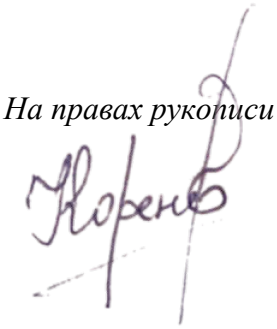
На правах рукописи



Коренев Георгий

Разработка рациональных стратегий синтеза рисдиплама на основе производных 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Федеральная территория «Сириус» –
2026

Работа была выполнена в Научном центре трансляционной медицины Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Научный руководитель: **Иванов Роман Алексеевич,** PhD,
«Научно-технологический университет «Сириус»

Защита состоится «30» ноября 2026 г. в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета НТУ.1.4.3.21 в АНОО ВО «Университет «Сириус» по адресу: 354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр., д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АНОО ВО «Университет Сириус» https://siriusuniversity.ru/sveden/science/obyavleniya-o-zashchitakh

Автореферат разослан «__» октября 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н. Халымбаджа И.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На протяжении длительного времени спинальная мышечная атрофия (СМА) рассматривалась как неизлечимое заболевание и являлась одной из ведущих генетических причин младенческой смертности. Появление в период с 2015–2020 гг. трёх препаратов различной природы и механизма действия, направленных на таргетную терапию СМА, радикально изменило прогноз выживаемости и качества жизни пациентов, одновременно обострив вопрос доступности подобных высокотехнологичных лекарственных средств для национальных систем здравоохранения.

В данном ряду препаратов особый практический интерес представляет рисдиплам – первый низкомолекулярный, пероральный модификатор сплайсинга гена *SMN2*. Препарат сочетает в себе клинически подтвержденную эффективность при различных фенотипах СМА и возможность длительного амбулаторного применения во всех возрастных группах. Кроме этого, для рисдиплама характерна сравнительно более низкая стоимость по отношению к альтернативным видам терапии и существенно более высокая технологическая реализуемость локализации производства по сравнению с антисмысловыми олигонуклеотидами и генотерапевтическими препаратами.

Тем не менее, лекарственные средства для терапии орфанных заболеваний по-прежнему характеризуются исключительно высокой стоимостью, а их цена и ограниченная доступность становятся серьёзным барьером не только для отдельных пациентов, но и для национальных систем здравоохранения в целом. Для Российской Федерации данная проблема приобретает дополнительное стратегическое значение в контексте задач обретения лекарственной независимости и развития полного производственного цикла, включая получение активных фармацевтических субстанций.

В этой связи принципиально важно отметить, что все известные на сегодняшний день подходы к синтезу рисдиплама в той или иной степени сохраняют зависимость от каскадов реакций, требующих использования дорогостоящих и трудно регенерируемых комплексов палладия. В свою очередь, необходимость жёсткого контроля технологически чувствительных стадий и образование значительных объёмов производственных отходов усложняют масштабирование процесса и повышают себестоимость субстанции, ограничивая привлекательность существующих маршрутов синтеза.

Таким образом, разработка оригинальной и эффективной схемы синтеза рисдиплама и ключевых интермедиатов его получения на основе доступного сырья является чрезвычайно перспективной и актуальной задачей как с точки зрения

обеспечения лекарственной независимости страны, так и с точки зрения развития рациональных путей синтеза малых молекул.

Степень разработанности темы. Ключевые синтетические решения, определившие современное развитие подходов к получению рисдиплама, были сформулированы в работах компании-оригинатора – *F. Hoffmann-La Roche Ltd.* Первоначальные подходы были ориентированы прежде всего на быстрое получение молекулы-лидера и обеспечение ранних этапов клинической разработки. В основу данных подходов были положены Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания, главным образом по типу реакции Сузуки, использовавшиеся для построения ключевых гетероциклических фрагментов молекулы. Вместе с тем, ранние варианты синтеза характеризовались рядом существенных ограничений, включая неудовлетворительную региоселективность отдельных превращений и жёсткие условия их проведения. Последующая необходимость многократных операций хроматографической очистки искомых продуктов заметно осложняла технологическую адаптацию этих схем.

В последнее десятилетие были предложены как усовершенствованные самим разработчиком варианты синтетических маршрутов, так и отдельные технологические решения, направленные на повышение выхода, варьирование химической природы защитных групп и совершенствование методологий контроля состава и природы примесей.

В результате, к настоящему времени сформировался значительный объём научных данных, свидетельствующий о существенной степени разработки тематики. Вместе с тем, основное продвижение в области синтеза рисдиплама по-прежнему связано преимущественно с оптимизацией исходных схем, разработанных компанией-оригинатором. Альтернативные опубликованные решения, как правило, носили более частный характер и не привели к разработке оригинальной стратегии синтеза. Несмотря на то, что в совокупности полученные результаты позволили устранить часть ранее существовавших ограничений и обеспечить промышленную реализуемость процесса синтеза рисдиплама, они не сняли всех принципиально важных синтетических и технологических затруднений. По этой причине разработка оригинальных и эффективных подходов к синтезу субстанции рисдиплама и ее ключевых интермедиатов по-прежнему остаётся актуальной научно-практической задачей.

Целью настоящего диссертационного исследования является разработка оригинальных, эффективных и масштабируемых подходов к получению рисдиплама и ключевых интермедиатов его синтеза, не предусматривающих использования комплексов палладия и обеспечивающих получение активной фармацевтической субстанции (АФС), соответствующей требованиям фармакопеи ЕАЭС.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести ретросинтетический анализ и сравнительную оценку схем получения молекулы рисдиплама с целью выявления новых ключевых интермедиатов и рациональных путей сборки целевой молекулы;
2. Разработать оригинальные подходы к получению ключевых структурных интермедиатов синтеза рисдиплама: полизамещённых пиридазинов, имидазо[1,2-*b*]пиридазинов и пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов на основе доступного сырья, без использования комплексов палладия и хроматографических методов очистки;
3. Экспериментально подтвердить эффективность предложенных синтетических решений и выполнить сравнительную оценку влияния условий проведения ключевых этапов синтеза на выход и чистоту искомых продуктов;
4. Исследовать и оптимизировать условия проведения финальных этапов получения рисдиплама с целью обеспечения их воспроизводимости;
5. Предложить алгоритм выделения и очистки активной фармацевтической субстанции целевой полиморфной формы, соответствующей требованиям фармакопеи ЕАЭС и установленным критериям приемлемости по содержанию родственных органических примесей, неорганических примесей и остаточных органических растворителей.

Научная новизна. Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате проведённых исследований были разработаны новые синтетические подходы к построению функциональных производных пиридазина и конденсированных имидазо[1,2-*b*]пиридазиновых систем, представляющих значительный интерес в качестве структурных блоков для направленного синтеза фармакологически активных соединений. Предложенная стратегия основана на последовательном построении молекул названных гетероциклических синтонов из простых и легкодоступных исходных соединений без использования хроматографических методов очистки. В рамках реализации данного подхода был впервые предложен и осуществлён простой и эффективный синтез 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты, а на её основе – бутилового эфира 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты – нового ключевого структурного блока, который может быть использован в качестве общего предшественника для реализации двух принципиально различных стратегий синтеза рисдиплама.

Синтетической новинкой разработанного подхода стала ранее не описанная последовательность превращений, предусматривающая на начальном этапе формирование пиридазинового ядра путем гетероциклизации гидразина с

моноэфиром 2-метил-4-оксопент-2-ендиовой кислоты. Последний получается, в свою очередь, кротоновой конденсацией метилпирувата – исключительно дешёвого продукта крупнотоннажной химии. Последующее формирование конденсированной имидазо[1,2-*b*]пиридазиновой системы в пять стадий обеспечивает эффективный доступ к широкой выборке функциональных производных соответствующих азагетероциклов. При этом отсутствует необходимость использования реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания, в том числе и модифицированного сочетания по Негиши, описанного компанией-оригинатором для получения родственного структурного блока. С учётом широкой области применения указанных структурных блоков во фрагментах лекарственных средств, а также возможностей их дальнейшей функционализации, разработанные подходы представляют значительный научно-практический интерес. В частности, они обеспечивают удобное получение искомых соединений без необходимости промежуточной хроматографической очистки, а также характеризуются технологической простотой и могут быть легко масштабированы.

На основе полученного имидазо[1,2-*b*]пиридазинового фрагмента была реализована модифицированная стратегия синтеза рисдиплама с использованием производных кислоты Мельдрума, в рамках которой впервые в полной мере устранён ряд известных технологических ограничений. Этого удалось достичь, в первую очередь, за счёт кристаллизации на поздних стадиях синтеза двух полупродуктов (ранее не описанных в чистом виде), обеспечивающих робастность процесса и возможность жесткого контроля состава и содержания примесей органической и неорганической природы.

Также, впервые разработана совершенно новая альтернативная стратегия получения известного ключевого интермедиата в синтезе рисдиплама – 7-фтор-2-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она, основанная на медь-катализируемой гетероциклизации соответствующего 3-аминоакрилата с 2,5-дигалогензамещённым пиридином. Проведённое исследование условий протекания ключевого превращения и предложенный механизм гетероциклизации создают теоретическую основу для использования разработанного подхода в синтезе широкого спектра родственных соединений. Последние представляют интерес для поиска новых лекарственных веществ, благодаря наличию привилегированных, с позиций медицинской химии, структурных фрагментов. Настоящее исследование также открывает возможность получения описанных выше гетероциклических систем без использования реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания, которые на протяжении десятилетий оставались основным способом получения соединений данного хемотипа.

Наконец, показано, что разработанные синтетические подходы обеспечивают возможность построения молекулы рисдиплама в сопоставимое с известными маршрутами число стадий и с конкурентоспособными суммарными выходами при сохранении ключевых показателей качества активной фармацевтической субстанции. В частности, впервые показано, что кратковременная обработка активной фармацевтической субстанции рисдиплама водой после формирования целевой полиморфной формы не приводит к изменению последней и позволяет эффективно решить проблему повышенного содержания остаточного этанола и неорганических примесей. В настоящее время разработанные подходы к синтезу рисдиплама переносятся на производственную площадку группы компаний «Р-Фарм» с целью локализации производства субстанции в Российской Федерации.

Методология и методы исследования. В настоящей работе использованы классические методы органического синтеза, основанные на ретросинтетическом анализе целевой молекулы и включающие разработку, подбор условий и масштабирование отдельных стадий синтеза с опорой на литературные данные, опубликованные в рецензируемых профильных изданиях. Выделение и очистку продуктов осуществляли методами экстракции, осаждения, перекристаллизации и перегонки. Аналитические образцы целевых соединений в пилотных экспериментах были выделены и очищены с использованием колоночной хроматографии. Структуру полученных соединений устанавливали с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, в том числе: спектроскопии ЯМР с применением двумерных гетероядерных экспериментов, а также масс-спектрометрии, включая масс-спектрометрию высокого разрешения. Чистоту полученных соединений и соответствие необходимой полиморфной форме определяли методами ВЭЖХ с УФ-детектированием и порошковой рентгеновской дифракции, соответственно. Все кристаллические образцы были охарактеризованы измерением температуры плавления.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном выполнении основных этапов диссертационного исследования. Автором проведены поиск, анализ и систематизация научной информации по тематике работы с последующей подготовкой аналитического обзора литературы. Осуществлены постановка задач исследования, планирование и проведение химических экспериментов, синтез, выделение и очистка целевого и промежуточных соединений, а также подготовка образцов для их последующего физико-химического анализа. Автор принимал непосредственное участие в установлении структуры и подтверждении чистоты полученных соединений, включая интерпретацию спектров ЯМР, масс-спектрометрических данных и данных порошковой рентгеновской дифракции. Существенный вклад автора также заключается в обработке и обобщении

полученных результатов, формулировании выводов, подготовке материалов к публикации и представлении основных результатов исследования. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертации вклад автора является определяющим.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новый исходный структурный фрагмент для синтеза рисдиплама на основе 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты синтезируется из доступного продукта крупнотоннажной химии – метилпирувата, за счет кротоновой конденсации последнего с последующей гетероциклизацией образующегося продукта гидразином;
2. Последовательность превращений 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты, включающая каскад стадий этерификации, дезоксихлорирования, азидирования, восстановления и гетероциклизации, обеспечивает получение алкиловых эфиров 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты – ключевых интермедиатов и общих предшественников для двух принципиально различных схем получения рисдиплама. Разработанная последовательность реализуется без использования реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами палладия, не требует разделения смесей региоизомеров и хроматографической очистки полупродуктов синтеза;
3. Модифицированный вариант синтеза рисдиплама на основе продукта ацилирования кислоты Мельдрума 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбонилхлоридом, включающий, в частности, стадию дезоксихлорирования с использованием трифосгена и выделение кристаллических полупродуктов в контрольных точках процесса, позволяет устранить ключевые технологические ограничения оригинального маршрута и приводит к воспроизводимому способу получения АФС, соответствующей требованиям фармакопеи ЕАЭС;
4. Медь-катализируемая гетероциклизация 3-амино-3-(2,8-диметилимидазо-[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)акрилата с 2,5-дигалогензамещённым пиридином в присутствии 1,10-фенантролина создаёт синтетическую альтернативу описанному ранее получению 7-фтор-2-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она – предпоследнего интермедиата в синтезе рисдиплама;
5. Экстракция остаточных органических растворителей и неорганических примесей водой из уже сформированных кристаллов активной фармацевтической субстанции рисдиплама не приводит к изменению целевой полиморфной формы и обеспечивает соответствие требованиям фармакопеи ЕАЭС.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Настоящая диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. «Органическая химия» в части следующих пунктов: выделение и очистка новых соединений (п. 1), развитие рациональных путей синтеза сложных молекул (п. 3), а также выявление закономерностей типа «структура – свойство» (п.7). Представленные в работе результаты, связанные с разработкой новых подходов к получению рисдиплама и ключевых интермедиатов его синтеза, исследованием условий протекания ключевых химических превращений, а также выделением, очисткой, установлением и подтверждением структуры полученных соединений, полностью соответствуют области исследований указанной научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, взаимной согласованностью экспериментальных данных, а также воспроизводимостью разработанных синтетических методик. Строение и чистота соединений, рассматриваемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, в том числе с привлечением двумерных корреляционных экспериментов (HSQC, HMBC), масс-спектрометрии, включая масс-спектрометрию высокого разрешения, а для характеристики полиморфной формы активной фармацевтической субстанции – данными порошковой рентгеновской дифракции. Для оценки чистоты целевой субстанции использовали метод ВЭЖХ с УФ-детектированием, при этом количественную оценку содержания основного вещества и уровня родственных примесей проводили методом нормализации.

В диссертацию включены научные результаты, полученные соискателем при выполнении исследований в рамках реализации гранта Российского научного фонда № 23-90-04000 «Проведение пилотных проектов НИОКР в рамках стратегических инициатив Президента Российской Федерации в научно-технологической сфере» по теме: «Разработка технологий синтеза субстанций орфанных препаратов на основе малых молекул» 2023-2025 гг., руководитель НИОКР – PhD, председатель Ученого совета, директор Научного центра трансляционной медицины, Р.А. Иванов.

Публикации по теме диссертации. По результатам исследования было опубликовано 3 статьи [1–3] в международных рецензируемых научных изданиях, относящихся к 1 уровню «Белого списка» ВАК РФ и *Q1* по метрике реферативных баз *Scopus* и *Web of Science*. Диссертантом в соавторстве получено 2 патента РФ на изобретение [4, 5].

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из семи разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 138 страницах, содержит 33 рисунка и 4 таблицы. Список литературы включает 136 наименований.

Благодарности.

Автор выражает искреннюю благодарность всем коллегам, чья помощь, участие и поддержка способствовали выполнению настоящей диссертационной работы. Прежде всего, автор глубоко признателен Гутеневу А.А. (старшему инженеру-исследователю Ресурсного центра медицинской химии НТУ «Сириус») за плодотворное сотрудничество в выполнении значительного объёма синтетических исследований и многолетнюю совместную работу. Особые слова благодарности автор выражает к.х.н. Чернышову В.В. (научному сотруднику лаборатории доклинических исследований МФТИ) и д.х.н., к.фарм.н., профессору Навроцкому М.Б. (руководителю группы медицинской химии отдела медицинской и биологической химии ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН) за участие в концептуализации отдельных направлений исследования, плодотворное научное обсуждение полученных результатов и помощь в подготовке и оформлении научных публикаций.

Автор также выражает признательность Цандур А.А. и Пушкину С.В. (старшим инженерам-исследователям направления «Медицинская биотехнология» Научного центра трансляционной медицины и Ресурсного центра медицинской химии НТУ «Сириус») за помощь в проведении аналитических исследований полученной АФС рисдиплама и её ключевых интермедиатов различными хроматографическими методами. Отдельную благодарность автор выражает Головину Е.В. (ведущему инженеру-исследователю Ресурсного центра аналитических методов НТУ «Сириус») за проведение комплекса ЯМР-экспериментов, а также к.ф.-м.н., доценту Кяшкину В.М. (старшему научному сотруднику Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва) за проведение исследований субстанции методом порошковой рентгеновской дифракции.

Особую и искреннюю благодарность автор выражает своему научному руководителю PhD, Иванову Роману Алексеевичу (председателю Учёного совета НТУ «Сириус» и директору Научного центра трансляционной медицины) за наставничество, оказанное доверие, постоянную поддержку и неоценимую помощь в организации и проведении настоящего диссертационного исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты настоящего диссертационного исследования изложены в трех основных частях:

1. Разработка рациональной стратегии синтеза рисдиплама на основе анализа известных подходов и новых ретросинтетических решений; обоснование выбора производных 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты в качестве ключевых интермедиатов и разработка методов их получения;
2. Исследование, разработка и сравнительная оценка двух альтернативных синтетических подходов к построению молекулы рисдиплама на основе выбранного ключевого интермедиата и получение целевой субстанции;
3. Обеспечение фармакопейного качества субстанции рисдиплама посредством получения целевой полиморфной формы и контроля содержания родственных и неорганических примесей, а также остаточных органических растворителей.

1. Разработка рациональной стратегии синтеза рисдиплама. Обоснование выбора ключевых интермедиатов и разработка методов их получения

Среди описанных в литературе подходов к получению рисдиплама наибольший интерес представляет маршрут, основанный на использовании продуктов ацилирования кислоты Мельдрума (Рисунок 1). Несмотря на существенные технологические ограничения данного решения и отказ компании-оригинатора от его дальнейшего развития, заложенная в нём синтетическая логика представляет интерес для разработки альтернативных путей получения рисдиплама.

Для практической реализации «прямого» подхода наиболее подходящим исходным соединением представляется 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновая кислота **2**. Вместе с тем, проведённый ретросинтетический анализ показал, что ее производные могут быть использованы и в альтернативной стратегии построения целевой молекулы. Так, предложенное нами альтернативное ретросинтетическое расчленение центрального гетероциклического ядра соединения **7** по связи C4-N5 (Рисунок 1), приводит к енаминоэфиру **8**, синтез которого возможен, например, за счет прямой циклоконденсации β-кетоэфира **9** с соответствующим производным 2-аминопиридина.

Ключевым интермедиатом для реализации обоих подходов (Рисунок 1) является сложный эфир **10**, из которого в одну стадию гидролиза или конденсации

по Кляйзену можно легко получить соответствующие кислоту **2** или кетоэфир **9,** соответственно**.**

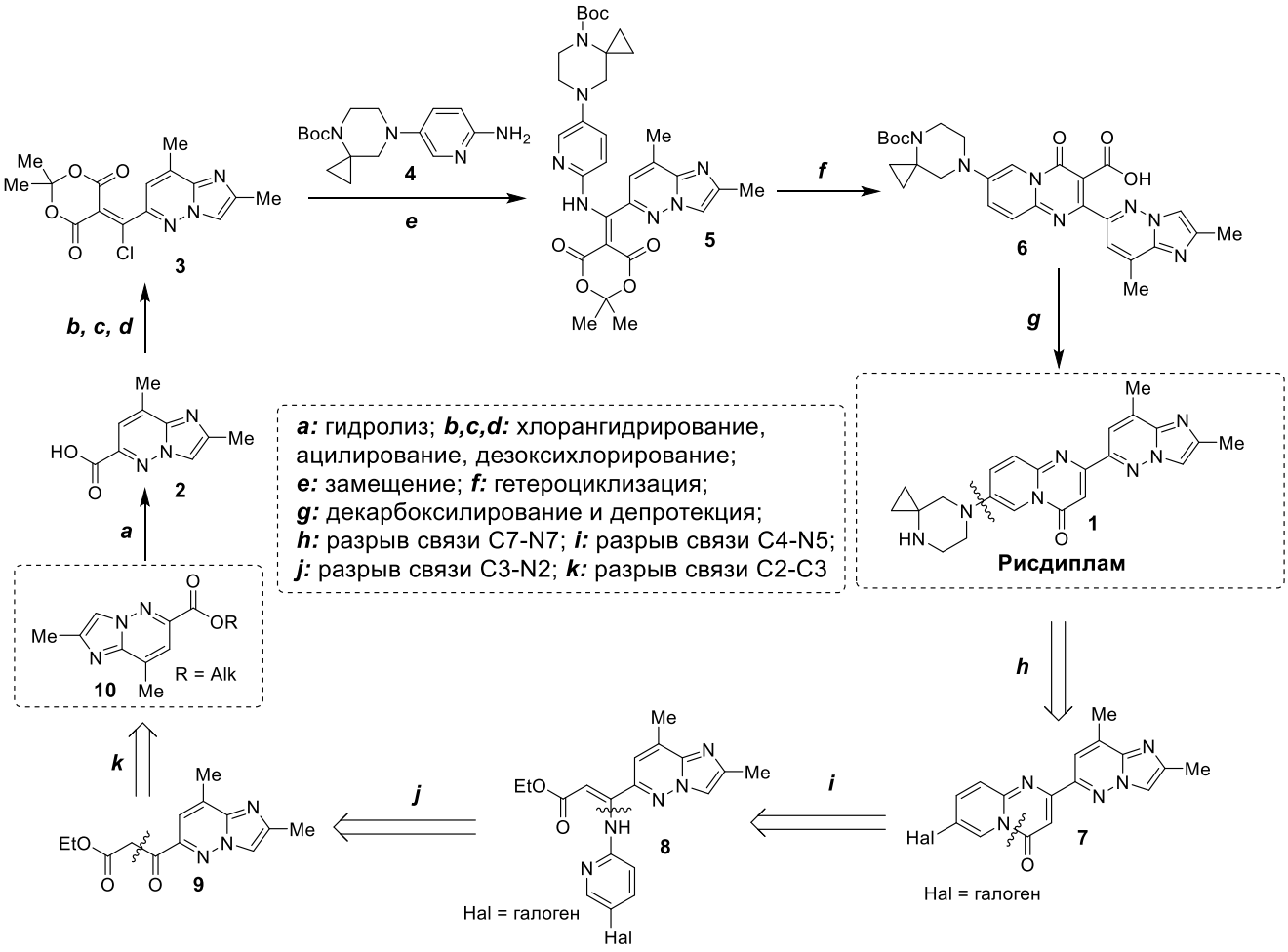


Рисунок 1 – Прямой путь синтеза рисдиплама, основанный на ацилированных производных кислоты Мельдрума и предлагаемый ретросинтетический путь на основе разрыва ключевых связей молекулы (показаны волнистой линией)

Следовательно, именно синтетическая доступность сложного эфира **10** определяет реализуемость всех дальнейших синтетических последовательностей. Поскольку данный эфир и его структурные аналоги ранее не были описаны в открытых источниках и коммерчески недоступны, разработка рационального способа их получения является одной из ключевых задач настоящего исследования.

Разработка и оптимизация синтеза сложных эфиров 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты

Имидазо[1,2-*b*]пиридазиновый фрагмент требуемого строения может быть получен гетероциклизацией соответствующего амина **11** с доступными бром- или хлорацетоном. Дальнейший ретросинтетический анализ амина **11** показал возможность его получения путём дезоксиаминирования соответствующего

6-оксопроизводного пиридазин-3-карбоновой кислоты, что позволило определить кислоту **12** в качестве ключевого предшественника целевого эфира **10** (Рисунок 2).

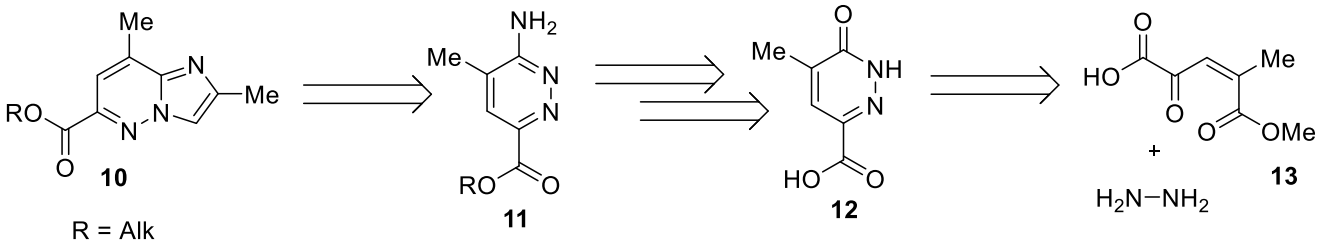


Рисунок 2 – Ретросинтетический анализ получения ключевого эфира **10** через интермедиат **12**

Кислота **12**, в свою очередь, может быть получена гетероциклизацией моноэфира 2-метил-4-оксопент-2-ендиовой кислоты **13** с гидразином. Синтез соединения **13**, представляющего собой продукт кротоновой конденсации метилпирувата, был впервые описан лишь в 2020 г. и к началу настоящей работы не был оптимизирован для наработки целевого продукта.

Экспериментальное исследование показало, что продукт конденсации метилпирувата образуется в виде смеси близких по строению соединений, что существенно затрудняет её непосредственную аналитическую характеризацию. В результате, эффективность процесса оценивали по изолированному выходу гидразиниевой соли **15** после соответствующей гетероциклизации. Известные варианты конденсации метилпирувата **14** (Рисунок 3) обеспечивали лишь 18.0% и 5.6% соли **15,** соответственно, вероятно вследствие преимущественного образования побочного продукта **13.1**, не приводящего к образованию целевого продукта по реакции с гидразином.

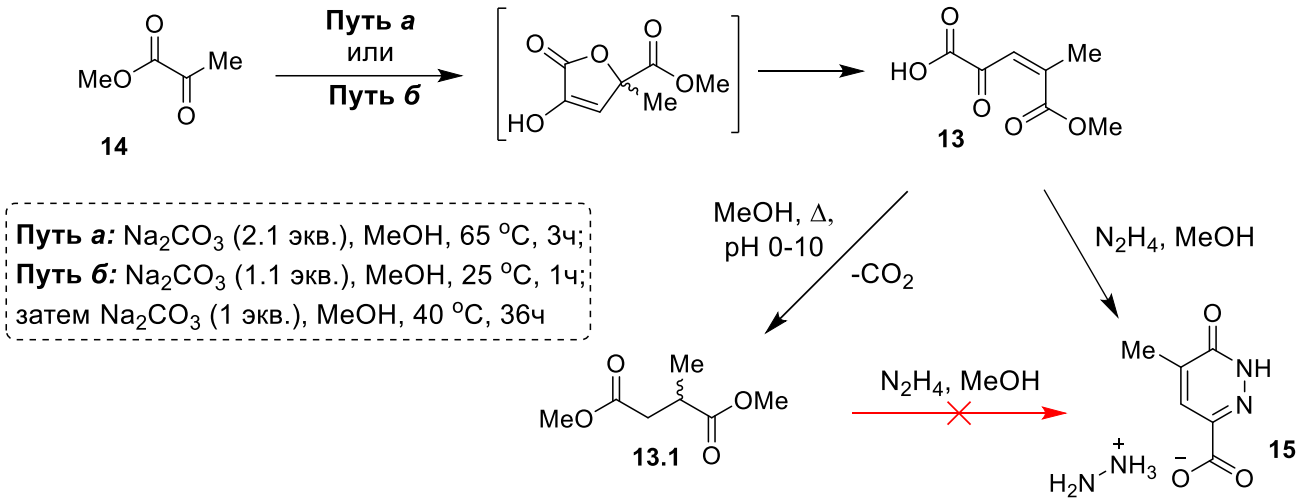


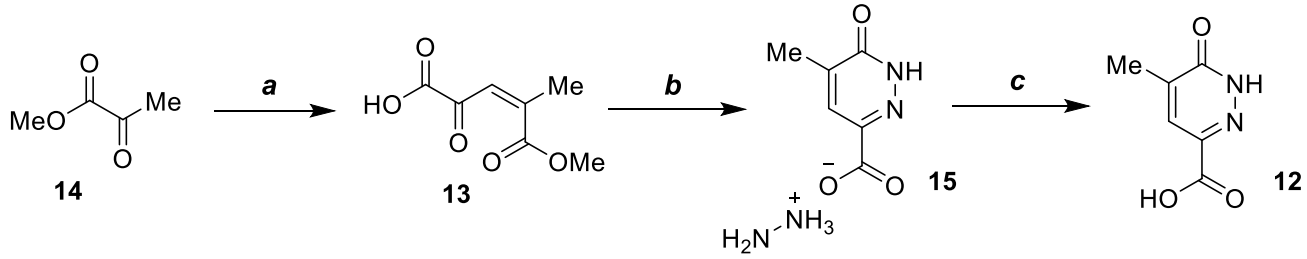
Рисунок 3 – Предложенный способ получения соли **15** на основе единственного известного способа получения интермедиата **13**

В связи с этим, оптимизацию стадии конденсации метилпирувата проводили по параметрам температуры, продолжительности процесса и объёму метанола (Таблица 1). Постепенное повышение температуры реакционной массы от 40 до 60°C в течение 4 ч и установленный расход растворителя в 30 мл метанола на 1 г метилпирувата обеспечили наилучший выход гидразиниевой соли **15** (~29–30%).

Таблица 1. Исследование влияния количеств метанола и условий реакции в процессе кротоновой конденсации метилпирувата на выход продукта **15**

№	Объем метанола / 1 г метилпирувата	Температурные условия	Время выдержки	Выход **15**, %
Путь а	55 мл	кипение	3 ч	18,0
Путь б	55 мл	25 °C → 40 °C	1 ч → 36 ч	5,6
1	15 мл	60 °C	3 ч	13,5
2	15 мл	40 °C → 60 °C	1 ч → 3 ч	17,6
3	25 мл	40 °C → 60 °C	1 ч → 3 ч	25,8
4	**30 мл**	**40 °C → 60 °C**	**1 ч → 3 ч**	**29,9**
5	35 мл	40 °C → 60 °C	1 ч → 3 ч	21,0
6	40 мл	40 °C → 60 °C	1 ч → 3 ч	19,8

Разработанный подход, несмотря на умеренный выход, характеризуется технологической простотой, использованием доступных исходных веществ, хорошей кристаллизуемостью продукта и возможностью рекуперации растворителя, что позволило успешно масштабировать получение целевой кислоты **12** до килограммового масштаба (Рисунок 4).



a: 1) Na_2CO_3 (2 экв.), MeOH, 40 °C --> 60 °C, 4ч; 2) H_3O^+, МТБЭ;
b: N_2H_4*H_2O (2 экв.), MeOH, 25 °C, 1ч, ***29% на 2 стадии;***
c: HCl, H_2O, ***86%***

Рисунок 4 – Разработанный синтетический подход к интермедиату **12**

При разработке дальнейших синтетических превращений одной из ключевых задач являлось региоселективное введение аминогруппы в положение С-6 при сохранении карбоксильной функции. На раннем этапе были исследованы наиболее лаконичные и прямолинейные подходы к получению амина **11** и его производных (Рисунок 5). Однако, прямое дегалогенирование-аминирование соответствующих хлорпроизводных **12.1**, **12.2** и **12.7** оказалось неэффективным и преимущественно сопровождалось превращениями карбоксильной функции, либо образованием трудноразделимых смесей продуктов.

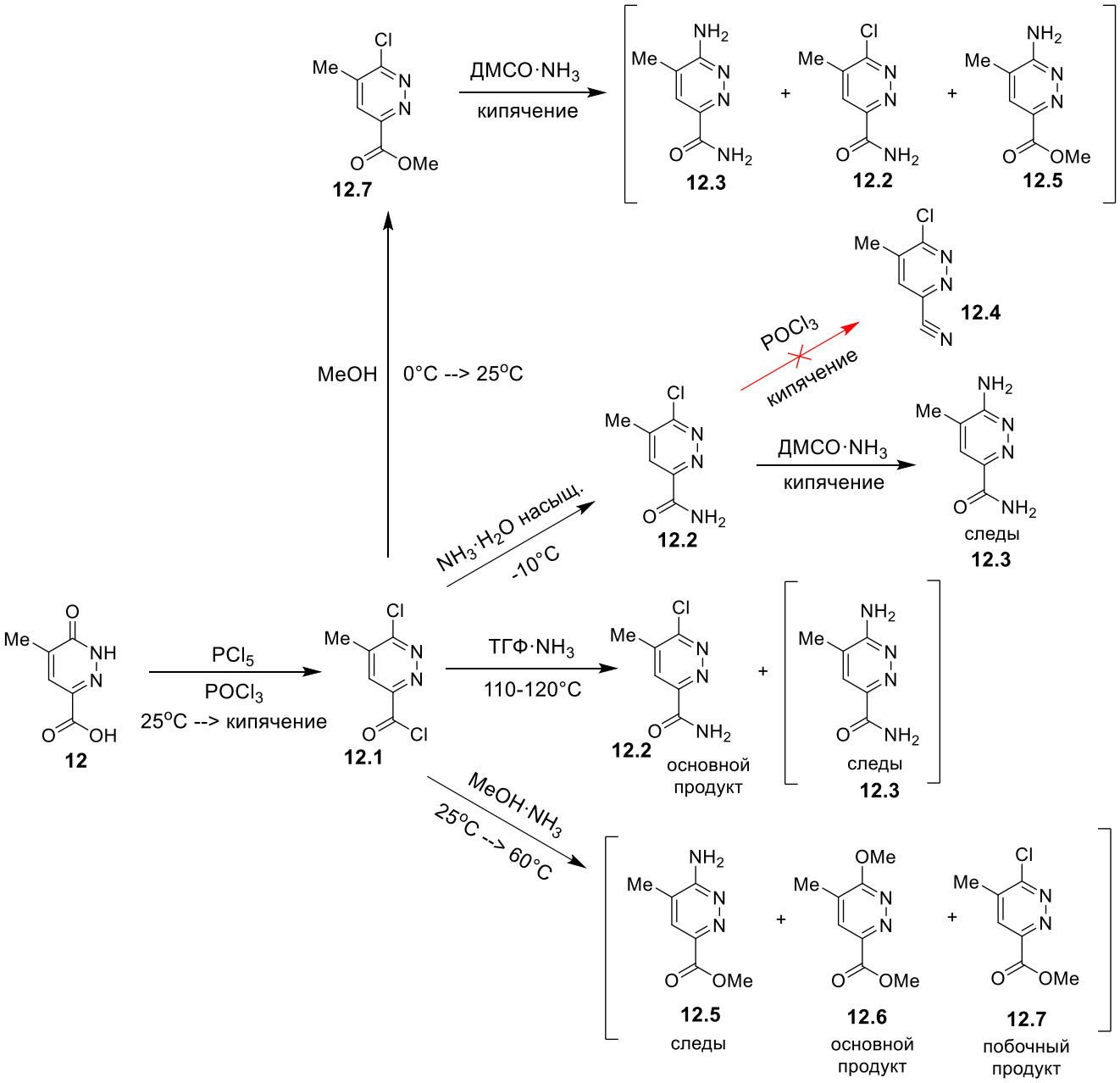
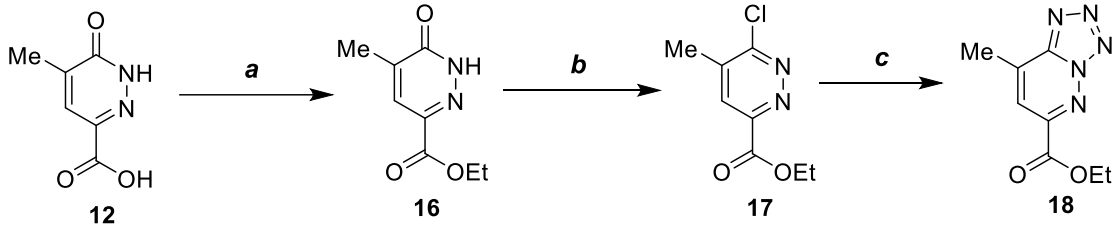


Рисунок 5 – Исследование подходов к дезоксиаминированию положения С-6 в молекуле вещества **12**

Полученные результаты обусловили переход к альтернативной стратегии региоселективного введения аминогруппы в положение C-6, основанной на нуклеофильном замещении атома хлора азид-ионом с последующим восстановлением образующегося продукта. Для реализации данного подхода кислоту **12** последовательно превращали в этиловый эфир **16** с выходом 87%, который подвергали дезоксихлорированию действием оксихлорида фосфора с образованием хлорпроизводного **17** с выходом 88%. Последующее нуклеофильное замещение атома хлора на азидную функцию протекало с высокой эффективностью и позволило получить соединение **18** с выходом 92% (Рисунок 6).



a: H_2SO_4 (0.1 экв.), EtOH, кипячение, 4ч, ***87%;***
b: $POCl_3$, 55 °C, 3.5ч, ***88%;***
c: NaN_3, ДМФА, 75°C, 3ч, ***92%***

Рисунок 6 – Оригинальный способ получения интермедиата **18**

Подбор условий эффективного восстановления производного **18** оказался нетривиальным. Реакция Штаудингера с последующим гидролизом иминофосфорана сопровождалась ацетилированием образующегося амина и приводила к смеси целевого продукта и ацетамида **19** в соотношении около 1:1 (Рисунок 7). Альтернативные методы восстановления с применением систем: H_2/Pd-C, $NaBH_4$/MeOH и Na_2S/EtOH не обеспечивали образования целевого амина **11.1** в принципе. Способ восстановления цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте протекал с образованием дигидропроизводного **18.1**, дополнительно подтверждая, что тетразоло[1,5-*b*]пиридазиновый таутомер вещества **18** является доминирующим (Рисунок 7).

В то же время, применение порошка меди в ледяной уксусной кислоте, известное по работам научной школы академика О. Н. Чупахина для родственных систем, в результате позволило обеспечить селективное образование целевого амина **11.1** как единственного продукта с выходом около 53%.

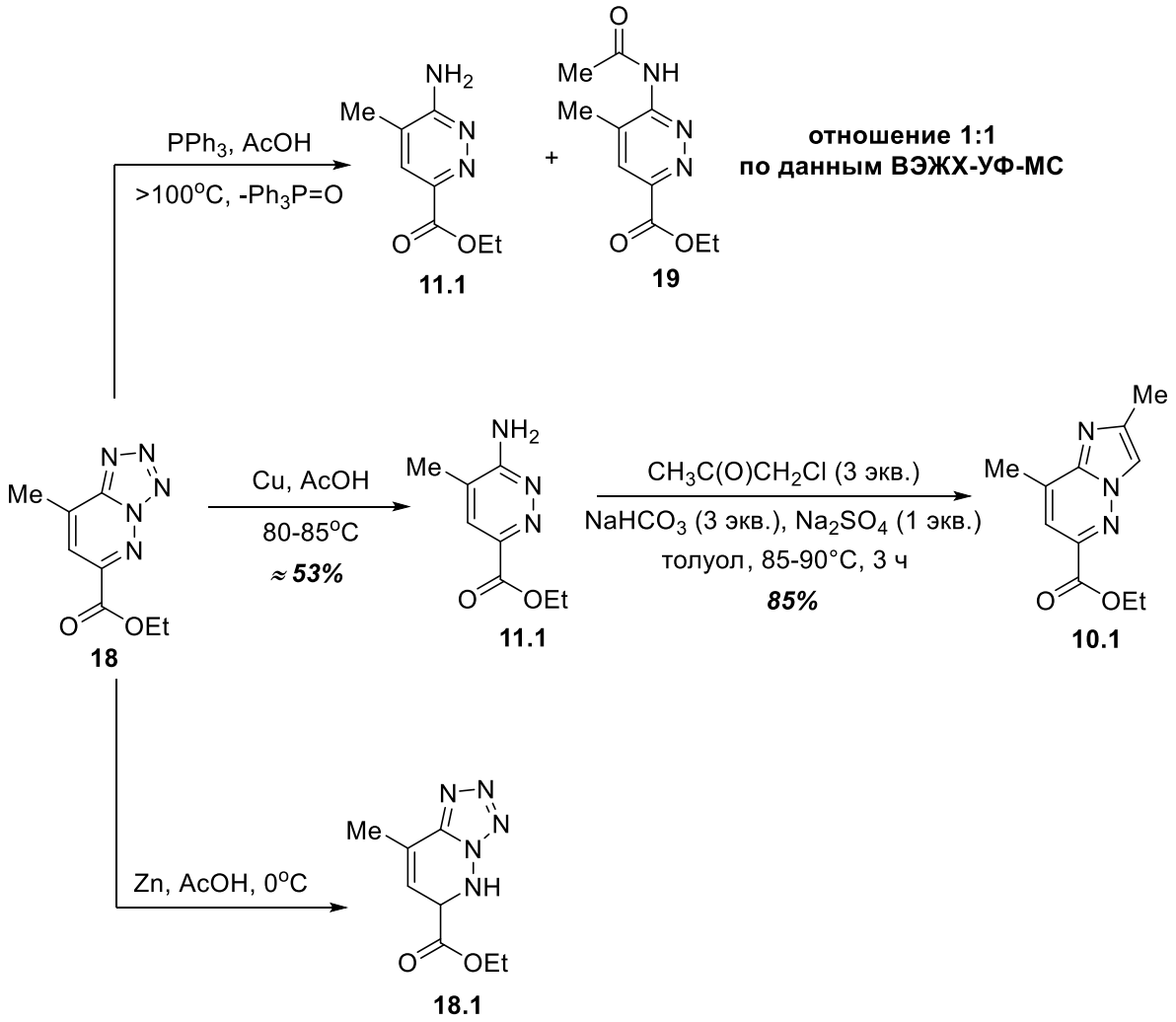


Рисунок 7 – Подбор условий реакции восстановления интермедиата **18** и заключительные стадии синтеза ключевого эфира **10.1**

Заключительную гетероциклизацию амина **11.1** с хлорацетоном оптимизировали с учётом установленной выраженной зависимости степени конверсии исходного гетероциклического соединения от pH среды. Проведение реакции в присутствии $NaHCO_3$ (акцептора галогеноводорода) и безводного Na_2SO_4 (дегидратирующего агента) обеспечило получение целевого эфира **10.1** с выходом 85%. Таким образом, разработанная последовательность позволила получить ключевой интермедиат без применения реакций, катализируемых комплексами палладия, и без использования хроматографической очистки.

Дальнейшая оптимизация процесса показала, что существенные потери продукта на стадии восстановления обусловлены высокой растворимостью этилового эфира **11.1** в воде. Замена этильного фрагмента сложноэфирной группы на *н*-бутильный изменила гидрофильно-липофильный баланс амина **11.2** и позволила выделять его непосредственной кристаллизацией из реакционной смеси. В результате одновременно упростилась схема выделения промежуточных продуктов и повысился выход на стадии восстановления тетразольного

производного с 53 до 85% при сохранении или увеличении выхода на остальных стадиях (Рисунок 8).

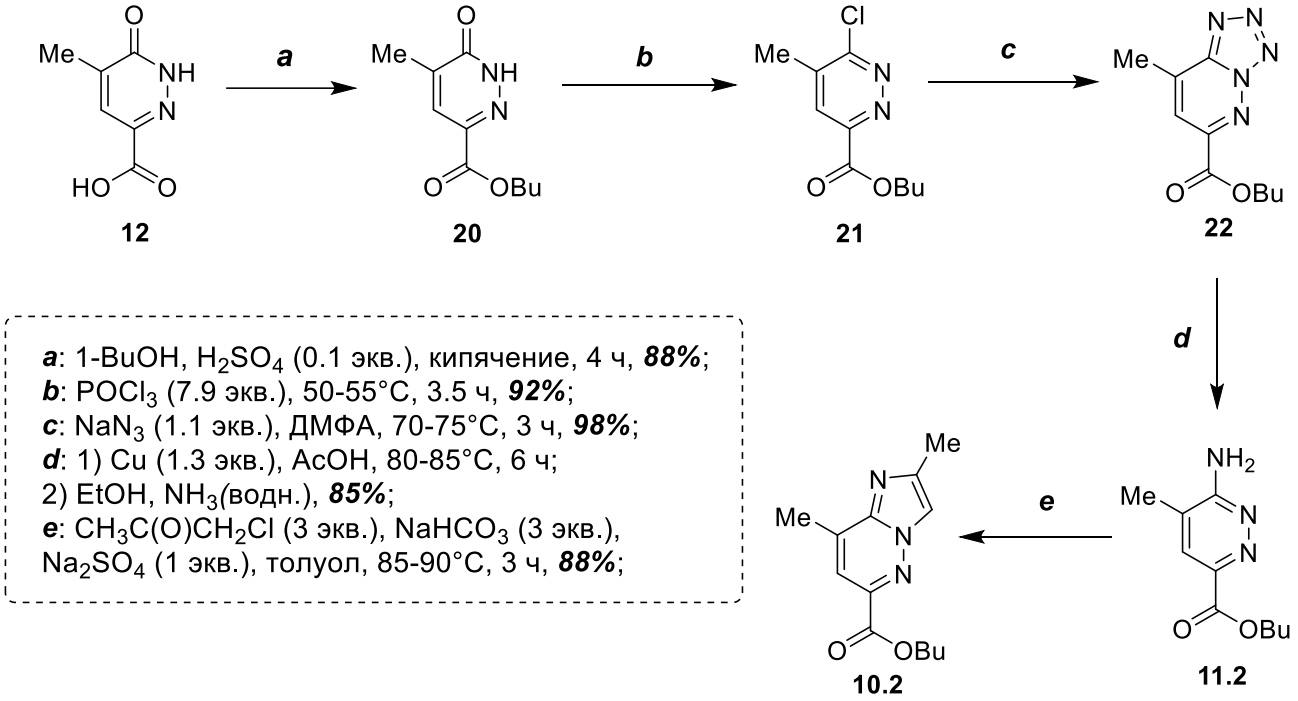


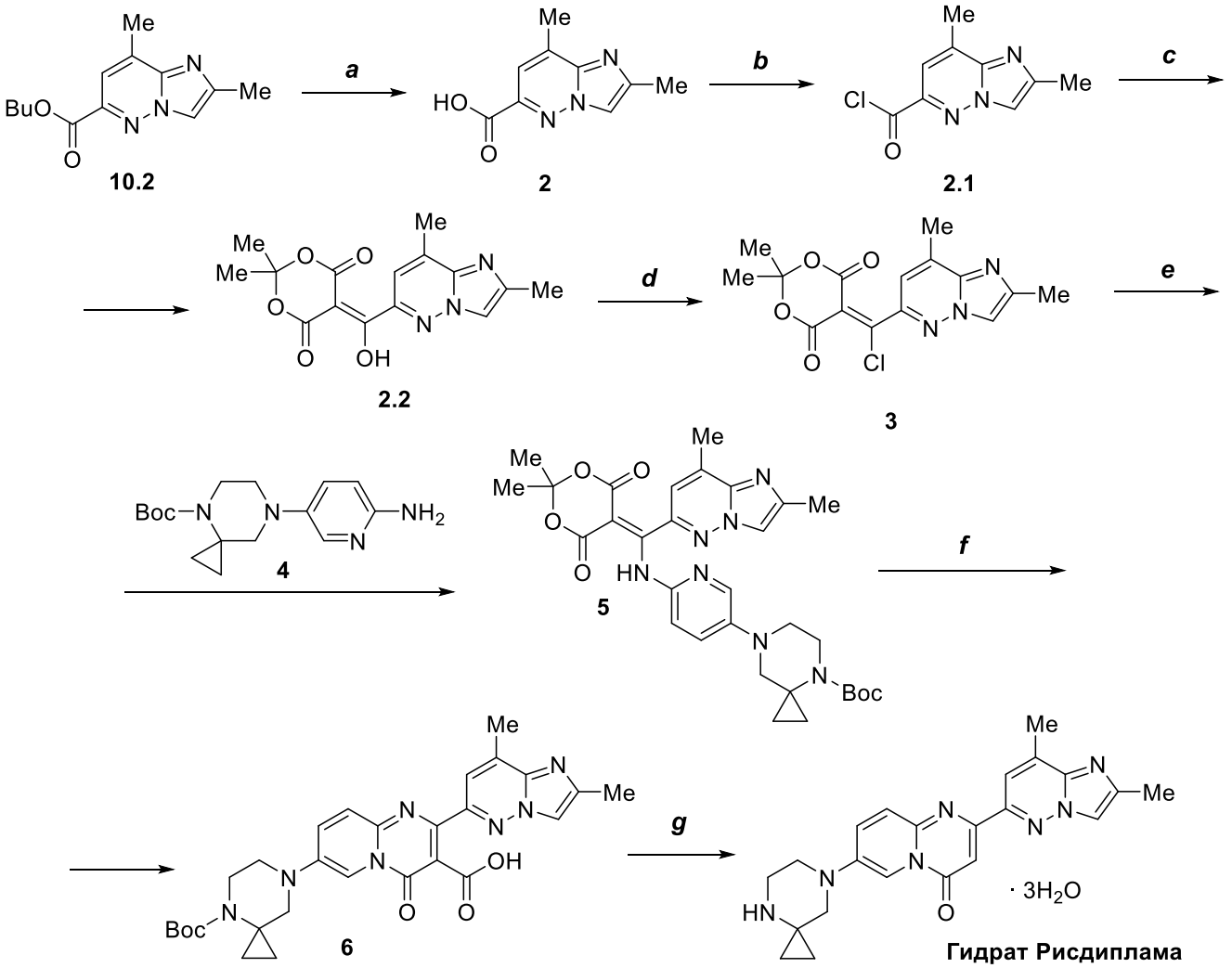
Рисунок 8 – Итоговая схема синтеза ключевого блока **10.2** из кислоты **12**

Полученные результаты позволили сформировать итоговую схему синтеза ключевого интермедиата **10** и перейти к разработке заключительных стадий получения рисдиплама.

2. Исследование, разработка и сравнительная оценка двух альтернативных подходов к синтезу рисдиплама на основе ключевого интермедиата 10

При экспериментальной проверке подхода к получению рисдиплама через производные кислоты Мельдрума было установлено, что суммарный выход целевого продукта составляет лишь 15–17% в расчёте на кислоту **2**, что примерно втрое ниже заявленного в литературе значения. В связи с этим дальнейшая работа была направлена на последовательную оптимизацию ключевых стадий данного маршрута (Рисунок 9).

На начальных этапах синтеза была оптимизирована, без заметного снижения эффективности, заведомо избыточная загрузка реагентов за счет уменьшения количеств ДМФА и ДМАП, что позволило, в частности, повысить информативность хроматографического контроля стартовых превращений.



a: NaOH (5 экв.), EtOH, H_2O, кипячение, 2ч, затем HCl до pH=3, ***90%***
b: $(COCl)_2$ (1.25 экв.), ДИПЕА (1,25 экв.), ДМФА (кат.), ДХМ, кипячение, 5ч;
c: кислота Мельдрума (1.15 экв.), ДИПЕА (1,25 экв.), ДМАП (0.2 экв.), ДХМ, 0°C - 25 °C, 18ч;
d: трифосген (1 экв.), ДМАП (4 экв.), ДХМ, кипячение, 5ч;
e: ДИПЕА (2 экв.), ДХМ, 25 °C, 5ч, ***80% (в расчете на амин 4)***;
f: *1*-BuOH, 93-95°C, 6 ч;
g: 1) AcCl (7 экв.), *н*-PrOH, 60°C - 105°C, 12-16 ч;
2) NaOH (до pH=13), H_2O, EtOH, 50°C, 6 ч, ***(44.3% в расчете на кислоту 2)***.

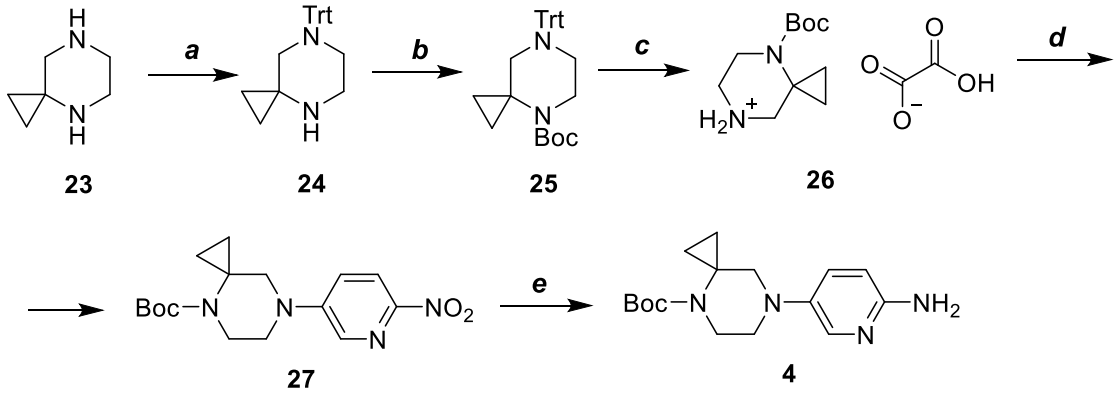
Рисунок 9 – Модифицированная схема синтеза гидрата рисдиплама с использованием производных кислоты Мельдрума

Оксалилхлорид на стадии получения производного хлористого винила **3** был заменён более стабильным и менее коррозионно-активным трифосгеном. Ключевым технологическим новшеством стала обработка реакционной смеси МТБЭ и раствором хлорида аммония после проведения этапа замещения атома хлора в субстрате **3** остатком 2-аминопиридина **4.** Такой шаг позволил исключить образование трудноразделимых эмульсий на этапе обработки реакционной смеси и впервые позволил выделить интермедиат **5** в твердом виде с воспроизводимым

выходом 80% в расчёте на амин **4**, тем самым устранив одно из существенных ограничений исходной последовательности.

Замена 1-пропанола на 1-бутанол при циклизации соединения **5** обеспечила перекристаллизацию интермедиата **6** непосредственно из реакционной смеси, создав дополнительную кристаллическую контрольную точку процесса. Подбор условий заключительных стадий депротекции и декарбоксилирования позволил получить дигидрохлорид рисдиплама с выходом около 55% за шесть стадий. Гидрат свободного основания рисдиплама был получен с выходом 80% а суммарный выход процесса составил 44% в расчёте на исходную кислоту **2**.

Синтез *трет*-бутил-7-(6-аминопиридин-3-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата **4**, в свою очередь, осуществляли из исходного незащищенного 4,7-диазаспиро[2.5]октан-4,7-диамина **23** (Рисунок 10). Для решения ключевой проблемы получения требуемого региоизомера в исходном соединении первоначально тритилировали менее экранированный атом азота. Затем осуществляли введение Boc-защитной группы, после чего тритильную защиту селективно удаляли действием щавелевой кислоты с образованием оксалата **26**.



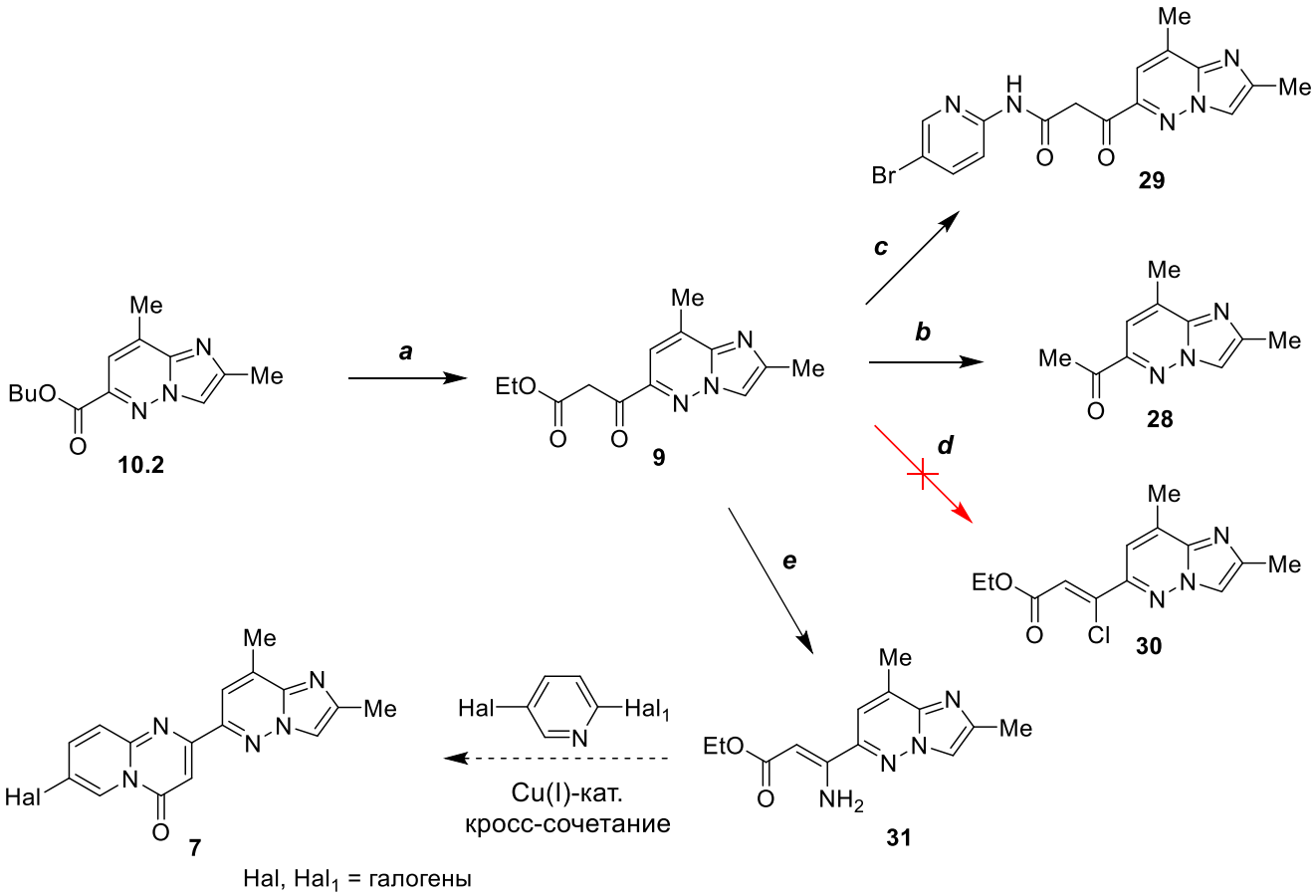
a: TrtCl (1.15 экв.), Et_3N (1.5 экв.), MeCN, 25 °C, 8 ч;
b: Boc_2O (1.3 экв.), Et_3N (1.7 экв.), ТГФ, 25 °C, 8 ч;
c: $C_2H_4O_4$ (3 экв.), МТБЭ, ТГФ, 45°C, 12 ч, ***60% (на 3 стадии)***;
d: 5-бром-2-нитропиридин (1экв.), ДБУ (3.5 экв.), LiCl (4 экв.) ДМСО, 85°C, 36 ч, ***70%***; ***e***: H_2, Pd/C, EtOAc, 45 °C, 8 ч, ***95%***.

Рисунок 10 – Схема синтеза *трет*-бутил-7-(6-аминопиридин-3-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата **4**

Таким образом, синтетический маршрут на основе производных кислоты Мельдрума, включающий 13 стадий, три из которых реализованы в формате one-pot, обеспечивает получение рисдиплама с суммарным выходом 20.5% (здесь и далее, приведённые оценки выполнены от интермедиата **12** – первого соединения, содержащего пиридазиновый фрагмент). Полученный результат сопоставим с

оптимизированным промышленным процессом компании-оригинатора, включающим 11 стадий и характеризующимся суммарным выходом около 21%.

Как было показано ранее, ретросинтетическое расчленение гетероциклического остова соединения **7** по связи C-4/N-5 (Рисунок 1) приводит к енаминоэфиру **8** как синтетически обоснованному предшественнику целевого гетероцикла. Наиболее прямой путь получения последнего, предусматривал циклоконденсацию соответствующего производного 2-аминопиридина с β-кетоэфиром **9**. Последний был получен перекрёстной конденсацией Кляйзена эфира **10.2** с этилацетатом в присутствии ЛДА при пониженной температуре с высоким выходом и чистотой (Рисунок 11).

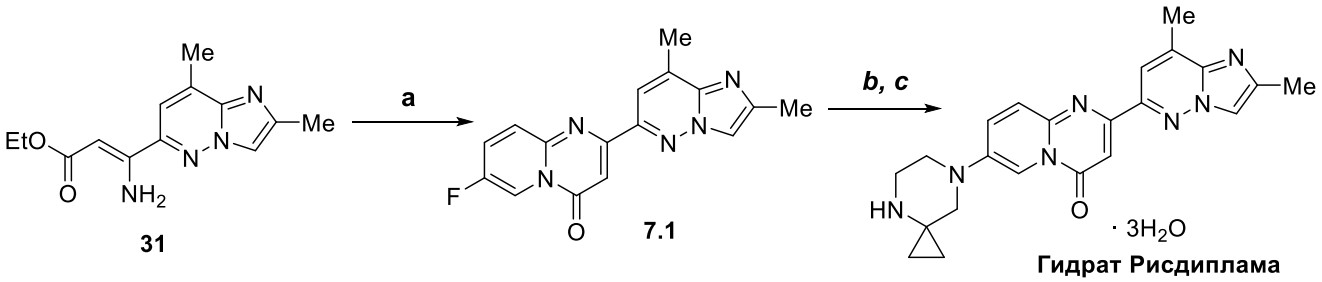


a: 1) ЛДА, EtOAc, ТГФ, -40°C, 2.5 ч; 2) AcOH (1экв.), ***84%;***
b: 2-амино-5-бромпиридин, TsOH, толуол, 110 °C; ***70%;***
c: 2-амино-5-бромпиридин, $Bi(OTf)_3$ или $InBr_3$, толуол;
d: $(COCl)_2$ или $POCl_3$;
e: NH_4OAc (10 экв.), AcOH (1 экв.), толуол, кипячение, 6 ч; ***81%***

Рисунок 11 – Изучение прямой конденсации соединения **9** с 2-амино-5-бромпиридином и план разработки нового подхода к синтезу ядра **7** через 3-аминоакрилат **31**

Однако, прямую циклоконденсацию реализовать не удалось. Использование *пара*-толуолсульфокислоты, $Bi(OTf)_3$ или $InBr_3$ не приводило к образованию целевого продукта: в присутствии моногидрата TsOH при нагревании преобладали гидролиз и декарбоксилирование β-кетоэфира **9** с образованием кетона **28** (≈70%), тогда как $Bi(OTf)_3$ и $InBr_3$ преимущественно инициировали аминолиз карбэтокси-группы с образованием β-кетоамида **29**. Попытка предварительной активации β-кетоэфира **9** путём превращения его в 3-хлоракрилат **30** также оказалась неэффективной: оксалилхлорид не обеспечивал требуемой конверсии, а применение $P(O)Cl_3$ сопровождалось разложением исходного субстрата (Рисунок 11).

Полученные результаты обусловили переход к альтернативной стратегии, основанной на «рокировке» паттернов замещения реагирующих компонентов: производное 2-аминопиридина было заменено соответствующим 2-галогенпиридином, а β-кетоэфир **9** – 3-аминоакрилатом **31**, полученным действием ацетата аммония на соединение **9** с хорошим выходом (Рисунок 11). В рамках кампании по оптимизации дальнейшей гетероциклизации в качестве оптимального субстрата для построения гетероциклического ядра был выбран 2-иод-5-фторпиридин, в котором атом йода селективно вовлекался в медь(I)-катализируемое замещение, тогда как атом фтора «сохранялся» для последующего некаталитического замещения (Рисунок 12).



a: *2-йод-5-фторпиридин* (1 экв.), CuI (0.2 экв.), 1,10-Фенантролин (0.3 экв.) K_2CO_3 (2 экв.), ДМФА, 130°C, 6 ч, ***81%;***
b: *трет*-бутил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат, ДБУ (1.1 экв.), ДМА, 120°C, 6 ч, ***42%;***
c: 1) 30% HCl/н-PrOH, н-PrOH, 50°C, 6 ч; 2) NaOH (до pH=13), H_2O, EtOH, 50°C, 6 ч, ***85%***

Рисунок 12 – Заключительные стадии получения молекулы рисдиплама из 3-аминоакрилата **31**

Наиболее эффективной каталитической системой оказалась комбинация CuI и 1,10-фенантролина, что согласуется с известными закономерностями

каталитического аминодегалогенирования 2-галогенпиридинов, установленными в работах научной школы академика РАН И. П. Белецкой.

Последующее замещение атома фтора *трет*-бутил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилатом вследствие сравнительно низкой реакционной способности амина протекало с умеренным выходом. Снятие Boc-защиты приводило к дигидрохлориду рисдиплама, который затем переводили в гидрат свободного основания по ранее разработанной методике (Рисунок 12).

Таким образом, альтернативный маршрут, основанный на медь(I)-катализируемом построении пиридо[1,2-*a*]пиримидинового ядра, приводит к рисдипламу за 11 стадий с суммарным выходом 10.1%. По своей «протяжённости» он равноценен промышленному процессу компании-оригинатора, однако реализуется в рамках принципиально иной синтетической логики и не требует использования палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания.

3. Обеспечение фармакопейного качества субстанции рисдиплама

Известно, что целевой полиморфной формой субстанции рисдиплама является безводная кристаллическая форма А. Её выбор был обусловлен более высокой термодинамической и химической стабильностью по сравнению с гидратной формой. Соответствие оригинальной кристаллической форме субстанции позволяет минимизировать риск различий в биофармацевтических характеристиках препарата, которые могут затруднить последующее подтверждение биоэквивалентности.

Так, исследование полиморфизма полученной субстанции показало, что рисдиплам, синтезированный по разработанным синтетическим маршрутам, выделяется в гидратной форме. Первоначальные попытки достижения целевой полиморфной формы неизбежно приводили к накоплению неорганических примесей и остаточных органических растворителей в избыточном количестве, препятствующем достижению заданных фармакопейных показателей качества.

Оптимизированный процесс перекристаллизации (Рисунок 13), предусматривающий кратковременную промывку сформированных кристаллов чистой водой, позволил не только обеспечить воспроизводимое получение целевой полиморфной формы А, идентичность которой подтверждена методом порошковой рентгеновской дифракции совпадением 21 из 22 характеристических линий с эталоном (Рисунок 14), но и повысить химическую чистоту субстанции с ~98.8 до >99.8%, а также достичь требуемого уровня остаточного содержания этанола и неорганических примесей (Таблица 2).

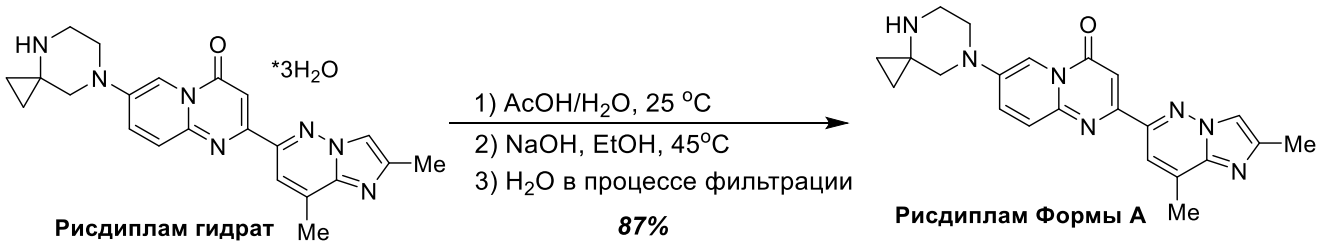


Рисунок 13 – Оптимизированные условия перекристаллизации рисдиплама для достижения требуемой полиморфной формы

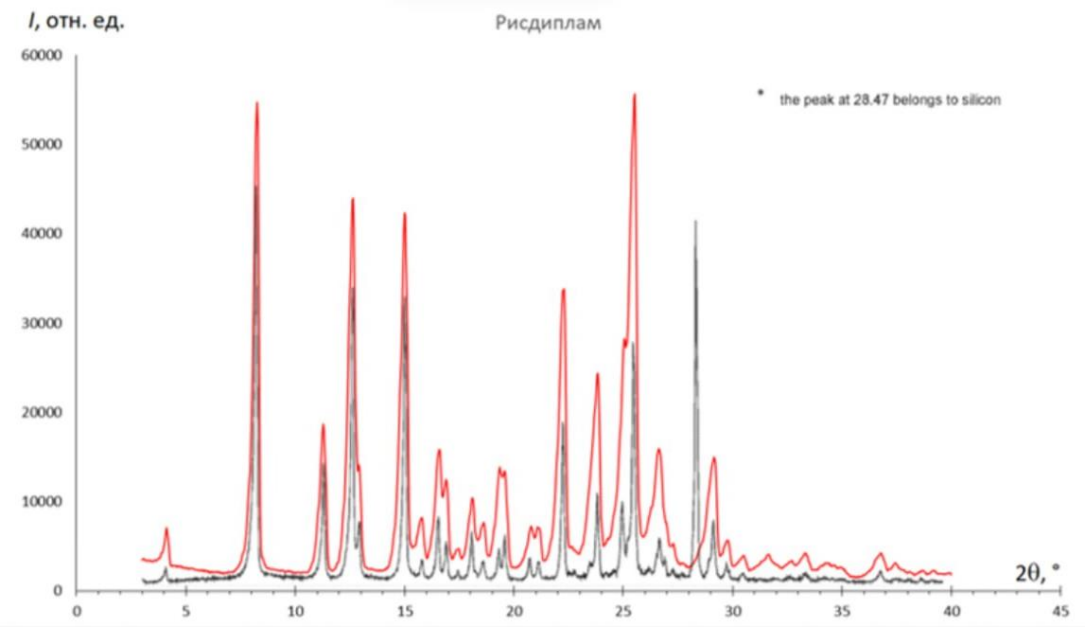


Рисунок 14 – Дифрактограмма после промывки субстанции водой (красная линия – эталон, черная – экспериментальные данные)

Таблица 2 – Результат аналитического контроля АФС рисдиплам, произведенной в рамках лабораторных серий по разработанным методикам

Наименование показателей	**Нормативные значения (допустимые пределы)**	**Результат испытаний**
Описание	Негигроскопичный кристаллический порошок светло-жёлтого, жёлтого, серовато-жёлтого или зеленовато-жёлтого цвета, который может содержать комочки	Негигроскопичный кристаллический порошок светло-жёлтого цвета
Температура плавления	269.0–273.0 °C	270–271 °C
Содержание воды/ Определение воды по К. Фишеру, волюмометрический метод	Не более 5.0 %	0.657 %

Продолжение таблицы 2

Наименование показателей	**Нормативные значения (допустимые пределы)**	**Результат испытаний**
Родственные примеси/ ВЭЖХ-УФ, метод внутренней нормализации	Основное вещество – не менее 99.00 %; максимальное содержание единичной неидентифицированной примеси <0.10 %	Основное вещество – 99.89 %; макс. ЕНИП <0.05 %
Остаточные неорганические примеси/ Сульфатная зола	Не более 0.10 %	0.05 %
Полиморфизм/ Порошковая рентгеновская дифрактометрия	Полиморфная форма субстанции рисдиплама соответствует Форме А	Соответствует Форме А
Остаточные органические растворители/ Газовая хроматография	ФЕАЭС 2.3.2.0 «Остаточные органические растворители»	Этанол – 2753 м.д.; остальные контролируемые растворители – не обнаружены
Содержание основного вещества	Не менее 98.0 %	98.9 %

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейшего развития представленной диссертационной работы связаны с промышленным освоением предложенных маршрутов, а также изучением механизма и расширением области применения Cu(I)-катализируемой гетероциклизации. Разработанные подходы рекомендуются для получения функционализированных пиридазинов, имидазо[1,2-*b*]пиридазинов и пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов, представляющих интерес для поиска новых биологически активных соединений.

На основании полученных результатов, были сформулированы следующие выводы:

1. На основании ретросинтетического анализа молекулы рисдиплама обосновано использование производных 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты в качестве общего структурного блока для реализации двух альтернативных стратегий построения целевой молекулы. Разработан новый подход к получению исходной 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты из доступного метилпирувата посредством его кротоновой

конденсации с последующей гетероциклизацией образующегося продукта по реакции с гидразингидратом.

2. Разработана препаративно воспроизводимая последовательность превращений 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты, включающая каскад реакций этерификации, дезоксихлорирования, азидирования, восстановления и гетероциклизации, и обеспечивающая получение бутилового эфира 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты. Предложенный маршрут не требует применения палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания, разделения региоизомеров и промежуточной хроматографической очистки искомых соединений.

3. Разработан модифицированный вариант синтеза рисдиплама через производные кислоты Мельдрума, предусматривающий оптимизацию стадий получения ацилхлорида, производного хлористого винила (путем реакции дезоксихлорирования в присутствие трифосгена), а также выделение кристаллических полупродуктов в контрольных точках процесса. Реализованные изменения устранили целый ряд известных технологических ограничений, повысили робастность синтетической последовательности и обеспечили получение АФС рисдиплама.

4. Разработан альтернативный способ построения функционализированного ядра 4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она, основанный на медь(I)-катализируемой гетероциклизации соответствующего 3-аминоакрилата с 2-йод-5-фторпиридином в присутствии 1,10-фенантролина. В реализованном варианте предпоследний интермедиат синтеза рисдиплама – 2-(2',8'-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6'-ил)-7-фтор-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он получен с выходом 81% без использования реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания.

5. Оптимизированы заключительные стадии получения и очистки рисдиплама. Установлено, что кратковременная водная обработка предварительно сформированных кристаллов позволяет снизить содержание остаточных органических растворителей и неорганических примесей без изменения целевой полиморфной Формы А. Полученная субстанция характеризовалась чистотой 99,89% по данным ВЭЖХ-УФ и содержанием максимальной единичной неидентифицированной примеси менее 0,05%, а также соответствовала установленным критериям приемлемости по контролируемым показателям качества.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Korenev G., Gutenev A. A., Antipin F. V. [и др.]. A Brand-New Metal Complex Catalyst-Free Approach to the Synthesis of 2,8-Dimethylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-Carboxylic Acid—A Key Intermediate in Risdiplam Manufacturing Process // Molecules. – 2025. – Т. 30, № 14. – С. 3011.
2. Korenev G., Gutenev A. A., Antipin F. V. [и др.]. A Convenient, Pd-Free Approach to the Synthesis of Risdiplam // Molecules. – 2025. – Т. 30, № 16. – С. 3375.
3. Korenev G., Nawrozkij M. B., Ivanov R. A. Comprehensive Risdiplam Synthesis Overview: From Cross-Coupling Reliance to Complete Palladium Independence // Molecules. – 2025. – Т. 30, № 22. – С. 4365.
4. Коренев, Г. Алкиловые эфиры 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновой кислоты, способы их получения и применения в качестве полупродуктов в синтезе рисдиплама : пат. RU 2856608 C1 / Г. Коренев, А. А. Гутенев, Ф. В. Антипин; патентообладатель ООО «Компаундинговые фармацевтические решения». – № 2025107314; заявл. 26.03.2025; опубл. 24.02.2026, Бюл. № 6.
5. Коренев, Г. Способ получения 7-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)-2-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-она (рисдиплама) : пат. RU 2858790 C1 / Г. Коренев, А. А. Гутенев, Ф. В. Антипин, М. Б. Навроцкий; патентообладатель ООО «Компаундинговые фармацевтические решения». – № 2025113464; заявл. 21.05.2025; опубл. 24.03.2026, Бюл. № 9.