ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.4.3.21
Оганесяна Эдуарда Тониковича
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

Для отечественной фармацевтической промышленности вопрос о выпуске препаратов для лечения редких заболеваний тесно связан с возможностью получать их действующие вещества на собственных предприятиях. Рисдиплам представляет в этом отношении особый интерес, поскольку применяется для длительного лечения спинальной мышечной атрофии. Освоение синтеза его субстанции из доступного сырья имеет значение для обеспечения пациентов препаратом и развития производства по полному циклу. В химическом отношении перед соискателем стояла задача найти такой порядок сборки сложной молекулы, при котором удаётся выделять промежуточные продукты в количествах и с чистотой, достаточными для дальнейшего серийного производства. Считаю тему диссертации очень своевременной, поскольку разработанные маршруты создают основу для локализации синтеза титульной субстанции.

Структура и содержание диссертационной работы

Работа построена по классическому принципу и представлена на 138 страницах. В ней приведены 33 рисунка и 4 таблицы, библиография насчитывает 136 источников. Литературный обзор подводит к выбору исходных соединений и вариантов построения молекулы рисдиплама. Основное место отведено обсуждению результатов синтеза полупродуктов, разработке двух маршрутов получения и выделения субстанции. Методики и характеристики полученных соединений собраны в экспериментальной главе. Заключительная глава содержит выводы и перспективы дальнейшей разработки.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Автор разработал оригинальный способ получения имидазо[1,2-*b*]пиридазинового предшественника из метилпирувата и показал, что один и тот же структурный блок позволяет по-разному подходить к построению всего гетероциклического каркаса молекулы. При разработке общего участка синтеза показателен подход к получению аминопиридазина. Сопоставление спектральных данных с результатами восстановления позволило учесть азидо-тетразольную таутомерию исходного соединения и обосновать выбор препаративного метода.

Наиболее оригинальным считаю решение, принятое при построении пиридопиримидинового ядра. Выбирая 2-иод-5-фторпиридин в качестве исходного сырья для реакции с 3-аминоакрилатом, автор уже учитывал, каким образом будет введён спироциклический фрагмент на следующей стадии. Различная реакционная способность связей C–I и C–F использована для последовательного решения обеих задач. Связь C–I задействована при медь-катализируемой гетероциклизации, а сохранившийся атом фтора затем замещается спироциклическим амином. Так найден новый способ получения известного ключевого интермедиата и показана его пригодность для дальнейшего синтеза рисдиплама.

Свой вклад соискатель внёс и в развитие схемы на основе производных кислоты Мельдрума. Здесь существенным результатом считаю выделение и характеристику двух полупродуктов, образующихся при замещении и последующем замыкании цикла. Получение этих соединений в индивидуальном виде позволило экспериментально проследить отдельные превращения в той части известной схемы, где промежуточные продукты передавались на следующие стадии в составе реакционных смесей.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В теоретическом отношении работа представляет большой интерес для химии конденсированных гетероциклов. На примере дигалогензамещённого пиридина показано, как два реакционных центра одного исходного соединения можно последовательно использовать для построения гетероциклического ядра и его дальнейшей функционализации. Этот принцип может быть использован при разработке способов синтеза родственных пиридопиримидинонов.

С позиций фармацевтической химии существенным результатом является отработка перехода от гидрата продукта, выделяемого по обеим синтетическим схемам, к целевой безводной форме A. При разработке окончательной схемы очистки удалось совместить получение заданной кристаллической формы с соблюдением установленных пределов содержания примесей и остаточных растворителей. Такая проработка заключительных операций создаёт основу для дальнейшего освоения технологии получения субстанции.

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

Приведённые препаративные методики и спектральные характеристики соединений позволяют соотнести предложенные схемы с результатами опытов. Качество конечного продукта оценено по результатам широкого спектра физико-химических методов анализов. Считаю, что представленный экспериментальный материал достаточен для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций соискателя.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационная работа Георгия Коренева, выполненная в рамках специальности «Органическая химия», несет в себе элемент междисциплинарного исследования. Автор поставил перед собой задачу разработать принципиально новый метод получения активного компонента низкомолекулярного лекарственного препарата, предназначенного для лечения спинальной мышечной атрофии, но при этом уйти от основных недостатков присущих другим, уже использующимся в индустрии подходам. Задача, безусловно, амбициозная и злободневная в свете остроты вопроса замещения импорта в сфере лекарственных препаратов.

При анализе данной работы невольно напрашивается историческая параллель с 20-ми годами прошлого века, когда был организован Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт и под началом Магидсона Онисима Юльевича были начаты и успешно проводились работы по замещению импортных (швейцарских и немецких) лекарственных препаратов и разработке оригинальных отечественных лекарств. Век спустя история повторяется, и страна также нуждается в замещении импорта лекарственных препаратов из недружественных стран.

Георгий Коренев в рамках своего диссертационного исследования, успешно справился с поставленной серьезной задачей, предложив инновационный подход к синтезу как самой субстанции рисдиплама, так и наиболее важных промежуточных соединений. Получение последних с высоким выходом и чистотой является ключевым этапом известных схем синтеза данной субстанции. В результате выполненной работы автору удалось достичь поставленной цели и предложить новаторский подход к синтезу субстанции рисдиплама, соответствующей стандартам фармакопеи Евразийского экономического союза.

Признание научных достижений Георгия Коренева подтверждается наличием у диссертанта трёх публикаций в авторитетных профильных изданиях, входящих в первый квартиль по метрике реферативных баз данных Scopus и Web of Science и относящихся к первому уровню белого списка Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

По результатам работы также были опубликованы объекты интеллектуальной собственности, полученные Георгием Кореневым в соавторстве. Необходимо подчеркнуть, что результаты данного диссертационного исследования вызвали значительный интерес со стороны крупной фармацевтической компании «Р-Фарм». Это свидетельствует о потенциале коммерциализации полученных результатов.

Таким образом, диссертация вносит весомый вклад в процесс замещения импорта фармацевтических субстанций и способствует

обеспечению лекарственной безопасности страны в условиях нарастающей геополитической напряжённости.

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 конкретной полиморфной формы субстанции рисдиплама, на получение которой было нацелено настоящее диссертационное исследование?
2. Существуют ли различия в острой токсичности и биологической доступности между различными полиморфными формами субстанции рисдиплама? Вопрос – не праздный, так как полиморфизм АФС, подчас, играет важную роль в определении фармакологического профиля того или иного лекарственного препарата. Ярким примером этого является роль полиморфизма у действующего вещества лекарственного препарата “Norvir” [Morissette S. L. et al. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – Vol. 100. – №. 5. – P. 2180-2184.].

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 законченное научное исследование в области органической химии, обладающее ярко выраженной практической значимостью. Результаты работы открывают перспективы для масштабируемого производства субстанции лекарственного препарата «Рисдиплам», используя доступную сырьевую базу и, что особенно важно, избегая применения комплексных соединений палладия в качестве катализаторов. Исследование выполнено в строгом соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям по специальности «Органическая химия». Высказанные замечания и заданные вопросы никоим образом не умаляют 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 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
советаНТУ.1.4.3.21
Доктор химических
наук,профессор,заведующий
кафедрой органической
химии,Пятигорский медико-
фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России

Оганесян Эдуард
Тоникович

Дата:

(подпись)

Сведения:

Оганесян Эдуард Тоникович

Докторская диссертация защищена по специальности
3.4.2. фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России;
357532, Пятигорск, проспект Калинина, д.11.
контактный телефон: 8-928-911-43-65; e-mail:edwardov@mail.ru.

Подпись(и)
Заверяю:
Заместитель начальника отдела правового и кадрового обеспечения Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России