

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(RAN 4070/44K-102)

PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NÚMERO	10	A1
		21	451291		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NÚMERO			
		8963/75	9.7.1975		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COFD		440.426

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTIACINA"	

71	SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
BASILEA (Suiza)	

72	INVENTOR (ES)
Otto HROMATKA - Rudolf PFISTER - Dieter BINDER - Paul ZELIER	

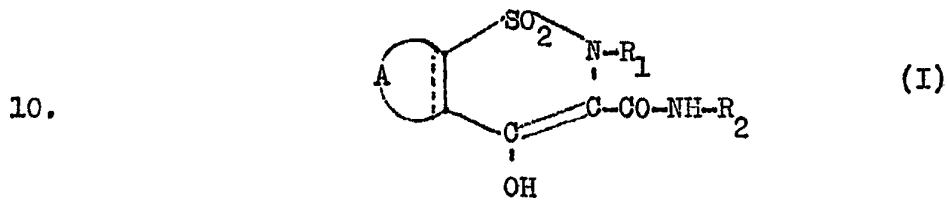
73	TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.	

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de tiazina. Más concretamente el invento se refiere a derivados de tienotiazina, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

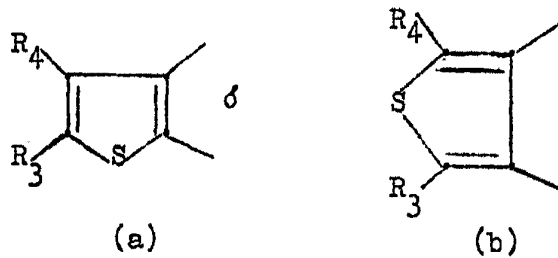
Los derivados de tienotiazina proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente:



en la que

A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo

15.



20.

y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a) ;

R₁ representa un grupo de alquilo inferior;

R₂ representa el radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior y

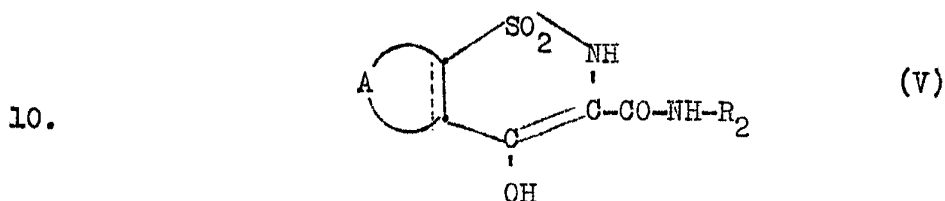
25.

R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;

- La expresión "alquilo inferior", tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario y similares. La expresión "alcóxilo inferior" denota un grupo hidrocarbonoxílico que contiene 4 átomos de carbono a lo sumo. La expresión "halógeno" denota cloro, bromo, fluor y yodo. La expresión "radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior" incluye radicales de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o oxígeno y/o azufre y que pueden estar substituídos por 1 ó 2 grupos de alquilo inferior como 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 6-metil-2-piridilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo y similares,
25. Un grupo preferido de derivados de tianotiacina de la fórmula I comprende aquellos en donde R_3 y R_4 representa, cada uno, un átomo de hidrógeno. R_1 representa, de preferencia, el grupo metílico. R_2 representa, de preferencia, el grupo 2-tiazolílico, 5-isoxazolílico o 2-piridílico.

Un derivado tienotiacínico especialmente preferido de la fórmula I es 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

- De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de tienotiacina de la fórmula I se preparan sometiendo a alquilación inferior un compuesto de la fórmula general
- 5.

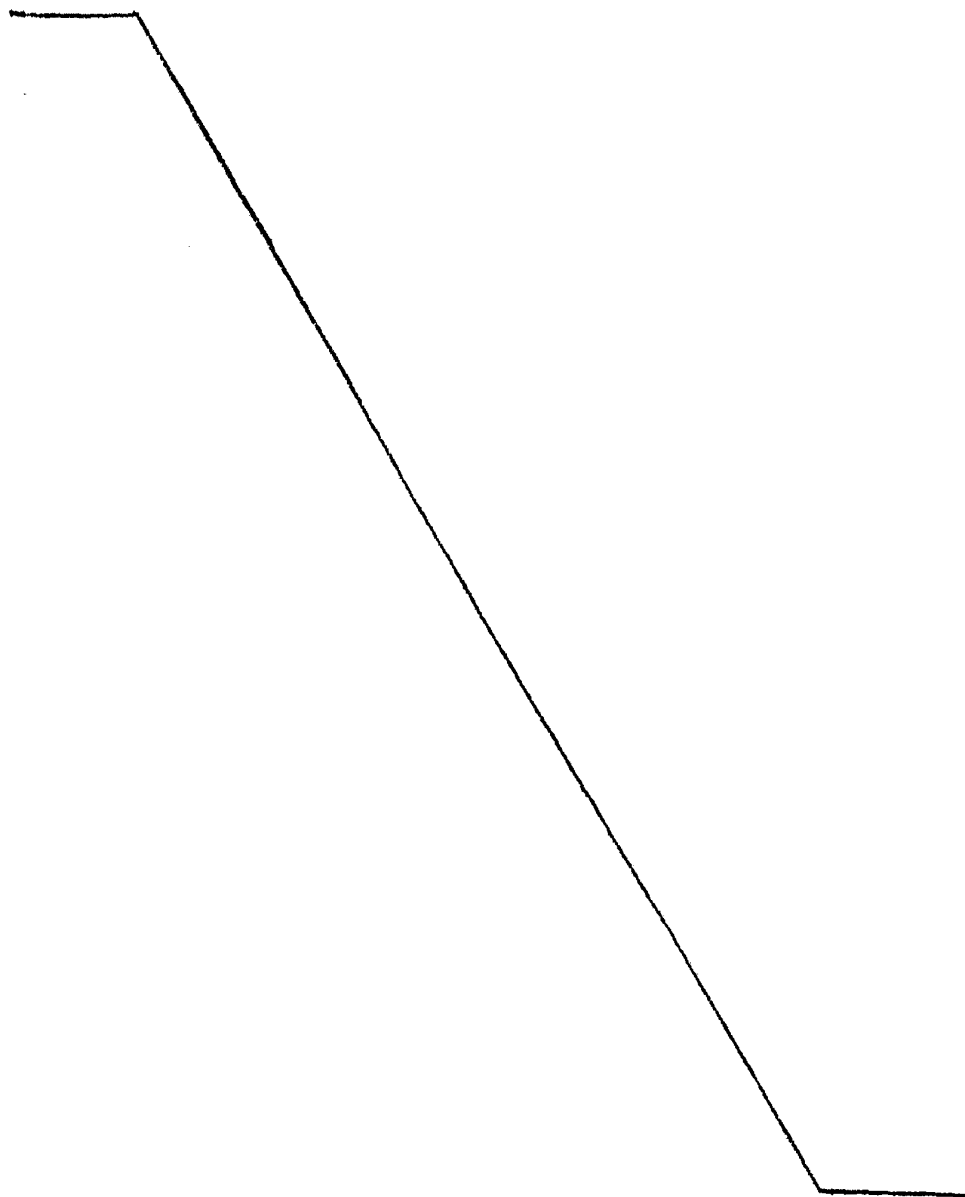


en la que

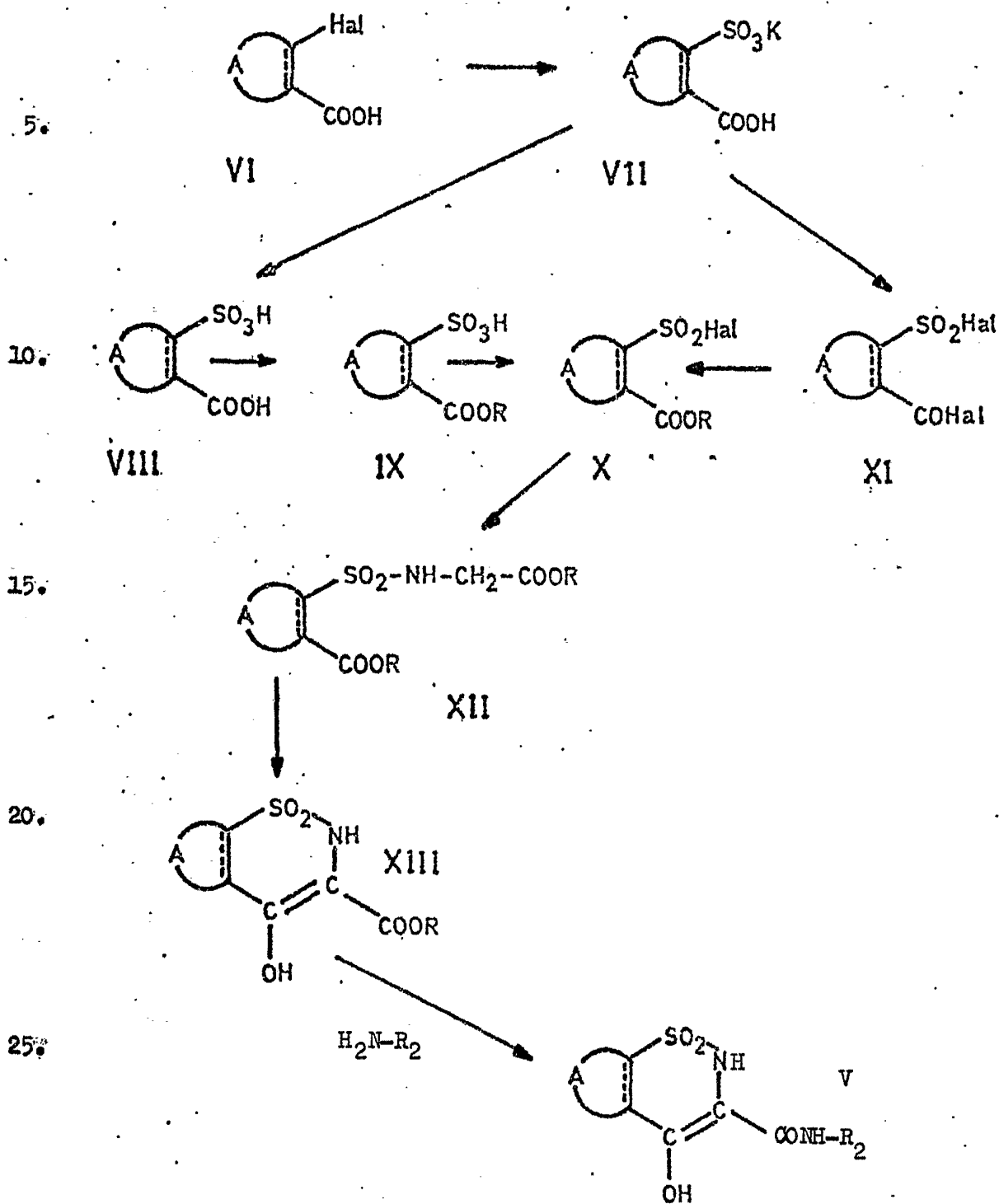
A y R₂ tiene el significado antes indicado.

15. Según el presente procedimiento se somete a alquilación inferior un compuesto de la fórmula V. Esta alquilación inferior se lleva a cabo convenientemente, disolviendo un compuesto de la fórmula V en un disolvente aprótico (por ejemplo acetonitrilo, dioxano o dimetilformamida),
20. tratando la solución con una amida de metal alcalino o hidruro de metal alcalino para formar una sal de metal alcalino del compuesto de la fórmula V y tratando luego la mezcla con un agente de alquilación apropiado, especialmente un haluro de alquilo inferior o di(alquilo inferior)-sulfato, para obtener un derivado de tienotiacina correspondiente
25. de la fórmula I. La temperatura y la presión con que se lleva a cabo esta alquilación inferior no son críticas. Por conveniencia, la alquilación inferior se lleva a cabo, de preferencia, a la temperatura del ambiente y por debajo de la presión atmosférica.

Los materiales de partida de la fórmula V anterior, utilizados en la modalidad a) del procedimiento, pueden prepararse según el esquema reaccional I siguiente, en donde A, R y R₁ tienen el significado antes indicado y Hal representa un átomo de halógeno:

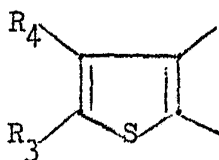


Esquema reaccional I.



De los compuestos de la fórmula VI se conoce el ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico y el ácido 4-bromo-tiofen-3-carboxílico, habiéndose preparado el primero de forma relativamente complicada. Un método más fácil para la

5. preparación de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico consiste en convertir el éster metílico del ácido 3-hidroxio-tiofen-2-carboxílico conocido en un disolvente inerte mediante ebullición por encima de 80°C (por ejemplo cloroformo o dioxano) con un agente clorante (por ejemplo pentacloruro de fósforo) en cloruro de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico e hidrolizar este cloruro de ácido para formar el ácido correspondiente. De modo análogo pueden prepararse también ácidos 3-cloro-tiofen-2-carboxílicos substituídos (compuestos de la fórmula VI en donde Hal representa un átomo de cloro y A junto con los dos átomos de carbono a los que está enlazado forma el grupo
- 10.
- 15.

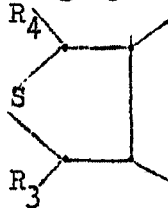


20. en la que R_3 y/o R_4 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno). Si bien para la preparación de un compuesto de la fórmula VII puede utilizarse también, en principio, un compuesto de bromo (por ejemplo el ácido 4-bromo-tiofen-3-carboxílico conocido) se recomienda el empleo
25. del compuesto de cloro correspondiente. El ácido 4-cloro-tiofen-3-carboxílico, que no se ha descrito en la literatura, puede prepararse a partir del éster metílico de ácido 3-ceto-tiofen-4-carboxílico conocido convirtiendo este

éster por medio de pentacloruro de fósforo con aromatización en el cloruro de ácido 4-cloro-tiofeno-3-carboxílico e hidrolizando este cloruro de ácido para formar el ácido correspondiente. De modo análogo pueden prepararse también

5. los ácidos 4-cloro-tiofen-3-carboxílicos sustituidos (compuestos de la fórmula VI en donde Hal representa un átomo de cloro y A junto con los dos átomos de carbono a los que está enlazado forma el grupo

10.



en la que

15. R_3 y/o R_4 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno).

La conversión de un ácido halotiofen-carboxílico de la fórmula VI en una sal de potasio de un ácido sulfotiofen-carboxílico de la fórmula VII se lleva a cabo según métodos de por sí conocidos mediante reacción con bisulfito sódico en presencia de un catalizador de sal de cobre (I), especialmente cloruro de cobre (I) y haciendo reaccionar el producto obtenido con cloruro potásico. La reacción con bisulfuro sódico debe llevarse a cabo a una temperatura de 143° C para obtener rendimientos óptimos.

20.

25.

La conversión de un compuesto de la fórmula VII en el ácido libre de la fórmula VIII se lleva a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo con un intercambiador de iones fuerte.

La esterificación de un ácido de la fórmula VIII

- para obtener un éster de la fórmula IX se lleva a cabo autocatalíticamente (presencia del grupo sulfo) en una mezcla de alcohol/cloroformo. Para la formación de éster metílico se disuelve el ácido en metanol/cloroformo y se calienta
5. la mezcla obtenida hasta el punto de ebullición del azeótropo ternario (metanol/cloroformo/agua de reacción).

- La conversión de un compuesto de la fórmula IX en un haluro de ácido de la fórmula X se lleva a cabo en forma de por sí conocida, utilizando un agente halogenante, de preferencia un agente clorante tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. La cloración utilizando cloruro de tionilo puede llevarse a cabo en ausencia de un disolvente mediante calentamiento hasta reflujo. La cloración con pentacloruro de fósforo puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono o dioxano) y a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla.
- 10.
- 15.

- Sin embargo, un compuesto de la fórmula X puede prepararse también a partir de una sal de potasio de un ácido sulfotiofen-carboxílico de la fórmula VII a través de un compuesto de la fórmula XI. En este procedimiento se hace reaccionar la sal potásica, por ejemplo con dos moles de pentacloruro de fósforo y en presencia de oxiclорuro de fósforo en calidad de disolvente a una temperatura comprendida entre 30°C y el punto de ebullición del oxiclорuro de fósforo. Sin embargo, en lugar de oxiclорuro de fósforo puede utilizarse también un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, dioxano, cloroformo, tetra-
- 20.
- 25.

cloruro de carbono, benceno, tolueno y similares).

- La esterificación de un compuesto de la fórmula XI para obtener un éster correspondiente de la fórmula X se lleva a cabo utilizando un alcohol apropiado, especialmente metanol, a una temperatura comprendida entre la del ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla. En calidad de disolvente puede utilizarse el alcohol o un disolvente inerte (por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano o benceno).
- 5.
10. Los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula X.
- Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula X, en forma de por sí conocida, con un clorhidrato de éster glicín-alquílico, de preferencia clorhidrato de éster glicín-etílico.
15. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo piridina, cloroformo, dioxano, cloruro de metileno, benceno o tetracloruro de carbono) y a la temperatura del ambiente. Se cicliza el compuesto de la fórmula XII así obtenido para formar un compuesto de la fórmula XIII, en donde R representa el grupo etílico, mediante tratamiento en etanol a una temperatura comprendida entre 40°C y 65°C con un etilato de metal alcalino o etilato de metal alcalinotérreo, especialmente etilato sódico.
20. La alquilación para obtener un material de partida de la fórmula II se lleva a cabo en forma de por sí conocida; convenientemente en un disolvente aprótico polar (por ejemplo dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo o hexametapol) con un agente alquilante tal como un haluro de alquilo o sulfato de dialquilo a una temperatura comprendi-
- 25.

da entre 0°C y la temperatura del ambiente.

- Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antirreumática. Estas propiedades farmacológicamente valiosas pueden determinarse utilizando métodos corrientes; por ejemplo la prueba conocida del edema en la pata producida por caolín (en la rata). En esta prueba se produce una inflamación aguda local en la pata posterior derecha de la rata mediante inyección intradérmica de 0,1 cc de suspensión de caolín al 10 % (bolus alba). La sustancia que ha de probarse se administra por vía oral y se miden los parámetros siguientes:

- 1.- Diámetro de la pata en mm (como expresión de la intensidad de la inflamación);
- 2.- Presión en g de la pata (para determinar el umbral del dolor).

- Media hora antes y 3 horas y media después de la inyección de caolín se administra la sustancia en examen y 4 horas después de la inyección de caolín se miden los parámetros antes citados. El efecto antiedematoso se expresa en porcentaje basado en la diferencia de la intensidad del edema entre los animales no tratados y los animales tratados con la sustancia en examen, indicándose la actividad anticonceptiva por el aumento porcentual del umbral del dolor.

En la prueba precedente el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida [DL₅₀ alrededor de 900 mg/kg p.o. (ratón)] muestra una inhibición del edema del 27 % y un aumento del

4% del umbral del dolor con una dosis de 3 mg/kg p.o. y muestra una inhibición del edema del 43% y un aumento del umbral del dolor del 23% con una dosis de 10 mg/kg p.o.

5. Los derivados de tienotiacina proporcionados por este invento poseen una actividad cualitativamente similar a la de la fenilbutazona, conocida por su empleo terapéutico y propiedades.

10. Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento puede utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contenga en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral o parenteral como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón
15. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por ejemplo de ungüentos) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los
20. preparados farmacéuticos pueden contener también otras substancias de valor terapéutico aparte de los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento.
- 25.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

Se suspenden 0,82 g (0,003 mol) de 1,1-dióxido de 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina junto con 0,4 g (0,004 mol) de 2-aminotiazol en 100 cc de xileno absoluto y se calienta la mezcla hasta ebullición. Se separan por destilación de forma lenta y azeotrópicamente 50 cc de disolvente con el etanol resultante durante 7 horas. Al cabo de 2 horas empieza a cristalizar el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida. Después del enfriamiento se separan por filtración los cristales, se lavan con éter de petróleo, y si se desea, se recristalizan en xileno o dioxano; punto de fusión 289^o-290^o C (descomposición).

Se disuelven 0,329 g (1 mmol) de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiazin-3-carboxamida en 2 cc de dimetilformamida absoluta y se adiciona a 0^o C a una suspensión agitada de 0,026 g (1,1 mmol) de hidruro sódico en 1 cc de dimetilformamida absoluta. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante una hora más. Luego se adiciona 0,1 cc (0,226 g; 1,6 mmol) de yoduro de metilo a la solución de sal sódica y se deja reaccionar durante 1 hora más. Después de la destilación del disolvente, se recoge el residuo en 200 cc de cloruro de metileno y 10 cc de ácido clorhídrico 0,5-N. Se separa la fase orgánica y se sacude con un total de 50 cc de una solución de bicarbonato sódico al 0,5%. Se vuelve a extraer varias veces la fase acuosa, que contiene ahora el producto deseado, con cloruro de metileno y se acidifica con ácido clorhídrico. Se extrae la fase acuosa acídica con clo-

ruro de metileno y se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico y se evaporan. Se digiere el residuo cristalino con una pequeña cantidad de etanol frío para purificación. Se obtiene el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida con punto de fusión de 217^oC (descomposición).

5.

De modo análogo al procedimiento expuesto en el ejemplo 1 pueden prepararse los compuestos siguientes:

10. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 243-254^o (descomposición),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 239-243^oC (desc.),

15. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto de fusión 248-251^oC (desc.),

20. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 203-213^oC (desc.),

1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 241-244^oC (desc.),

25. 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de fusión 263-267^oC (desc.),

1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida, de punto de fusión 287-290^oC (desc.),

- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno-
[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidida, de punto de
fusión 197-199° C (desc.),
5. 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-
-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxanilida, de punto
de fusión 241-243° C (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-piracínil-
-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de punto de
fusión 246-248° C (desc.),
10. 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-
-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxa-
mida, de punto de fusión 206-208° (desc.),
- 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-
-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxa-
15. mida, de punto de fusión 270-271° C (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-
-2-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-2-carboxamida,
de punto de fusión 216-218° C (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-
-tetrazol-5-il)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida,
20. de punto de fusión 224° C (desc.),
- 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimi-
dinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida, de
punto de fusión 221-223° C (desc.).
25. Los ejemplos que siguen ilustran preparados far-
macéuticos típicos que contienen un derivado de tienotia-
cina proporcionado por el presente invento:

EJEMPLO A

Se preparan en la forma usual supositorios de la

composición siguiente:

	1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida	0,025 g
5.	Aceite de nuez de coco hidrogenado	1,230 g
	Cera de carnauba	0,045 g

EJEMPLO B

Se preparan en la forma usual pastillas de la composición siguiente:

		<u>Por pastilla</u>
10.	1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida	25,00 mg
	Lactosa	64,50 mg
15.	Almidón de maíz	10,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
	Peso total	100,00 mg

EJEMPLO C

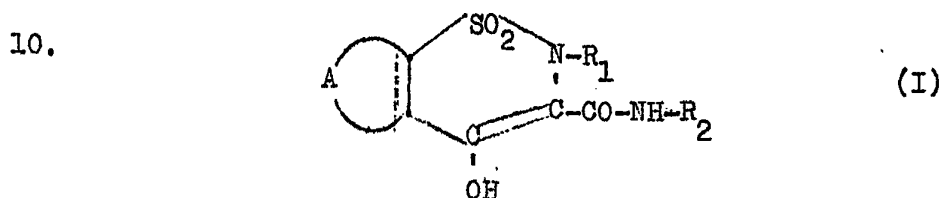
Se preparan en la forma usual cápsulas de la composición siguiente:

		<u>Por cápsula</u>
20.	1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida	50 mg
25.	Lactosa	125 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg

REIVINDICACIONES

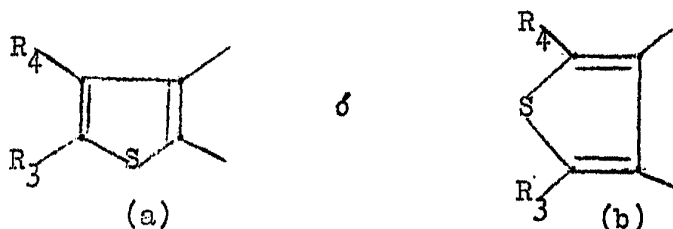
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 440.526 de fecha 25 de Agosto de 1975, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 8963/75 del 9 de Julio de 1975.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina de la fórmula general



en la que

15. A junto con los dos átomos de carbono a que está enlazado forma el grupo



20. y la línea de trazos representa el doble enlace presente en el grupo (a);

R₁ representa un grupo de alquilo inferior;

R₂ representa el radical de un anillo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, que puede estar substituído por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un grupo de fenilo que puede estar substituído por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior,

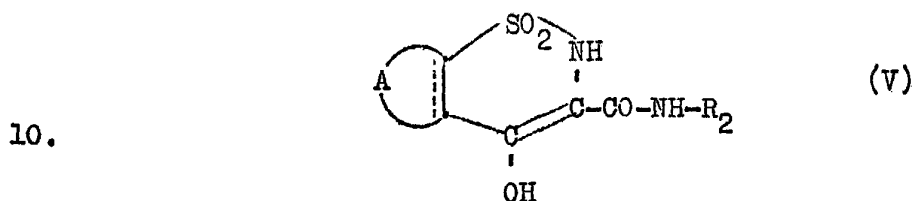
25.

por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior,



trifluorometilo o alcoxilo inferior y
 R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,
cuyo procedimiento comprende

5. someter a alquilación inferior un compuesto de la fórmula general



en la que


A y R_2 tienen el significado expuesto anteriormente.

15. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 2-tiazolilo, 4-metil-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo o 6-metil-2-piridilo.

20. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.

25. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusives, caracterizado porque R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

5.- Un procedimiento, de conformidad con cual-



quiera de las reivindicaciones 1 a 4, inclusive, caracterizado porque R_1 representa el grupo de metilo.

5. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, inclusive, caracterizado porque R_2 representa el grupo de 2-tiazolilo, 5-isoxazolilo o 2-piridilo.

10. 7.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

15. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

20. 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

25. 11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

- 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
5. 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4,4'-dihidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxanilida.
10. 15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxi-m-toluidina.
15. 16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 3'-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-tiacin-3-carboxanilida.
20. 17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
- 18.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
25. 19.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.
- 20.- Un procedimiento, de conformidad con la rei-



vindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

5. 21.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

10. 22.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-pirimidinil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacin-3-carboxamida.

23.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 SET. 1976

p.a.

p.p. JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ F. NIETO

mpc.