# ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.4.3.21

Навроцкого Максима Борисовича

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**

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений ввиду востребованности целевого продукта – субстанции рисдиплама клинической медициной. В настоящее время, в связи с непростой общей геополитической ситуацией, проблема замещения импорта в сфере получения активных начал жизненно важных фармацевтических препаратов является одним из ключевых факторов лекарственной безопасности страны. Дополнительный элемент актуальности настоящему исследованию придает стремление автора расширить сырьевую базу, упростить технологическое оформление и отказаться от использования дорогих и плохо регенерируемых катализаторов на основе комплексов палладия при получении целевой субстанции.

**Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация построена традиционно и состоит из семи разделов: введения, аналитического обзора литературы, 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.

**Научная новизна результатов диссертационной работы**

В ходе проведённых изысканий были разработаны оригинальные и эффективные методы синтеза функциональных производных пиридазина и конденсированной имидазо[1,2-*b*]пиридазиновой системы, которые представляют собой перспективные структурные блоки для целенаправленного создания фармакологически активных соединений.

Синтетической инновацией разработанного подхода стала уникальная последовательность превращений, ранее не описанная в литературе. Она включает в себя формирование пиридазинового ядра на начальном этапе путём гетероциклизации гидразина с моноэфиром 2-метил-4-оксопент-2-ендиовой кислоты. Последний, в свою очередь, получается в результате кротоновой конденсации метилпирувата – доступного продукта крупнотоннажной химии.

Формирование конденсированной имидазо[1,2-*b*]пиридазиновой системы в пять стадий обеспечивает эффективный доступ к широкому спектру функциональных производных соответствующих азагетеробициклов.

При этом отсутствует необходимость использования палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания, включая модифицированное сочетание по Негиши, описанное компанией-оригинатором для получения родственного структурного блока.

На основе полученного имидазо[1,2-*b*]пиридазинового фрагмента была реализована усовершенствованная стратегия синтеза рисдиплама с применением производных кислоты Мельдрума, в результате чего впервые в полной мере были устранены некоторые известные технологические ограничения.

Кроме этого, впервые предложена совершенно новая альтернативная стратегия синтеза известного ключевого интермедиата в производстве рисдиплама – 7-фтор-2-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она. Эта стратегия

основана на медь-катализируемой гетероциклизации соответствующего 3-аминоакрилата с 2,5-дигалогензамещённым пиридином.

**Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

В результате проведённых исследований было установлено, что разработанные синтетические методы формируют новую методологию получения субстанции рисдиплама, сопоставимую с известными методами по количеству стадий и суммарному выходу, при этом сохраняя ключевые характеристики активной фармацевтической субстанции.

В частности, было впервые продемонстрировано, что кратковременная обработка активной фармацевтической субстанции рисдиплама водой после формирования целевой полиморфной формы не приводит к её изменению и позволяет эффективно решить проблему повышенного содержания остаточного этанола и неорганических примесей.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании Георгия Коренева, не вызывает сомнений. Это связано с тем, что автор в своих исследованиях полагался на классические, проверенные подходы синтетической органической химии. Индивидуальность и химическое строение целевого соединения и полупродуктов его синтеза, как новых, так и описанных ранее в литературе, выполнено с использованием современных методов физико-химического анализа.

**Соответствие автореферата основному содержанию диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

**Оценка диссертационного исследования**

Диссертационное исследование Георгия Коренева выполнено в поле специальности «Органическая химия» и носит ярко выраженный прикладной характер. Автор работы задался целью разработки принципиально нового пути получения действующего начала низкомолекулярного лекарственного препарата для лечения спинальной мышечной атрофии. Основной вопрос, ответ на который была призвана дать работа Георгия Коренева заключался в следующем: возможен ли масштабируемый синтез субстанции рисдиплама без использования катализаторов на основе комплексных соединений палладия? С ответом на данный вопрос автор успешно справился, предложив инновационный подход к получению как самой субстанции, так и ключевых интермедиатов её синтеза. Получение последних с хорошим выходом и чистотой представляет собой «бутылочное горлышко» известных схем синтеза названной субстанции. В результате автору диссертационного исследования удалось добиться поставленной цели и предложить оригинальный подход к получению субстанции рисдиплама, соответствующей требованиям фармакопеи ЕАЭС.

Признание результатов работы Георгия Коренева научным сообществом подтверждается наличием у диссертанта трех публикаций в высокорейтинговых профильных журналах, входящих в первый квартиль по метрике реферативных баз данных *Scopus* и *Web of Science* и относящихся к первому уровню белого списка ВАК РФ.

Наличие в работе элемента *"know-how"* подтверждается двумя объектами интеллектуальной собственности, полученными Георгием Кореневым в соавторстве.

Важно также отметить, что интерес к результатам настоящей диссертации проявила крупная фармацевтическая компания «Р-Фарм», что подтверждает возможность их коммерциализации. Это доказывает реальный вклад автора работы в процесс замещения импорта в сфере фармацевтических субстанций и посильное участие соискателя в обеспечении лекарственной безопасности страны в условиях острой геополитической напряженности.

**Замечания по диссертации**

Несмотря на общую положительную оценку диссертации Георгия Коренева, в ходе ознакомления с текстом работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор между трифосгеном и хлористым оксалилом на стадии дезоксихлорирования енольной формы продукта ацилирования кислоты Мельдрума? Почему для этой цели, в частности, не был применен хлористый тионил, который также как трифосген и хлористый оксалил образует исключительно газообразные побочный продукты (хлористый водород и сернистый ангидрид) в аналогичных реакциях?
2. Чем обусловлен выбор этилового и бутилового спиртов при этерификации 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты? Почему не были исследованы варианты синтеза с использованием, например, изоамилового, и других эфиров указанной кислоты?
3. В легендах к схемам реакций соседствуют линейные формулы реагентов с наименованиями реагентов, которые также можно было бы представить в виде линейных формул, на кириллице. Это лишает оформление работы элемента единообразия.
4. Вызывает вопросы отсутствие у диссертанта выступлений по теме диссертации на профильных научных мероприятиях. Формально, это не является обязательным для представления работы к защите, однако элемент успешной апробации результатов исследования является положительным моментом при подготовке диссертации к защите.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой**

**образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»**

Диссертация Георгия Коренева представляет собой завершенное научное исследование в области органической химии с ярко выраженным прикладным значением. Результаты работы открывают возможности для масштабируемого получения субстанции лекарственного препарата рисдиплам на основе доступной сырьевой базы и, что наиболее важно, без использования комплексных соединений палладия в качестве катализаторов. Работа выполнена в полном соответствии с паспортом специальности «Органическая химия». Сделанные замечания и заданные вопросы ни в коей мере не снижают общей положительной оценки диссертации Георгия Коренева.

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 пп. 2.1–2.6, п.п. 2.8-2.9 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, 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, кандидат фармацевтических наук, профессор,
в.н.с., руководитель группы медицинской химии отдела медицинской и

Навроцкий Максим Борисович

биологической химии ИФАВ ФИЦ

ПХФиМХ РАН

Дата:

*(подпись)*

**Сведения:**

Навроцкий Максим Борисович

Подпись Навроцкого М.Б. подтверждаю.
Начальник отдела кадров ИФАВ РАН Бачурина О.Т.
06.11.2026 г.

Докторская диссертация защищена по специальностям

02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.16 – «Медицинская химия»

Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН

Адрес: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

Контактный телефон: +7-496-524-26-50

e-mail: maxim.nawrozkij@ipac.ac.ru