ОТЗЫВ

Островерхова Петра Васильевича
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

Диссертация Коренева посвящена актуальной теме разработки подходов к масштабируемому синтезу субстанции рисдиплама. Исследование соответствует критически важным технологиям и научно-техническим направлениям развития РФ, а также отвечает интересам по сохранению суверенитета РФ в области производства фармацевтических субстанций. Также, хочется подчеркнуть прикладной характер работы, направленный на практическое внедрение ее результатов, так как особый акцент в ней сделан на использовании доступного сырья и относительно дешевых катализаторов, что отражено и в текстах автореферата и диссертации. В связи с вышеперечисленными причинами можно утвердить актуальность представляемого исследования.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация построена традиционным образом и состоит из основных разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений использованной литературы. Работа изложена на 138 страницах, содержит 33 рисунка и 4 таблицы. Список литературы включает 136 наименований.

Научная новизна результатов диссертационной работы

В ходе проведенного исследования были разработаны и впервые описаны эффективные методы синтеза целевого продукта рисдиплама, а также всех ключевых прекурсорных соединений. К новизне представленной работы также можно отнести описание пилотной работы по реализации опытно-промышленной технологии получения фармакологически активных соединений.

Синтетическая новизна разработанного подхода заключается в уникальной последовательности превращений, ранее не описанной в литературе. На первом этапе формируется пиридазиновое ядро путем гетероциклизации гидразина с моноэфиром 2-метил-4-оксопент-2-ендиовой кислоты. Последний получают кротоновой конденсацией метилпирувата, являющегося доступным продуктом крупнотоннажной химии.

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

При этом отпадает необходимость в палладий-катализируемых реакциях кросс-сочетания, включая модифицированное сочетание по Негиши, описанное компанией-оригинатором для получения родственного структурного блока.

На основе полученного имидазо[1,2-b]пиридазинового фрагмента реализована усовершенствованная стратегия синтеза рисдиплама с использованием производных кислоты Мельдрума, что позволило впервые в полной мере устранить ряд известных технологических ограничений.

Кроме того, впервые предложена принципиально новая альтернативная стратегия синтеза известного ключевого интермедиата производства рисдиплама 7-фтор-2-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-она. Данная стратегия основана на медь-катализируемой гетероциклизации соответствующего 3-аминоакрилата с 2,5-дигалогензамещенным пиридином.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В представленной работе показана работоспособность разработанной технологии на основе новой методологии получения субстанции рисдиплама, исходя из кислоты Мельдрума. Также было впервые показано, что обработка субстанции рисдиплама водой не приводит к изменению целевого полиморфного состояния, что, в свою очередь, позволяет решить проблему повышенного содержания остаточного этанола и неорганических примесей и упростить очистку целевого продукта. Возможность проведения очистки целевой субстанции и ключевых прекурсоров без использования хроматографических методов значительно удешевляет технологию, чем повышает потенциал ее внедрения.

В работе также приводится алгоритм выделения и очистки активной фармацевтической субстанции в соответствии с действующими требованиями фармакопеи ЕАЭС и установленным критериям приемлемости по содержанию родственных органических примесей, неорганических примесей и остаточных органических растворителей. Это еще раз подтверждает практическую значимость диссертационного исследования.

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, так как автором использованы классические и эффективные подходы синтетической органической химии, что подтверждается представленными в работе результатами. Индивидуальность

и химическое строение целевого соединения и полупродуктов синтеза, как новых, так и описанных ранее, выполнено с использованием современных методов физико-химического анализа и не вызывает сомнений.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационное исследование Георгия Коренева выполнено в рамках специальности «Органическая химия» и имеет выраженную прикладную направленность. Целью работы стала разработка принципиально нового способа получения действующего вещества низкомолекулярного лекарственного препарата для терапии спинальной мышечной атрофии. Ключевой вопрос, на который должна была ответить работа, состоял в следующем: возможен ли масштабируемый синтез субстанции рисдиплама без применения катализаторов на основе комплексных соединений палладия? Автор успешно решил эту задачу, предложив инновационный подход к получению как самой субстанции, так и ключевых интермедиатов ее синтеза. Получение последних с высокими выходом и чистотой является лимитирующим фактором известных схем синтеза указанной субстанции. В результате автору удалось достичь поставленной цели и предложить оригинальный подход к получению субстанции рисдиплама, соответствующей требованиям фармакопеи ЕАЭС.

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

Наличие в работе новшества подтверждается двумя объектами интеллектуальной собственности, полученными Георгием Кореневым в соавторстве.

Существенно также, что интерес к результатам диссертации проявила крупная фармацевтическая компания «Р-Фарм», что подтверждает возможность их коммерциализации. Это свидетельствует о реальном вкладе автора в процесс импортозамещения в сфере фармацевтических субстанций и о непосредственном участии соискателя в обеспечении лекарственной безопасности страны в условиях нестабильной геополитической ситуации.

Замечания по диссертации

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

1. При проведении синтеза схожих по строению блоков 17 и 21 был использован высокотоксичный оксихлорид фосфора, который также является веществом с высокой коррозийной активностью. С учетом общей ориентированности работы на прикладное использование лабораторной технологии синтеза, возникает вопрос: рассматривались ли другие варианты проведения данного превращения?
2. При проведении одного из финальных этапов синтеза целевой субстанции, а именно при циклизации соединения 5 с образованием 6, описана замена пропанола на бутанол с целью увеличения эффективности перекристаллизации. Не совсем понятно, как изменение структуры растворителя на одно метиленовое звено кардинально повлияло на процесс перекристаллизации? Также, интересно, чем обусловлен выбор именно бутанола?
3. В синтезе пиперазин-содержащего блока 4 были использованы ортогональные защитные группы. В связи с чем была выбрана именно тритильная защитная группа и были ли рассмотрены альтернативы?
4. В тексте диссертации автором не приводятся экспериментальные данные, подтверждающие строение полученных соединений (масс-спектры, ЯМР-спектры). Это безусловно не является обязательным требованием для защиты диссертации и привело бы к увеличению ее объема, однако упростило бы восприятие экспериментальных данных, и было бы интересно взглянуть на спектры ЯМР продуктов финальных этапов синтеза.

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

Диссертация Георгия Коренева является завершенным научным исследованием в области органической химии с выраженной прикладной значимостью. Полученные результаты создают предпосылки для масштабируемого получения субстанции лекарственного препарата рисдиплама на основе доступной сырьевой базы и, что особенно важно, без применения комплексных соединений палладия в качестве катализаторов. Работа полностью соответствует паспорту 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, пп. 2.8–2.9 Положения о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организации 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».

Кандидат химических наук, доцент
кафедры ХТБАСМиОХ, РТУ
МИРЭА — Островерхов Петр Васильевич

Дата: 16.11.2026

(подпись)

Сведения:

Островерхов Петр Васильевич

Кандидатская диссертация защищена по специальности
1.4.9. «Биоорганическая химия»
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского

Адрес: 119571, ЦФО, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 86

Контактный телефон: +7-985-972-70-69

e-mail: ostroverhov@mirea.ru

Подпись сотрудника РТУ МИРЭА д.х.н., проф. Грязнова А. заверяю
Заместитель Первого проректора ФГБОУ ВО
«МИРЭА – Российский технологический университет» _____ Ю.А. Ефимова