ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертацию Коренева Георгия

«Разработка рациональных стратегий синтеза рисдиплама на основе производных 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 «Органическая химия»

Диссертационная работа Коренева Георгия посвящена разработке новых подходов к синтезу рисдиплама и ключевых интермедиатов его получения. Актуальность выбранной темы определяется как высокой практической значимостью самого препарата для терапии спинальной мышечной атрофии, так и сохраняющимися ограничениями известных способов его синтеза. Несмотря на значительный объем накопленных к настоящему времени научных данных, развитие технологии получения рисдиплама долгое время было связано преимущественно с совершенствованием первоначальных маршрутов компании-оригинатора, в основе которых лежат технологически сложные последовательности с использованием палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания. В этой связи поиск принципиально иных, более технологичных и основанных на доступном сырье синтетических решений, представляет несомненный интерес для современной органической и медицинской химии.

Важным достоинством работы является то, что она не сводится к локальной оптимизации отдельных известных стадий. В ее основу положена самостоятельная синтетическая концепция, сформированная в результате ретросинтетического анализа молекулы рисдиплама. Центральным элементом этой концепции стало использование сложных эфиров 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты в качестве опорных структурных блоков, способных объединить два различных направления построения целевой молекулы. Такой подход позволил Георгию Кореневу последовательно перейти от поиска и разработки способа получения ранее неописанного ключевого интермедиата к разработке на его основе заключительных стадий синтетической последовательности получения рисдиплама.

Существенная часть исследования посвящена формированию высокофункционализированного имидазо[1,2-*b*]пиридазинового блока. В ходе работы был предложен новый подход к получению исходного пиридазинового фрагмента из метилпирувата с последующим направленным

преобразованием функциональных групп и формированием конденсированной гетероциклической системы. Особо следует отметить, что разработка данного маршрута потребовала решения ряда нетривиальных задач, связанных с селективностью превращений, реакционной способностью азидных и тетразольных производных, а также препаративным выделением промежуточных соединений. В конечном итоге автору удалось получить воспроизводимую синтетическую последовательность, не требующую применения палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания и промежуточной хроматографической очистки. Проведенное масштабирование разработанного подхода до мультиграммовых загрузок подтверждает его практическую реализуемость.

Полученный ключевой интермедиат был далее использован в двух независимых вариантах синтеза рисдиплама. Первый представлял собой глубокую переработку подхода, основанного на производных кислоты Мельдрума. Проведенная оптимизация позволила устранить ряд существенных недостатков и, что особенно важно с технологической точки зрения, обеспечить выделение стабильных кристаллических полупродуктов на поздних стадиях процесса. Это дало возможность сформировать полноценные контрольные точки синтеза, упростить очистку и повысить его воспроизводимость. Второе направление стало результатом оригинального ретросинтетического решения и привело к разработке нового способа построения функционализированного пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онового ядра посредством медь(I)-катализируемой гетероциклизации. Тем самым в работе были не только предложены альтернативные пути получения конкретного лекарственного средства, но и продемонстрированы новые возможности синтеза гетероциклических систем данного типа.

Практическая завершенность исследования проявляется в том, что работа не заканчивается получением целевой молекулы. Значительное внимание уделено вопросам качества активной фармацевтической субстанции. Были исследованы условия формирования требуемой полиморфной формы рисдиплама, оптимизирована процедура очистки и найден простой способ снижения содержания остаточных органических растворителей и неорганических примесей без изменения кристаллической структуры вещества. Полученная в рамках работы субстанция соответствовала установленным регуляторными требованиями критериям приемлемости по основным контролируемым показателям качества. В настоящее время разработанные технологии синтеза и очистки переносятся на производственную площадку.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Структура и чистота полученных соединений подтверждены комплексом современных физико-химических методов анализа, включающим спектроскопию ЯМР, масс-спектрометрию, ВЭЖХ и порошковую рентгеновскую дифракцию. Результаты исследования опубликованы в трех рецензируемых научных статьях; по материалам работы также получено два патента.

За время выполнения диссертационного исследования Георгий Коренев проявил себя как самостоятельный, инициативный и квалифицированный исследователь. Он продемонстрировал способность не только уверенно решать сложные экспериментальные задачи органического синтеза, но и планировать разработку: критически оценивать известные решения, формулировать собственную синтетическую гипотезу, последовательно проверять ее экспериментально и корректировать направление работы на основании полученных результатов. Существенным достоинством соискателя считаю сочетание глубокого знания фундаментальных химических процессов, реакционной способности исследуемых соединений с пониманием технологических аспектов разрабатываемого процесса. Личный вклад автора в постановку и проведение исследований, анализ экспериментальных данных, обобщение результатов и подготовку научных публикаций является определяющим. Текст диссертации прошел проверку в системе «Антиплагиат» и характеризуется высоким уровнем оригинальности – 82.08 %.

Считаю, что диссертационная работа Коренева Георгия представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в котором решена актуальная задача разработки новых рациональных подходов к синтезу сложной и востребованной молекулы. Результаты работы не только обладают научной новизной, но и востребованы индустрией. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Научный руководитель: PhD, Иванов Роман Алексеевич,
председатель Ученого совета, директор Научного центра трансляционной медицины АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»

_____ / Р. А. Иванов /

подпись Иванова Р.А. заверяю

Руководитель группы по работе с НПР АНОО ВО «Университет «Сириус» Косуля И.С.

28.10.2026