ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.4.3.21
Аксенова Николая Александровича
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

Полный синтез практически значимых молекул воспринимается в первом приближении, как направленная, утилитарная сборка заранее известного молекулярного мотива, фактически, как подбор удачных, ранее описанных условий под конкретный субстрат, к чему действительно стремятся исследователи, поскольку творческий поиск и глубокая оптимизация, в таком случае, являются действительно трудо- и ресурсоемкими и несут высокий риск отказа на поздних стадиях выполнения ретросинтетического плана. Тем не менее несмотря на то, что такой подход является предпочтительным, он несет в себе последствия фундаментальной проблемы научных публикаций – распространенного подбора субстрата под превращение, что распространено и несет скрытые риски невозможности воспроизведения методик на новых субстратах. С данной точки зрения, полный синтез похож на разработки в сфере ВПК, где также существуют конкретные конечные характеристики и невозможность отступать от изначального плана. Таким образом, подобно военным разработкам, осуществление полного направленного синтеза в виду необходимости поиска именно условий, а не удачных субстратов, зачастую, приводит к появлению новых и усовершенствованных методик и, безусловно, имеет высокую ценность и для фундаментальной науки.

Представленное исследование посвящено разработке новых методов получения Рисдиплама, значение которого в данный момент сложно переоценить. Действительно, на территории РФ каждый год фиксируется значительное количество случаев спинальной мышечной атрофии, которая несмотря на лишь недавно открытые методы диагностики представляет собой значительную угрозу для населения и дает высокую нагрузку на бюджет страны, в то время как внедрен лишь один ответственный препарат для терапии данного заболевания. Таким образом, исследование является актуальным с точки зрения фундаментальной и прикладной науки и имеет высокую научно-практическую значимость.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа общим объемом 138 страниц состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, перечня сокращений и списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 33 рисунками и 4 таблицами, а библиографический список насчитывает 136 источников, оформленных согласно установленным стандартам.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Научная новизна представленного исследования основывается на принципах, изложенных во введении к отзыву. Действительно, будучи зажатыми в рамки целевой структуры работа предлагает целый набор новых методов в области химии гетероциклических соединений, в частности, имидазо[1,2-b]пиридазиновой и пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-оновой систем. Новизной обладает и обнаруженная возможность восстановительного раскрытия тетразольного цикла, для чего проделана большая работа. В целом, было предложено множество путей получения малодоступных или ранее неизвестных соединений, что может стать отправной точкой для дальнейших исследований. Стоит отметить тщательный подбор условий на всех этапах исследования, что оставляет пул дополнительной информации относительно исследованных явлений.

Предложенные способы сборки ключевого соединения обладают новизной и являются эффективными, позволяя получать продукт, соответствующий требованиям чистоты и биодоступности, что раскрыто в последнем разделе. С точки зрения синтетических эквивалентов, их можно представить как конденсацию 2-аминопиридина с аналогами соединения **31**, однако, на практике работа требовала значительно большего творческого поиска. Разработанные стратегии действительно значительно отличаются друг от друга и могут быть использованы для получения широкого круга модифицированных структур, а сам подход, включающий обращение полярности ключевого интермедиата можно считать в полной мере новаторским.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается в новых раскрытых в ходе работы аспектах реакционной способности пиридазинонового и производного от него имидазо[1,2-b]пиридазинового ядра, реакций восстановления азидного фрагмента, каскадных трансформаций с участием производных кислоты Мельдрума и подходов безметальной сшивки гетероциклических фрагментов. Раскрытая во второй части работы медь-катализуемое сочетание-гетероциклизация представляет собой особый интерес и может стать основой для дальнейших исследований. Показанные в

работе данные позволяют в должной мере судить о чувствительности реакций к характеру замещения и условиям реакции, что также имеет теоретическую значимость.

Практическая значимость работы заключается в разработке двух методов синтеза практически значимого соединения Рисдиплама, что станет хорошим фундаментом для внедрения препарата в практику. Полученные в работе ключевые интермедиаты являются коммерчески недоступными и могут быть применены для синтеза родственных соединений и производных титульной молекулы.

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

В ходе работы были использованы современные инструменты и теоретические представления в области органической химии. Все выводы подкреплены экспериментальными данными и не вызывают сомнений.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в трёх авторитетных рецензируемых научных изданиях и представлены на многочисленных ведущих всероссийских конференциях. Экспериментальная часть выполнена с применением современных методов исследования, включая ЯМР-спектроскопию на ядрах $1H$ и $13C$, ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения и порошковую дифракцию для анализа кристаллической фазы полученных соединений. Совокупность представленных данных подтверждает обоснованность выводов, сделанных в работе.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата соответствует основному содержанию диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационная работа Коренева Георгия представляет собой самостоятельное и завершённое исследование, посвящённое разработке двух полярно различающихся подходов к синтезу рисдиплама и его гетероциклических предшественников, в ряду которых ключевую роль играет диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоновой кислота и ее производные. Исследование создает базу не только для отечественного производства препарата, от импорта которого зависит отечественная медицина, но и оставляет предпосылки для дальнейших работ в области органической химии. Следует отметить, что работа производит хорошее впечатление с точки зрения ретросинтетической логики и постановки эксперимента. Разработанные два подхода обеспечивают высокую гибкость, позволяющую производить

дальнейшие модификации структуры.

Результаты изложены в трех научных публикациях, представленных в авторитетных изданиях и 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 ошибки в расчетах массы иона в HRMS для соединений **35**, **39**, **48**, **23**, **11a**, при этом стоит отметить, что корректные значения зачастую лучше согласуются с найденной массой M/Z

2) Сравнение отношения площадей пиков примесей к площади пика продукта подходит в первом приближении, однако в ходе дальнейшей работы следует провести нормировку с использованием аналитических стандартов, учитывая разные коэффициенты поглощения УФ.

3) На рисунке 18 автор производит прямое замещение хлора в системе ТГФ(ДМСО)+NH_3, однако, условия значительно различаются для хлорангидрида **35.1** и эфира **35.7**. Пробовал ли автор обработку эфира 35.7 водным аммиаком или NH_3-ТГФ, ведь подобный маршрут к целевому амину **42** представляется более коротким?

4) Возможна ли замена интермедиата **28** на **31** в последовательности, изображенной на рисунке 23? Вероятно, такой процесс может протекать без промежуточной стадии дегидроксихлорирования.

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 полному синтезу биологически значимого соединения Рисдиплама. Описанные в работе маршруты вносят значительный вклад в область химии гетероциклических соединений и обеспечивают возможности синтеза выше обозначенного соединения в мультиграммовых количествах с необходимой для практического применения чистотой, а также в необходимой кристаллической форме. Показанные методы и подходы, безусловно, могут быть использованы в дальнейших поисковых и фундаментальных исследованиях.

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, заведующий кафедрой
Органической химии ФГАОУ ВО
«Северо-Кавказский федеральный
университет»

Аксенов Николай
Александрович

Дата: 12.11.2026

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
начальник Управления
делами СКФУ
Ногачева А. В.

Сведения:

Аксенов Николай Александрович
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 naksenov@ncfu.ru, заведующий кафедрой Органической химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»