ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.4.3.21
Лермонтова Сергея Андреевича
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

В Российской Федерации устойчивое лекарственное обеспечение пациентов с редкими заболеваниями связано в том числе с развитием отечественного производства фармацевтических субстанций. Для выпуска таких препаратов по полному циклу необходимы воспроизводимые способы синтеза действующих веществ, пригодные для масштабирования. Для пациентов со спинальной мышечной атрофией и их семей особенно важно получать назначенный препарат без перерывов, поскольку лечение рассчитано на длительный срок. В связи с этим разработка способов получения рисдиплама из доступного сырья представляет актуальную задачу. Её решение создаёт основу для выпуска действующего вещества в стране и в перспективе может снизить зависимость от его внешних поставок.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация соискателя изложена на 138 страницах, включает 33 рисунка и 4 таблицы. Библиографический список насчитывает 136 источников. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения с выводами, списка сокращений и списка литературы.

Во введении сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре сопоставлены способы сборки рисдиплама, включая разработки компании-оригинатора. Рассмотрены происхождение ключевых структурных блоков, порядок их соединения и ограничения отдельных стадий. В обсуждении результатов последовательно изложены: получение из доступного сырья общего целевого интермедиата, разработка двух путей его превращения в рисдиплам и выделение субстанции в целевой кристаллической форме. В экспериментальной части приведены подробные методики синтеза и аналитические характеристики получаемых соединений. Классическая последовательность изложения позволяет

полностью проследить логику исследования от выбора синтетических маршрутов до выводов, основанных на их экспериментальной проверке.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Основным результатом считаю разработку автором новой стратегии получения ключевого имидазо[1,2-*b*]пиридазинового интермедиата из метилпирувата, которая позволила отказаться от использования препаративной хроматографии. Одним из удачных решений стал рациональный переход от этилового эфира к бутиловому, что дало возможность выделять промежуточный аминопиридазин кристаллизацией и повысить выход стадии восстановления.

При переработке синтетического подхода через производные кислоты Мельдрума автор изменил условия циклизации и обработки реакционных смесей, впервые выделил в кристаллическом виде и охарактеризовалд два полупродукта поздних стадий. Их выделение даёт возможность контролировать чистоту полупродуктов перед завершающими превращениями.

Наиболее оригинальным решением в альтернативном маршруте считаю построение пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онового ядра медь-катализируемой гетероциклизацией 3-аминоакрилата с 2-иод-5-фторпиридином. Новое распределение реакционных функций между исходными веществами и последовательное использование двух реакционных центров пиридинового компонента определяют синтетическую ценность подхода. Полученные результаты привели к разработке нового способа получения одного из ключевых интермедиатов синтеза рисдиплама, а оба маршрута были реализованы без использования стадий кросс-сочетаний, катализируемых комплексами палладия.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Представленная работа развивает подходы к направленному синтезу функционализированных азотсодержащих гетероциклов. На примере имидазо[1,2-*b*]пиридазинового каркаса показано, как введение ключевых заместителей на стадии пиридазинового предшественника позволяет задать их положение в конденсированной системе. Исследованная в работе медь-катализируемая гетероциклизация даёт основу для разработки способов получения других производных пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-она. Оба направления представляют интерес для синтеза родственных соединений, востребованных в медицинской химии.

Практическая значимость работы состоит в том, что оба предложенных маршрута доведены до получения конечной субстанции рисдиплама с заданными показателями качества. Синтез ключевых интермедиатов из доступного сырья и выделение ряда полупродуктов в кристаллическом виде повышают технологическую привлекательность разработанных процессов и позволяют осуществлять аналитический контроль получаемых продуктов на каждой стадии. Предложенные подходы к приданию субстанции целевой полиморфной формы и ключевых аналитических показателей довершают этап разработки и позволяют перейти, как отмечено в автореферате, к переносу технологии на производственную площадку индустриального партнера.

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

Диссертация выполнена на хорошем экспериментальном уровне. Предложенные синтетические маршруты доведены до получения искомой молекулы рисдиплама, а для установления строения синтезированных соединений и оценки качества субстанции использованы современные физико-химические методы анализа. Объём и качество представленного и опубликованного экспериментального материала позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации автора полностью обоснованными.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Работа Георгия Коренева представляет собой завершенное научно-практическое исследование, посвященное переосмыслению самой концепции разработки подхода к получению действующего начала жизненно важного лекарственного препарата - рисдиплам. Соискатель очень четко идентифицировал «узкие места» существующих синтетических схем, лежащих в основе получения желаемого продукта. При этом, соискатель обнажает тотальную зависимость всех известных маршрутов от реакций, катализируемых комплексами палладия. Ахиллесовой пятой известных схем является региоселективное получение должным образом замещенных функциональных производных пиридазина и его имидазо-аннелированного аналога. В ходе выполненной работы, соискателю удается не только освободиться от использования комплексов палладия, но и решить проблемы региоселективности там, где они возникают. Последнее – особенно ценно, так как речь идет не просто о разработке очередного способа синтеза субстанции рисдиплама. Самым сложным является пригодность этого инновационного подхода для обеспечения фармакопейной чистоты целевой субстанции и

получения ее конкретной полиморфной формы. И с этими задачами соискателю, в итоге, удалось успешно справиться.

Замечания по диссертации

В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы и замечания:

1. При исследовании маршрута синтеза целевой субстанции с использованием хелатных комплексов меди, автор установил преимущество использования 1,10-фенантролина по сравнению с лигандами на основе фосфора. Вопрос – почему автор не изучил влияние на протекание этой реакции азотистых лигандов, отличных от 1,10-фенантролина? Не исключено, что одно или несколько веществ из этой выборки могли бы дать лучшие результаты, чем при использовании 1,10-фенантролина.
2. С чем связано то, что автором не было выполнено углубленного исследования реакции аминолиза производного фторпиридопиримидина, как одного из двух ключевых подходов к получению субстанции рисдиплама?
3. Диссертация, равно как и автореферат, не свободны от опечаток и стилистических недочетов.

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

Диссертационное исследование Георгия Коренева выполнено на высоком уровне и в полной мере соответствует специальности ВАК РФ «Органическая химия». Сделанные замечания и сформулированные вопросы ни в коей мере не снижают общей положительной оценки работы.

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,
профессор, заведующий отделом
органической химии и
перспективных функциональных
материалов ИФАВ РАН

Лермонтов Сергей
Андреевич

Дата: 16 ноября 2026 г.

(подпись)

Сведения:

Лермонтов Сергей Андреевич

Докторская диссертация защищена по специальности
02.00.03 – «Органическая химия»

Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН;
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.
контактный телефон: +7 (496) 524□25□87. e-mail: lermontov52@yandex.ru.

Подпись Лермонтова Сергея Андреевича заверяю:
Ученый секретарь ИФАВ РАН,
к.б.н. Л.В. Аникина