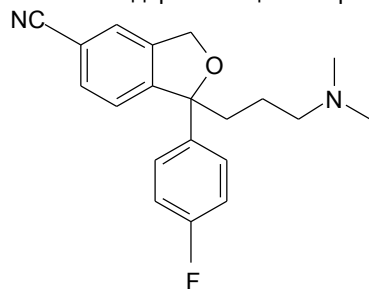


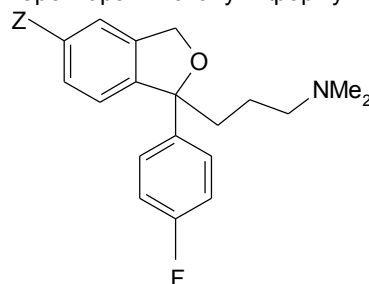
1. Спосіб одержання циталопраму:



, формула I

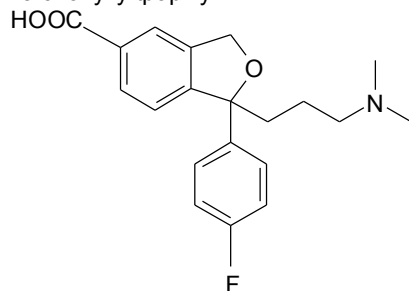
який включає:

перетворення сполуки формули VIII:



, формула VIII

де Z являє собою галоген,
на сполуку формули IV:



, формула IV

з наступним перетворенням сполуки формули IV на циталопрам.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що:

i) сполуку формули IV піддають реакції з дегідратуючим агентом і сульфонамідом формули H_2N-SO_2-R , де R являє собою:

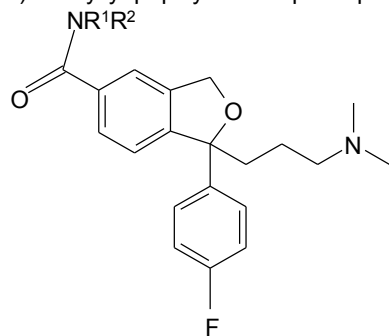
а) необов'язково заміщену NH_2 -групу або C_{1-6} -алкоксигрупу;

б) арилокси- або гетероарилоксигрупу, необов'язково заміщену галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ді- C_{1-4} -алкіламіногрупою, або

в) арил або гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ді- C_{1-4} -алкіламіногрупою;

або

ii) сполуку формули IV перетворюють на відповідний амід формули V:



, формула V

де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою водень, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка включає арил і гетероарил, гідрокси-, C_{1-6} -алкокси-, арилокси-, арил- C_{1-6} -алкоксигрупу, або тризаміщений силіл, де замісники незалежно один від одного являють собою C_{1-6} -алкіл, арил, гетероарил або арил- C_{1-6} -алкіл, з наступною взаємодією амідів формули V з дегідратуючим агентом, у результаті чого одержують циталопрам у вигляді основи або його фармацевтично прийнятної солі.

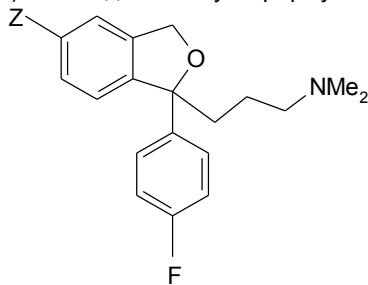
3. Спосіб за п. 2, де сполуку формули IV піддають реакції з $SOCl_2$ і сульфамідом.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у сульфолані.

5. Спосіб за п. 2, де сполуку формули IV піддають реакції з $POCl_3$ і трет-бутиламіном.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули IV одержують:

i) взаємодією сполуки формули VIII:



, формула VIII

де Z являє собою галоген,

з магній - або літійорганічною сполукою, наприклад з $n\text{-BuLi}$, або з металоорганічним комплексом, що складається з Mg і/або Mn, і/або Li й алкільних або арильних груп, з одержанням першої проміжної сполуки;

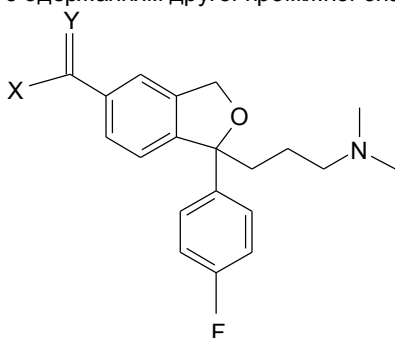
ii) наступною взаємодією зазначеної першої проміжної сполуки з CO_2 , CS_2 або зі сполукою формули IX:



, формула IX

де A та X незалежно один від одного є вибраними з галогеніду, CN, OR^5 або SR^6 , де R^5 і R^6 незалежно один від одного є вибраними з C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C_{1-6} -алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ді- C_{1-4} -алкіламіногрупою, NR^7R^8 , де R^7 і R^8 незалежно один від одного є вибраними з водню, C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C_{1-6} -алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ді- C_{1-4} -алкіламіногрупою; Y являє собою O, S або NR^9 , де R^9 є вибраним з водню, C_{1-6} -алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C_{1-6} -алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C_{1-4} -алкілом, ціано-, гідрокси-, C_{1-4} -алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C_{1-4} -алкіламіно- або ді- C_{1-4} -алкіламіногрупою;

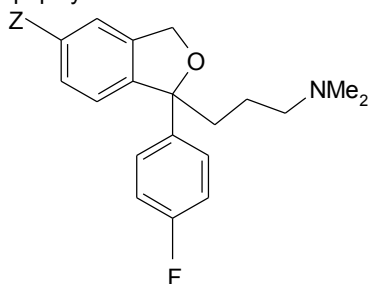
з одержанням другої проміжної сполуки формули VII:



, формула VII

iii) і наступною взаємодією зазначеної другої проміжної сполуки з водою, гідроксидом, таким як NaOH, або водним розчином кислоти.

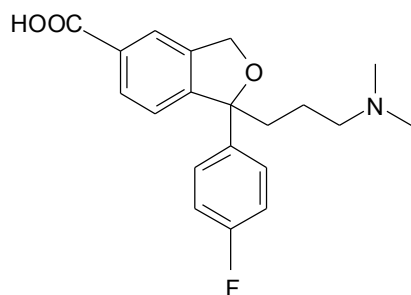
7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули IV одержують шляхом сполучення сполуки формули VIII:



, формула VIII

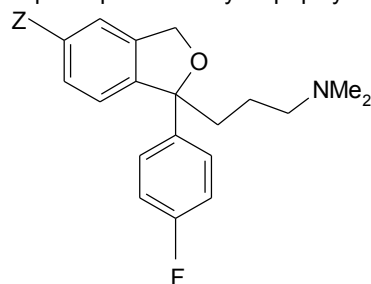
де Z являє собою Br або I, з необов'язково заміщеною вінільною або ацетиленою групою в присутності металевого каталізатора, такого як каталізатор на основі нікелю або паладію, з наступним окиснюванням вінільної або ацетиленої групи до карбоксильної групи з утворенням у результаті сполуки формули IV.

8. Спосіб одержання сполуки формули IV:



, формула IV

який включає:
перетворення сполуки формули VIII:

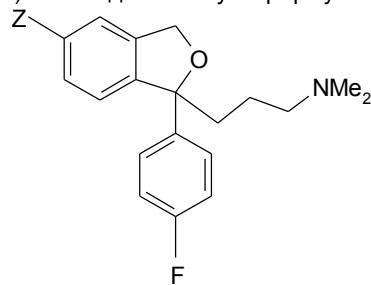


, формула VIII

де Z являє собою галоген, на сполуку формули IV.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що сполуку формули IV одержують:

i) взаємодією сполуки формули VIII:



, формула VIII

де Z являє собою галоген,

з магній - або літійорганічною сполукою, наприклад з n-BuLi, або з металоорганічним комплексом, що складається з Mg і/або Mn, і/або Li й алкільних або арильних груп, з одержанням першої проміжної сполуки;

ii) наступною взаємодією зазначеної першої проміжної сполуки з CO₂, CS₂ або зі сполукою формули IX:



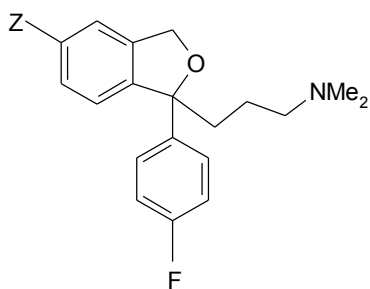
, формула IX

де A і X незалежно один від одного є вибраними з галогеніду, CN, OR⁵ або SR⁶, де R⁵ і R⁶ незалежно один від одного є вибраними з C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою, NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно один від одного є вибраними з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою; Y являє собою O, S або NR⁹, де R⁹ є вибраним з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою;

з одержанням другої проміжної сполуки формули VII;

iii) і наступною взаємодією зазначеної другої проміжної сполуки з водою, гідроксидом, таким як NaOH, або водним розчином кислоти.

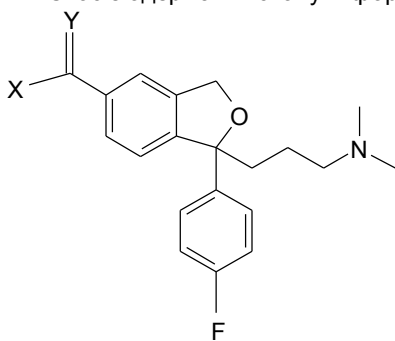
10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що сполуку формули IV одержують сполученням сполуки формули VIII:



, формула VIII

де Z являє собою Br або I, з необов'язково заміщеною винільною або ацетиленовою групою в присутності металевого каталізатора, такого як каталізатор на основі нікелю або паладію, з наступним окиснюванням винільної або ацетиленової групи до карбоксильної групи з утворенням у результаті сполуки формули IV.

11. Спосіб одержання сполуки формули VII:



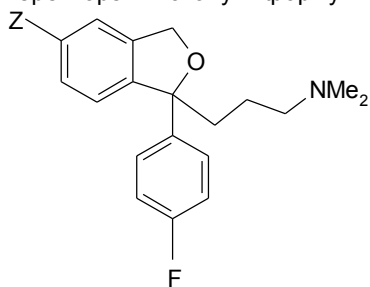
, формула VII

де X є вибраним з галогеніду, CN, OR⁵ або SR⁶, де R⁵ і R⁶ незалежно один від одного є вибраними з C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою, NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно один від одного є вибраними з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою;

Y являє собою O, S або NR⁹, де R⁹ є вибраним з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою;

який включає:

перетворення сполуки формули VIII

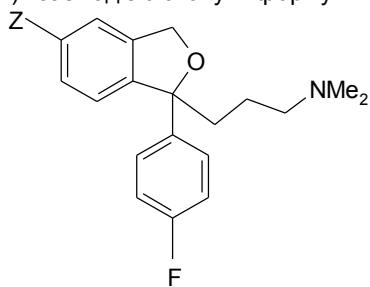


, формула VIII

де Z являє собою галоген, на сполуку формули VII.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що сполуку формули VII одержують:

i) взаємодією сполуки формули VIII:

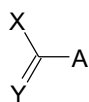


, формула VIII

де Z являє собою галоген,

з магній - або літійорганічною сполукою, наприклад з n-BuLi, або з металоорганічним комплексом, що складається з Mg і/або Mn, і/або Li й алкільних або арильних груп, з одержанням першої проміжної сполуки;

ii) наступною взаємодією зазначеної першої проміжної сполуки з CO₂, CS₂ або зі сполукою формули IX:



, формула IX

де А та X незалежно один від одного є вибраними з галогеніду, CN, OR⁵ або SR⁶, де R⁵ і R⁶ незалежно один від одного є вибраними з C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою, NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно один від одного є вибраними з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою; Y являє собою O, S або NR⁹, де R⁹ є вибраним з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу або бензилу, і кожна з цих C₁₋₆-алкільної, арильної, гетероарильної або бензильної груп є незаміщеною або заміщеною галогеном, C₁₋₄-алкілом, ціано-, гідрокси-, C₁₋₄-алкоксигрупою, трифторметилом, нітро-, аміно-, C₁₋₄-алкіламіно- або ді-C₁₋₄-алкіламіногрупою;
з одержанням сполуки формули VII.