ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.4.3.21
Аксенова Александра Викторовича
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

Всю историю человечество стремилось к увеличению продолжительности и качества жизни, что первично было достижимо в первую очередь, совершенствованием систем, обеспечивающих личную гигиену и контроль за эпидемиями и, в меньшей степени, развитием фармакологии, базирующейся ранее на лекарственных травах, отварах и теории, основой которой служил эмпирический опыт. Такой подход долгое время обеспечивал в большей степени общую выживаемость популяции, естественным образом игнорируя редкие заболевания. Ситуация резко изменилась в 20 веке, когда произошел резкий скачок в познании сразу нескольких областей знания, включая открытия в области физиологии, медицины, химии, а также, физико-химических методов анализа, позволивших выделить и определить структуры действующих веществ известных лекарственных растений. Резкое снижение смертности от бактериальных инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний и других популярных причин сместило фокус внимания на новые объекты, статистическая значимость которых в виду вышесказанного начала расти параллельно росту гуманистических стремлений человечества. Одним из таких объектов является спинальная мышечная атрофия, которая до недавнего времени (1995 г) не диагностировалась и записывалась как СВДС или другие диагнозы, хотя каждый год в России рождается порядка 120-150 детей с подобным диагнозом. Данная работа посвящена разработке новых синтетических маршрутов для синтеза рисдиплама, что является важной задачей, решающей задачи жизнеобеспечения населения, продовольственного суверенитета, а также позволяющая в дальнейшем модифицировать структуру соединения-лидера для получения более эффективных аналогов. Таким образом, исследование является актуальным и имеет высокую научно-практическую значимость.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 138 страницах, включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть,

заключение, список сокращений и список литературы. В представленном тексте содержатся 33 рисунка и 4 таблицы; список литературы включает 136 источников, оформленных в соответствии с требованиями.

В литературном обзоре рассмотрены подходы к терапии спинальной мышечной атрофии и основные маршруты синтеза рисдиплама, что подчеркивает актуальность представленной тематики. В обсуждении результатов показано получение производных пиридазина и имидазо[1,2-*b*]пиридазина, разработке двух ветвей сборки молекулы рисдиплама, а также получению целевой кристаллической формы.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Автором предложено два маршрута к синтезу титульного препарата рисдиплама. В ходе работы над первым подходом были предложены оригинальные подходы к целому ряду ценных промежуточных субстанций, которые могут быть использованы для построения других практически значимых соединений. Существенным результатом является предложенная ретросинтетическая логика раннего введения карбоксильной функции в предшественник имидазо[1,2-b]пиридазинового ядра. В отличие от подхода, при котором функционализация положения С-6 осуществляется после построения конденсированной системы, в исследованном маршруте необходимая функция формируется уже на стадии пиридазинового предшественника. Последующие превращения позволяют получить сложный эфир 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновой кислоты без разделения региоизомеров и без палладий-катализируемого кросс-сочетания. Тем самым работа демонстрирует, как изменение порядка формирования гетероциклического ядра и введения заместителей может решить задачу региоконтроля, что в сумме представляет большую новизну, чем заявляет автор в тексте диссертации.

Предложенный альтернативный маршрут фактически меняет характер сборки пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онового фрагмента, заменяя стадию нуклеофильной атаки аминогруппы по хлорметиленовой компоненте на медь-катализируемое сочетание, что не только повышает новизну исследования, но и дает дополнительную свободу маневра в модификации структуры получаемого соединения.

Стоит отдельно отметить оптимизацию условий на каждой стадии исследования. В ходе работы помимо ключевых интермедиатов были показаны новые методы синтеза ряда других соединений, которые могут быть использованы в иных исследованиях.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается прежде всего в развитии

представлений о стратегиях построения функционализированных азотсодержащих гетероциклов. Рисдиплам объединяет имидазо[1,2-b]пиридазиновый и пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-оновый фрагменты, синтетическая доступность которых важна не только для получения конкретного лекарственного соединения. Обзорные работы, приведённые в диссертации, показывают, что оба каркаса используются при поиске биологически активных соединений и допускают разнообразную функционализацию. Поэтому разработанные подходы их направленной сборки представляет самостоятельный интерес для химии гетероциклов.

Практическая значимость работы фактически, сформулирована в цели и задачах данного исследования. Получение титульной субстанции представляет собой важную задачу для снижения детской смертности и относится к приоритетным задачам общества. Помимо этого, исследование оставляет фундамент для расширенных исследований структура-биологическая активность производных Рисдиплама и других соединений, которые могут быть получены по описанным методикам. Отдельно стоит отметить, что решенные в конце диссертации проблемы очистки и полиморфизма могут применяться для внедрения в рамках получения целевого соединения по оригинальной методике или будущим альтернативным маршрутам.

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

Логика построения эксперимента, подбор условий, интерпретация результатов осуществлены в соответствии с современными представлениями в области органической химии.

Основные положения диссертационной работы изложены в 3 авторитетных рецензируемых научных изданиях, а также представлены на большом числе ведущих всероссийских конференций. Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^{1}H, ^{13}C ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, порошковая дифракция для анализа кристаллической фазы полученных соединений. Все вышеизложенное не оставляет сомнений в выводах, сделанных в работе.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата соответствует основному содержанию диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационная работа Коренева Георгия представляет собой

самостоятельное исследование, посвящённое разработке рациональных путей синтеза Рисдиплама и его гетероциклических интермедиатов. Автор последовательно рассматривает ограничения известных маршрутов, предлагает альтернативный способ получения производных имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислоты и использует полученный структурный блок в двух схемах сборки целевой молекулы. Существенным результатом является построение пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-онового ядра посредством медь-катализируемого превращения 3-аминоакрилата, дополняющее подход через производные кислоты Мельдрума. Работа не ограничивается получением рисдиплама: описанные пиридазиновые и имидазо[1,2-b]пиридазиновые интермедиаты представляют самостоятельный интерес для химии азотсодержащих гетероциклов. Внимания заслуживает и исследование заключительных стадий выделения субстанции, в том числе влияния водной промывки на остаточные примеси и кристаллическую форму.

Результаты изложены в трех научных публикациях высокого уровня, индексируемых реферативными базами Scopus и Web of Science. Тема диссертации, цели и задачи работы, работы, опубликованные в ходе работы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют заявленной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Замечания по диссертации

1) В работе присутствуют некоторые неточности и опечатки:

Стр. 41 «никеля Реннея», Стр. 109 «выдерживали при перемешивали», Стр. 110 «приводила к кристаллизации продукта и получении», Стр. 68 «были использованы следующие кислоты Льюиса: **TsOH**, Bi(OTf)3 и InBr3.»

2) В схемах диссертации отсутствует выход промежуточных и конечных соединений, хотя в тексте и экспериментальной части он присутствует, что затрудняет восприятие материала.

3) Выход соединения **35** на рисунке 17 достаточно низкий – около 25%. Не рассматривали ли вы альтернативную конденсацию ПВК и ее гидразида в присутствии кислотного катализатора?

4) Для первого подхода был использован конвергентный подход, в котором соединение **23** собиралось перед проведением реакции. Возможно ли получение подобного билдинг-блока для маршрута, изображенного на рисунке 28?

5) Вступает ли в реакцию циклизации аминопиридин 23 с интермедиатом **31**?

6) Рассматривал ли автор модификации структуры Рисдиплама?

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

Диссертационная работа Георгия Коренева представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, посвящённое разработке рациональных стратегий синтеза рисдиплама и его ключевых гетероциклических интермедиатов. Автором предложен путь к производным 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновой кислоты на основе раннего введения карбоксильной функции, модифицирована схема синтеза через производные кислоты Мельдрума и реализован альтернативный способ построения пиридо[1,2-a]пиримидин-4-онового ядра. Полученные результаты имеют значение для развития методов синтеза функционализированных азотсодержащих гетероциклов и создают основу для дальнейшей технологической разработки способов получения Рисдиплама и его аналогов.

Диссертационная работа Коренева Георгия «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,
профессор, декан химического
факультета ФГАОУ ВО «Северо-
Кавказский федеральный
университет»

Аксенов Александр
Викторович

Дата: 09.11.2026

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
Начальник Управления
делами СКФУ
Логачева А. В.

Сведения:

Аксенов Александр Викторович
Докторская диссертация защищена по специальности
02.00.03 (1.4.3.) Органическая химия.
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», 355017 г. Ставрополь, ул. Пушкина д.1, 89187430256, e-mail aaksenov@ncfu.ru, декан химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»