



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 3.X.1964 (P 105 885)

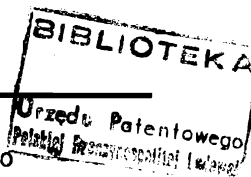
Pierwszeństwo: 8.X.1963 dla zastrz. 1—4
29.VII.1964 dla zastrz. 5—10
(Szwajcaria)

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 q, 24

MKP CO 7 d 65/14

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Jany Renz, dr Jean-Pierre Bourquin, Leo Ruesch, Gustav Schwarb

Właściciel patentu: Sandoz A. G. Bazyleja, (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych tieno-benzotiapiranu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tieno-benzotiapiranu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza chlorowiec, grupę alkoksylową albo grupę alkilomerkapto z 1—4 atomami węgla, a R_2 oznacza grupę alkilową oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

W myśl wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się w następujący sposób: tieno-benzotiapiran o ogólnym wzorze 2 w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z metaloorganicznym związkiem 1-alkilo-4-chlorowco-piperidydy (chlorowcem może być chlor, brom albo jod), otrzymany związek hydrolizuje do pochodnej tieno-benzotiapiranu o ogólnym wzorze 3, następnie traktuje produkt reakcji środkami odszczepiającymi wodę i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w znany sposób w sole addycyjne z kwasami.

Sposób według wynalazku prowadzi się przykładowo następująco: aktywowane wiórki magnezowe zalewa się bezwodnym eterem o łańcuchu otwartym lub pierścieniu np. czterohydrofuranem i wkrapla 1-metylo-4-chlorowco-piperidydy, przy czym jako chlorowce wchodzi w rachubę chlor, brom albo jod. Aktywowanie magnezu można przeprowadzać znanymi sposobami, na przykład za pomocą jodu, bromu albo $HgCl_2$. Zamiast czystego magnezu można stosować stop magnezowo-miedziowy według Gilmana. Tak przygotowany roztwór Grignarda zadaje się 4-keto-tieno-benzotiapiranem o ogólnym

2

wzorze 2 w temperaturze pokojowej albo w temperaturze podwyższonej i produkt reakcji ogrzewa w ciągu kilku godzin. Następnie usuwa się rozpuszczalnik stosując zmniejszone ciśnienie i rozkłada kompleks metaloorganiczny za pomocą wodnego roztworu chlorku amonowego. Z otrzymanego roztworu wyodrębnia się i oczyszcza znanymi sposobami pochodną 4-hydroksy-tieno-benzotiapiranu o ogólnym wzorze 3.

W celu odszczepienia wody związek o wzorze ogólnym 3 poddaje się działaniu środków odciągających wodę, jak bezwodnik kwasu octowego lub tlenochlorek fosforu, w temperaturze podwyższonej albo pokojowej. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną na lód, ewentualnie po usunięciu pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiaru środka odbierającego wodę, alkalizuje za pomocą węgla albo wodorotlenku sodowego i ekstrahuje tienobenzotiapiran o ogólnym wzorze 1 za pomocą nie mieszcjącego się z wodą organicznego rozpuszczalnika, korzystnie chloroformu. Produkt końcowy wyodrębnia się i oczyszcza znanymi metodami i przeprowadza w sól addycyjną z kwasem. Pochodne 4-(alkilo-piperidylden-4)-tieno [2,3-b] [1]-benzotiapiranowe wytworzone sposobem według wynalazku są w temperaturze pokojowej zasadami, występującymi w postaci ciagliwych cieczy albo w postaci krystalicznej, które tworzą z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami trwałe sole krystaliczne w temperaturze pokojowej.

Jako materiały wyjściowe o wzorze 2 stosuje się według wynalazku związki posiadające w położeniu 7 atom chloru, bromu lub jodu, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, na przykład grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, butoksylową albo izobutoksylową, albo grupę alkilomerkapto o 1—3 atomach węgla (na przykład grupy metylo-, etylo-, propylo-, izopropylo-, butylo- albo izobutylomerkapto).

Związki o ogólnym wzorze 2 w którym R oznacza wodór są znane. Pozostałe związki o wzorze 2 wytwarza się, na przykład w ten sposób, że sól metalu alkalicznego 2-merkaptotiofenu i sól metalu alkalicznego kwasu 2-bromobenzoowego w położeniu 4 podstawioną atomem chlorowca, grupą alkoksylową lub grupą alkilomerkapto, kondensuje się w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym w podwyższonej temperaturze, a otrzymany podstawiony w położeniu 4 kwas S-(2-tienylo)-tiosalicylowy poddaje się wewnątrz cząsteczkowej cyklizacji, na przykład przez ogrzewanie w stężonym kwasie siarkowym.

Tienobenzotiapirany o ogólnym wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują silne działanie neuroleptyczne i uspokajające i mogą być stosowane zarówno do zwalczania urojeń i halucynacji w chorobach umysłowych jak i niepokoju i stanów podniecenia u ludzi psychicznie zdrowych. Ponadto związki te wykazują silne działanie antyhistaminowe, antycholinergiczne, adrenolityczne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować również do leczenia różnych alergicznych stanów łącznie z astmą oskrzelową.

W niżej podanych przykładach wyjaśniających przeprowadzanie sposobu według wynalazku, lecz nie ograniczających jego zakresu, temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są skorygowane.

Przykład I. 7-chloro-4-(1-metylo-piperydyldeno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

a) kwas S-(2-tienylo)-4-chloro-tiosalicylowy.

Mieszaninę składającą się z 83,0 g soli potasowej 2-merkaptotiofenu (wolny 2-merkaptotiofen wrze w temperaturze 166°) 140 g soli potasowej kwasu 2-bromo-4-chloro-benzoowego (temperatura topnienia wolnego kwasu 154—155°) 17,0 g jodku potasowego i 2,7 g brązu miedziowego ogrzewa się do wrzenia z 320 ml eteru monometylowego glikolu dwuetylenowego podczas mieszania w ciągu 15 godzin w łaźni o temperaturze 220° pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w próżni w łaźni o temperaturze 150°. Pozostałość rozpuszcza się w 600 ml ciepłej wody, sączy i zakwasza 130 ml 18% kwasu solnego do kwaśnego odczynu wobec barwnika kongo. Wydzieloną substancję odsącza się i krystalizuje dwa razy z benzenu. Analitycznie czysty kwas S-(2-tienylo)-4-chlorotiosalicylowy wykazuje temperaturę topnienia 225—227°.

b) 7-chloro-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Mieszaninę składającą się z 20 g kwasu S-(2-tienylo)-4-chloro-tiosalicylowego i 50 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się mieszając w łaźni o temperaturze 110° w ciągu 2 godzin. Następnie wprowadza się mieszaninę reakcyjną mieszając do 100 ml wody, sączy na pompie próżniowej i traktuje pozostałość przez 15 minut roztworem zawierającym

25 ml stężonego wodorotlenku sodowego w 250 ml wody, ponownie sączy i przemywa dobrze wodą.

Po wysuszeniu przekrystalizowuje się dwukrotnie z ksylenu w temperaturze wrzenia. Analitycznie czysty 7-chloro-4-oksotieno-[2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 175—177°.

c) 7-chloro-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno-[2,3-b] [1] benzotiapiran.

W dobrze wysuszonym naczyniu zalewa się 2,90 g wiórków magnezowych częścią z ogólnej ilości 70 ml czterohydrofuranu, zadaje kryształkiem jodu i kilku kroplami bromku etylenu. Następnie wkrapla się przy temperaturze łaźni 65° 15,9 g 1-metylo-4-chloropiperydiny rozpuszczonej w pozostałej części czterohydrofuranu, w taki sposób aby podtrzymać reakcję. Następnie miesza się 1 godzinę przy temperaturze łaźni olejowej 100°, ochładza tak aby mieszanina reakcyjna wykazywała temperaturę 40°, dodaje w ciągu 1½ godziny porcjami 20,0 g 7-chloro-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu i pozostawia w celu przereagowania przez 1 godzinę przy temperaturze łaźni 65°. Po oziębieniu rozkłada się związek magnezo-organiczny przez wprowadzenie do mieszaniny składającej się z 18 g chlorku amonu, 75 ml wody i 75 g lodu. Wydzieloną przy tym krystaliczną substancję odsącza się, przemywa i suszy. Po dwukrotnej krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się analitycznie czysty 7-chloro-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran o temperaturze topnienia 204—206°.

d) 7-chloro-4-(1-metylo-piperydyldeno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

17,95 g 7-chloro-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 godzin z 21,7 ml bezwodnika kwasu octowego i 2,0 g bezwodnego octanu sodu pod chłodnicą zwrotną w łaźni o temperaturze 170°. Większą część bezwodnika kwasu octowego oddestylowuje się następnie w częściowej próżni, otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 125 ml chloroformu i wprowadza do mieszaniny złożonej z 20 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodu i 50 g lodu. Po oddzieleniu warstwy chloroformowej przemywa się ją 50 ml wody, suszy węglanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje. Przez trzykrotną krystalizację pozostałości podestylacyjnej z acetonu otrzymuje się analitycznie czysty 7-chloro-4-(1-metylo-piperydyldeno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran o stałej temperaturze topnienia 142—144°.

Przykład II. 7-chloro-4-(1-metylo-piperydyldeno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Do 50 ml tlenochlorku fosforu wprowadza się w temperaturze wewnętrznej dawkami 50 g 7-chloro-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu. Następnie miesza się w ciągu ¼ godziny, przy czym temperatura nie powinna przekroczyć 60°. Roztwór rozpuszcza się w 500 ml benzenu, po czym miesza się z 360 ml zagęszczonego ługu sodowego i 500 ml wody. Następnie oddziela się roztwór benzenowy, wymywa dwa razy, stosując każdorazowo 100 ml wody oraz odparowuje. Pozostałość oddestylowuje się w wysokiej próżni oraz absorbuje frakcję przechodzącą w temperaturze 183—186°/0,005 mm.

Destylat przekrystalizowuje się z acetonu, a otrzy-

many czysty 7-chloro-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno-[2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 142—144°. Cytrynian: temperatura topnienia 179—181° (rozkład).

Przykład III. 7-bromo-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

a) kwas S-(2-tienylo)-4-bromo-tiosalicylowy.

Mieszaninę złożoną z 154,3 g soli potasowej 2-merkaptotiofenu, 318,1 g soli sodowej kwasu 2,4 dwubromobenzoowego, 20,0 g jodku potasu i 10 g brązu miedziowego ogrzewa się do wrzenia z 1600 ml eteru monometylowego glikolu dwuetylenowego podczas mieszania w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną przy temperaturze łaźni 220°. Następnie zagęszcza się mieszaninę reakcyjną w próżni przy temperaturze łaźni 150°. Pozostałość zadaje się na ciepło 1600 ml wody, sączy i zakwasza wobec czerwieni kongo za pomocą 100 ml stężonego kwasu solnego. Wytrąconą substancję sączy się na pompie próżniowej, suszy i krystalizuje kolejno z bezwodnika kwasu octowego, chlorobenzenu i metyloizobutyloketonu. Analitycznie czysty kwas S-(2-tienylo)-4-bromotio-salicylowy wykazuje temperaturę topnienia 238—240°.

b) 7-bromo-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Mieszaninę złożoną z 113,5 g kwasu S-(2-tienylo-4-bromo-tiosalicylowego i 245 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się mieszając w temperaturze 110° w ciągu 2 godzin. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną do 700 g lodu, odsąca pozostałość pofiltracyjną, miesza ¼ godziny, wylugowuje z 170 ml 10% roztworu wodorotlenku sodu i 2800 ml wody, ponownie sączy i dobrze przemywa wodą. Po wysuszeniu krystalizuje się z ksyleny, a następnie dwukrotnie z chlorku etylenu. Analitycznie czysty 7-bromo-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 217—220°.

c) 7-bromo-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

W dobrze wysuszonym naczyniu zalewa się 2,58 g wiórków magnezowych częścią z ogólnej ilości 60 ml czterohydrofuranu i zadaje kryształkiem jodu i kilku kroplami bromku etylenu. Następnie wkrapla się przy temperaturze łaźni 65°, 14,15 g 1-metylo-4-chloro-piperydyny rozpuszczonej w pozostałej ilości czterohydrofuranu, w taki sposób aby podtrzymać reakcję. Całość miesza się w dalszym ciągu przy temperaturze łaźni 100°, chłodzi mieszaninę reakcyjną do temperatury 40°, dodaje porcjami w ciągu 1½ godziny 21,0 g 7-bromo-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu i utrzymuje w ciągu 1 godziny w temperaturze łaźni 65° w celu zakończenia reakcji. Po ochłodzeniu rozkłada się związek magnezoorganiczny wprowadzając go do mieszaniny złożonej z 20 g chlorku amonu, 100 ml wody i 100 g lodu. Wydzieloną substancję krystaliczną odsąca się i suszy. Po dwukrotnej krystalizacji z dwudziestokrotnej ilości absolutnego etanolu otrzymuje się czysty 7-bromo-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran o temperaturze topnienia 203—205°.

d) 7-bromo-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

19,97 g 7-bromo-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran ogrzewa się do

wrzenia z 21,4 ml bezwodnika octowego i 2,2 bezwodnego octanu sodu w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną przy temperaturze łaźni 170°. Większą część bezwodnika octowego oddestylowuje się w próżni, pozostałość z destylacji rozpuszcza w 100 ml chloroformu i wprowadza do mieszaniny 30 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodowego i 110 g lodu. Po oddzieleniu warstwy chloroformowej przemywa się ją wodą w ilości łącznej 60 ml, suszy nad węglanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość po odparowaniu przekrystalizowuje się dwukrotnie przy użyciu węgla aktywowanego z 20-krotnej ilości acetonu. Tak otrzymany czysty 7-bromo-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 143—145°.

Przykład IV. 7-metoksy-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

a) kwas S-(2-tienylo)-4-metoksy-tiosalicylowy.

Reakcję kondensacji prowadzi się jak w przykładzie I pod a) stosuje się przy tym następujące ilości: 190 g soli potasowej 2-merkaptotiofenu, 332 g soli potasowej kwasu 2-bromo-4-metoksybenzoowego, 25 g jodku potasu, 125 g brązu miedziowego i 1200 ml eteru monoetylowego glikolu dwuetyleno. Otrzymaną substancję oczyszcza się przez dwukrotną krystalizację z etanolu. Analitycznie czysty kwas S-(2-tienylo)-4-metoksy-tiosalicylowy topnieje w temperaturze 238—240°.

b) 7-metoksy-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Mieszaninę składającą się z 203,5 g kwasu S-(2-tienylo)-4-metoksy-tiosalicylowego i 2200 g kwasu polifosforowego ogrzewa się mieszając w ciągu 5¼ godziny przy temperaturze łaźni 110°. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną na mieszaninę 5700 g lodu i 5700 ml wody, odsąca i pozostałość pofiltracyjną miesza się w ciągu 15 minut z roztworem ze 100 g węglanu sodu i 5000 ml wody, ponownie sączy i osad przemywa wodą. Po wysuszeniu poddaje się otrzymany produkt dwukrotnej krystalizacji z etylometyloketonu. Analitycznie czysty 7-metoksy-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 148—150°.

c) 7-metoksy-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Reakcję prowadzi się jak w przykładzie 1 pod c) stosując 4,41 g wiórków magnezowych, 110 ml czterohydrofuranu, 24,2 g 1-metylo-4-chloro-piperydyny i 30,0 g 7-metoksy-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu. Surowy związek hydroksylowy przekrystalizowuje się dwukrotnie z 12-krotnej ilości estru kwasu octowego. Analitycznie czysty 7-metoksy-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 177—179°.

d) 7-metoksy-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Odszczerpienie wody prowadzi się jak w przykładzie I pod d) przy czym stosuje się 33,8 g 7-metoksy-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu, 41,3 ml bezwodnika octowego i 3,7 g bezwodnego octanu sodu. Traktowaną chloroformem pozostałość po odparowaniu krystalizuje się dwukrotnie z czterokrotnej ilości acetonu z dodatkiem węgla odbarwiającego. Analitycznie czysty 7-metoksy-4-(metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 135—137°.

Przykład V. 7-metylomerkapto-4-(1-metylo-piperydylieno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

a) kwas 2-bromo-4-metylomerkapto-benzoesowy.

Otrzymany przez dwuazowanie kwasu 2-bromo-4-aminobenzoesowego w roztworze kwasu siarkowego związek dwuazowy poddaje się reakcji z równocząsteczkową ilością etyloksantogenianu potasu. Po zadaniu produktu reakcji ługiem sodowym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia i następnie zakwasza kwasem solnym do kwaśnej reakcji wobec czerwieni kongo, przy czym wydziela się surowy kwas 2-bromo-4-merkaptobenzoesowy. Temperatura topnienia czystego kwasu 2-bromo-4-merkaptobenzoesowego wynosi 182—184° (z 40% etanolu).

Metylowanie prowadzi się w wodnym roztworze za pomocą siarczanu dwumetylowego, przy czym do roztworu oprócz ługu sodowego dodaje się siarczek sodowy w celu rozszczepienia ewentualnie utworzonego dwusiarczku. Otrzymany kwas 2-bromo-4-metylomerkaptobenzoesowy wykazuje po dwukrotnej krystalizacji z 50%-owego etanolu temperaturę topnienia 181—183°.

b) kwas S-2(2-tienylo)-4-metylomerkaptotiosalicylowy.

Reakcję kondensacji prowadzi się jak w przykładzie I pod a) stosując następujące ilości składników: 153,5 g soli potasowej, 2-merkaptotiofenu, 286 g soli potasowej kwasu 2-bromo-4-metylomerkaptobenzoesowego, 20 g jodku potasu, 10 g brązu miedziowego i 1400 ml eteru monometylowego glikolu dwuetylenowego. Surowy produkt oczyszcza się przez dwukrotną krystalizację z kwasu octowego lodowatego. Analitycznie czysty kwas S-(2-tienylo)-4-metylomerkaptotiosalicylowy wykazuje temperaturę topnienia 201—203°.

c) 7-metylomerkapto-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Zamknięcie pierścienia przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie II pod b), przy czym stosuje się: 79 g kwasu S-(2-tienylo)-4-metylomerkaptotiosalicylowego i 825 g kwasu polifosforowego. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się dwukrotnie z wrzącego chlorku etylenu. Analitycznie czysty 7-metylomerkapto-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran wykazuje temperaturę topnienia 155—157°.

d) 7-metylo-merkapto-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Reakcję prowadzi się jak podano w przykładzie I pod c), stosując 3,44 g wiórków magnezowych, 100 ml czterohydrofuranu, 18,9 g 1-metylo-4-chloropiperydiny i 25,0 g 7-metylo-merkapto-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran. W celu oczyszczenia surowego związku hydroksylowego, poddaje się go dwukrotnej krystalizacji każdorazowo z sześciokrotnej ilości acetonu. Analitycznie czysty 7-metylo-merkapt-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran topnieje w temperaturze 154—156°.

e) 7-merkapt-4-(1-metylo-piperydylieno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran.

Odszczepienie wody prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I pod d), przy czym stosuje się 18,26 g 7-metylo-merkapt-4-hydroksy-4-(1-metylo-

piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu, 21,3 ml bezwodnika octowego i 2,0 bezwodnika octanu sodowego. Po oddestylowaniu bezwodnika i traktowaniu chloroformem 8,3 g pozostałości po odparowaniu chloroformu i 2,93 kwasu maleinowego rozpuszcza się w 40 ml absolutnego etanolu przez ogrzewanie do wrzenia i pozostawia do krystalizacji. Otrzymaną sól poddaje się z dodatkiem węgla odbarwiającego dwukrotnej krystalizacji, każdorazowo z 40 ml absolutnego etanolu. Czysty maleinian 7-metylo-merkapt-4-(1-metylo-piperydylieno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiranu topnieje w temperaturze 157—159°.

Zastrzeżenia patentowe

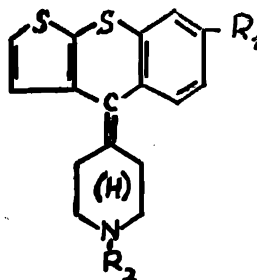
1. Sposób wytwarzania pochodnych tieno-benzotiapiranu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza chlorowiec, grupę alkoksylową lub grupę alkilomerkapto o 1—4 atomach węgla, a R₂ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się odszczepianiu wody za pomocą bezwodnika kwasu octowego lub tlenochlorku fosforu i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się związek o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, otrzymany przez reakcję związku o wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie z związkiem Grignarda 1-alkilo-4-chlorowcopiperydiny, przy czym chlorowcem jest chlor, brom albo jod i hydrolizę otrzymanego produktu reakcji, oraz ewentualne przeprowadzenie w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-chloro-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran poddaje się odszczepianiu wody i otrzymany 7-chloro-4-(1-metylo-piperydylieno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 7-chloro-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran wprowadza się w reakcję ze związkiem magnezu 1-metylo-4-chloropiperydiny, produkt reakcji poddaje się hydrolizie i otrzymany 7-chloro-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-bromo-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran poddaje się odszczepianiu wody i otrzymany 7-bromo-4-(1-metylo-piperydylieno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 7-bromo-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran wprowadza się w reakcję ze związkiem magne-

zowym 1-metylo-4-chloropiperydyny, produkt reakcji poddaje się hydrolizie i otrzymany 7-bromo-4-hydroksy-4-(1-metylo - piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

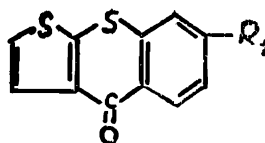
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-metoksy-4-hydroksy-4-(1-metylo - piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran poddaje się od-szczepieniu wody i otrzymany 7-metoksy-4-(1-metylo-piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] ben-zotiapiran ewentualnie przeprowadza w sól ad-dycyjną z kwasem.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-metoksy-4-keto-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran wprowadza się w reakcję ze związkiem magne-zowym 1-metylo-4-chloro-piperydyny, produkt reakcji poddaje się hydrolizie i otrzymany 7-metoksy-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-

-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

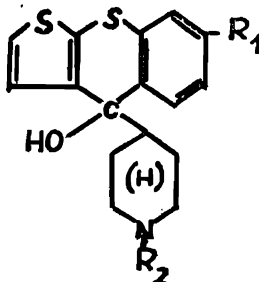
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-metylo-merkpto-4-hydroksy-4- (1-metylo-pi-perydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran pod-daje się odszczepieniu wody i otrzymany 7-me-tylo-merkpto-4- (1-metylo - piperydylideno-4)-tieno [2,3-b] [1] benzotiapiran, ewentualnie prze-prowadza w sól addycyjną z kwasem.
10. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 7-metylo-merkpto-4-keto-tieno [2,3-b] [1] ben-zotiapiran wprowadza się w reakcję ze związ-kiem magnezowym 1-metylo-4-chloropiperydy-ny, produkt reakcji poddaje się hydrolizie i otrzymany 7-metylo-merkpto-4-hydroksy-4-(1-metylo-piperydylo-4)-tieno [2,3-b] [1] benzo-tiapiran ewentualnie przeprowadza w sól addy-cyjną z kwasem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3