ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.4.3.21
Аверина Алексея Дмитриевича
на диссертацию **Коренева Георгия**
«Разработка рациональных стратегий синтеза рисдиплама на основе производных 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия»

Актуальность темы диссертации

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является одной из главных генетических болезней, приводящих к младенческой смертности. В период с 2015 по 2020 гг. разработано три препарата различного действия, направленные на таргетную терапию СМА, что увеличивает прогнозы выживаемости и качества жизни пациентов. При этом возникает закономерный вопрос о доступности таких препаратов в разных странах. Среди этих препаратов особый интерес представляет рисдиплам – первый низкомолекулярный, пероральный модификатор сплайсинга гена *SMN2*. В нем сочетаются эффективность, подтвержденная клинически при различных фенотипах СМА, возможность длительного амбулаторного применения пациентами разных возрастов. Также рисдиплам характеризуется меньшей ценой по сравнению с альтернативным видам терапии, этот препарат более технологически гибок в производстве. Однако и при таких преимуществах, цена его пока что очень высока, и рисдиплам малодоступен. Требуется налаживание его производства в России. К настоящему времени все известные методы получения рисдиплама требуют применения палладиевого катализа на разных стадиях. Увеличение производства данного препарата тормозится наличием недостаточно технологичных стадий в его синтезе, наличием большого количества отходов, что повышает его себестоимость. В связи с этим весьма актуальной является разработка новой эффективной схемы синтеза рисдиплама и отработка синтеза ключевых интермедиатов на основе доступного сырья.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из следующих разделов: Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения, Списка сокращений, Списка цитируемой литературы. Работа изложена на 137 страницах, включает 33 рисунка и 4 таблицы. Список литературы содержит 136 наименований.

Научная новизна результатов диссертационной работы

В работе впервые использована ранее не описанная последовательность превращений, представляющая собой формирование пиридазинового ядра с

помощью гетероциклизации гидразина с моноэфиром 2-метил-4-оксопент-2-ендиовой кислоты. Данное соединение образуется за счет кротоновой конденсации метилпирувата, а последующее формирование конденсированной имидазо[1,2-*b*]пиридазиновой системы происходит в ходе пятистадийного синтеза. Это дает возможность получать широкую гамму соответствующих функционализированных азагетероциклов. Данный метод не предусматривает использования реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания, которое было предложено изначально для получения аналогичного структурного фрагмента.

В данном исследовании впервые разработана совершенно новая альтернативная стратегия получения ранее описанного 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, заключающаяся в медь-катализируемой гетероциклизации соответствующего 3-аминоакрилата с 2,5-дигалогензамещённым пиридином. Исходя из синтезированного имидазо[1,2-*b*]пиридазинового структурного блока был осуществлен синтез рисдиплама с использованием производных кислоты Мельдрума, при этом удалось устранить ряд известных технологических ограничений, обеспечить необходимый контроль состава и содержания примесей органической и неорганической природы в целевом препарате.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В результате проведённого исследования разработаны новые синтетические подходы к функционализированным пиридазинам и конденсированным имидазо[1,2-*b*]пиридазиновым системам. Данные соединения представляют значительный интерес для целенаправленного синтеза фармакологически активных соединений. Указанная стратегия основана на последовательном построении данных гетероциклов исходя из простых и доступных исходных соединений без использования хроматографической очистки при их выделении. При осуществлении данного подхода впервые осуществлен 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 в двух различных стратегиях синтеза рисдиплама.

Исследованы условия протекания реакций, предложен механизм гетероциклизации, что создает теоретическую основу для использования указанного подхода в синтезе разнообразной гаммы родственных соединений, которые представляют интерес для поиска новых лекарственных веществ. Данная работа также дает возможность синтеза указанных гетероциклических систем без использования реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания. Продемонстрировано, что разработанные методы синтеза дают возможность получения рисдиплама в ходе выполнения сравнимого числа

стадий и с конкурентоспособными суммарными выходами при сохранении ключевых показателей качества активной фармацевтической субстанции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Не вызывает никаких сомнений достоверность полученных результатов. Это подтверждается тем, что при выполнении диссертационного исследования был использован комплекс современных физико-химических методов анализа, полученные экспериментальные данные полностью согласуются между собой и с данными, описанными в литературе, разработанные синтетические методики прекрасно воспроизводятся и масштабируются. Строение и чистота полученных соединений полностью подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^{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 использован метод порошковой рентгеновской дифракции. Чистота целевой субстанции подтверждена методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата соответствует содержанию, основным положениям и результатам диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационное исследование Коренева Георгия представляет собой законченное научное исследование и выполнено в рамках быстроразвивающегося и практически важного направления современной органической химии, а именно, разработки новых экономичных и доступных методов синтеза фармакологически активных соединений.

В данной работе разработан новый подход к получению исходного пиридазинового фрагмента, 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты, из доступного метилпирувата посредством его кротоновой конденсации с последующей гетероциклизацией образующегося продукта гидразином. Автором предложен способ синтеза бутилового эфира 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты путем превращений 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты, включающим последовательность реакций этерификации, дезоксихлорирования, азидирования, восстановления и гетероциклизации. В данном процессе удалось избежать использования палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания, разделения региоизомеров и промежуточной хроматографической очистки ряда соединений. Разработан модифицированный вариант синтеза рисдиплама с использованием производных кислоты Мельдрума; изменение описанных методик повысило

воспроизводимость синтетической последовательности и обеспечило получение рисдиплама с требуемыми показателями качества. Автор диссертации разработал альтернативный способ построения функционализированного фрагмента 4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она путем Cu(I)-катализируемой гетероциклизации соответствующего 3-аминоакрилата с 2,5-дигалогензамещённым пиридином в присутствии 1,10-фенантролина. Произведена оптимизация заключительных стадий получения и очистки рисдиплама с получением целевой формы А с чистотой 99.89% по данным ВЭЖХ-УФ, содержанием максимальной единичной неидентифицированной примеси менее 0.05% и соответствием установленным критериям приемлемости по контролируемым показателям качества.

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 3 научных статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также в двух российских патентах. Тема диссертации, цели и задачи исследования, публикации по работе и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют заявленной специальности «1.4.3. Органическая химия (отрасль химические науки)», и соответствуют п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» паспорта научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Замечания по диссертации

1. При подборе условий Cu(I)-катализируемого аминирования можно было бы расширить спектр используемых лигандов, не ограничиваясь фосфином и фенантролином. Например, использовать лиганды *O,O*- и *N,O*-типов, такие как ацетилциклогексанон или пролин, что могло бы привести к еще большему выходу продукта аминирования.
2. Использовался ли метод спектроскопии ЯМР ^{1}H для идентификации состава реакционных смесей до их разделки с целью оценки полноты протекания процессов, особенно при проведении оптимизации?
3. Имеются ли надежные данные о наличии/отсутствии разницы в фармакологическом действии различных полиморфных форм рисдиплама? Что обусловило выбор именно формы А для производства коммерческого препарата?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Диссертационная работа Коренева Георгия на тему «Разработка рациональных стратегий синтеза рисдиплама на основе производных 2,8-

диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты», отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», утвержденного приказом от «02» апреля 2026 г. № 469-ОД-У (в ред. приказа от 29.09.2026 №1524-ОД-У), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Коренев Георгий, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия».

Член диссертационного совета
НТУ.1.4.3.21
Доктор химических наук
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова

Аверин Алексей Дмитриевич

Дата: 16.11.2026 г.

Подпись Аверина А.Д. удостоверяю:
И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
доктор химических наук, профессор
Карлов Сергей Сергеевич

Сведения:

Аверин Алексей Дмитриевич
Докторская диссертация защищена по специальности
02.00.03 (1.4.3.) Органическая химия
Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Наименование организации:
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет
Телефон: +7-495-939-3571
Адрес электронной почты: alexaveron@yandex.ru