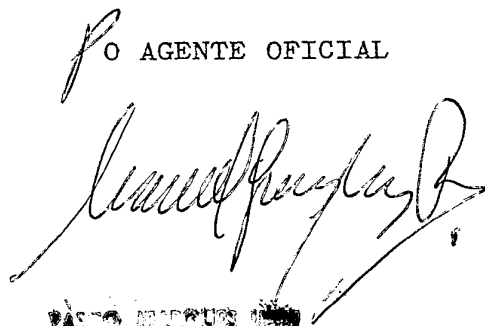
Ref: JL/PE-1782

um composto destinado ao tratamento de úlceras em seres humanos e animais de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o mesmo ser o éster etílico do ácido 4-[-2-diaminometilenoamino)tiazol-4-il]tiazol-2-carboxílico ou o seu bromidrato.

Lisboa, 14. SET. 1990

Por FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.

O AGENTE OFICIAL



VASCO MARQUES
Agente Oficial
da Fujisawa Farmacia, Lda.
Gonçalo - Lda - Rua da Cordeiro, 3, 1.º-1150 LISBOA