

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук, доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Макаров Вадим Альбертович, доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией биомедицинской химии Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Никольского Владислава Владимировича на тему: «Синтез азолопиридинов на основе реакций нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте

31 октября 2025 г.

Заведующий лабораторией
биомедицинской химии
ФГУ Федеральный Исследовательский Центр
«Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН»
доктор фармацевтических наук
(специальность – 3.4.2. Фармацевтическая химия)

Макаров Вадим Альбертович

Подпись Макарова В. А. заверяю:
Ученый секретарь
ФИЦ Биотехнологии РАН, к.б.н.



Орловский А.Ф.

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Никольского Владислава Владимировича
«Синтез азолопиридинов на основе реакций нуклеофильного
ароматического замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах» по
 специальности 1.4.3 – Органическая химия
 на соискание ученой степени кандидата химических наук

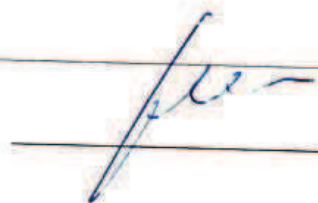
Фамилия, имя, отчество	Макаров Вадим Альбертович
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Кандидат химических наук (1.4.3) Доктор фармацевтических наук (3.4.2)
Ученое звание	Без ученого звания
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФИЦ Биотехнологии РАН
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование лаборатории	Лаборатория биомедицинской химии
Почтовый индекс, адрес организации	119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.
Веб-сайт	http://www.fbras.ru
Телефон	
Адрес электронной почты	makarov@inbi.ras.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Lobanov V., Rossomakhina N., Kazakova E., Zherdeva V., Makarov V. Protein kinase inhibitors: synthesis and molecular repurposing in three-dimensional cancer models. Chemical Biology & Drug Design. 2025. 106. e70195. 10.1111/cbdd.70195 2. Richter M., Khrenova M., Kazakova E., Riabova O., Egorova A., Makarov V., Schmidtke M. Dynamic features of virus

- protein 1 and substitutions in the 3-phenyl ring determine the potency and broad-spectrum activity of capsid-binding pyrazolo[3,4-d]pyrimidines against rhinoviruses. *Antiviral Res.* 2024, 105993. 10.1016/j.antiviral.2024.105993.
3. Tsedilin A., Schmidtke M., Monakhova N., Leneva I., Falynskova I., Khrenova M., Lane T. R., Ekins S., Makarov V. Indole-Core Inhibitors of Influenza A Neuraminidase: Iterative Medicinal Chemistry and Molecular Modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2024, 277, 116768. 10.1016/j.ejmech.2024.116768.
 4. Jones T., Monakhova N., Guivel-Benhassine F., Lepioshkin A., Bruel T., Lane T.R., Schwartz O., Puhl A. C., Makarov V., Ekins S. Synthesis and evaluation of 9-aminoacridines with SARS-CoV-2 antiviral activity. *ACS Omega.* 2023, 8(43), 40817-40822. 10.1021/acsomega.3c05900
 5. Kazakova E., Lane T., Jones T., Puhl A., Riabova O., Makarov V., Ekins S. 1-Sulfonyl-3-amino-1H-1,2,4-triazoles as yellow fever virus inhibitors: synthesis and structure-activity relationship. *ACS Omega.* 2023, 8, 45, 42951–42965. 10.1021/acsomega.3c06106
 6. Egorova A., Richter M., Khrenova M., Dietrich E., Tsedilin A., Kazakova E., Lepioshkin A., Jahn B., Chernyshev V., Schmidtke M., Makarov V. Pyrrolo[2,3-e]indazole as a novel chemotype for both influenza A virus and pneumococcal neuraminidase inhibitors. *RSC Adv.* 2023, 13, 18253. 10.1039/d3ra02895j
 7. Lane T., Makarov V., Nelson J., Meeker R.B., Sanna G., Riabova O., Kazakova E., Monakhova N., Tsedilin A., Urbina F., Suchy A., Ekins S. N-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amine as a new class of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2023,

- 66(9):6193-6217.
10.1021/acs.jmedchem.2c02055
8. Riabova O., Egorova A., Lepioshkin A., Li Y., Voigt K., Kloss F., Makarov V. Thieno[2,3-d]pyrimidine-Core Compounds Show Activity Against Clinically Relevant Gram-Positive Bacteria, *ChemMedChem*. 2022. e202200207. 10.1002/cmde.202200207.
 9. Donlin M., Lane T., Riabova O., Lepioshkin A., Xu E., Lin J., Makarov V., Ekins S. Discovery of 5-nitro-6-thiocyanatopyrimidines as inhibitors of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2021. 12(5). 774-78. 10.1021/acsmedchemlett.1c00038.
 10. Egorova A., Bogner E., Novoselova E., Zorn K. M., Ekins S., Makarov V. Dispirotripiperazine-core compounds, their biological activity with a focus on broad antiviral property, and perspectives in drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. 211. 113014. 10.1016/j.ejmech.2020.113014
 11. Székely R., Rengifo-Gonzalez M., Singh V., Riabova O., Benjak A., Piton J., Cimino M., Kornobis E., Mizrahi V., Johnsson K., Manina G., Makarov V., Cole S.T. 6,11-Dioxobenzo[f]pyrido[1,2-a]indoles kill *Mycobacterium tuberculosis* by targeting iron-sulfur protein Rv0338c a putative redox sensor. *ACS Infection Diseases*. 2020. 6(11):3015-3025. 10.1021/acsinfecdis.0c00531.
 12. Egorova A., Kazakova E., Jahn B., Ekins S., Makarov V., Schmidtke M. Novel pleconaril derivatives: influence of substituents in the isoxazole and phenyl rings on the antiviral activity against enteroviruses. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. 188. 12007. doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.112007
 13. Lupien A., Shi-Yan Foo C., Savina S., Vocat A., Piton J., Monakhova N., Benjak

	A., Lamprecht D.A., Steyn A.J.C., Pethe K., Makarov V.A., Cole S.T. New 2-Ethylthio-4-methylaminoquinazoline Derivatives Inhibiting Two Subunits of Cytochrome bc1 in Mycobacterium Tuberculosis. PlosPathogen. 2020. 16 (1). e1008270 DOI: 10.1371/journal.ppat.1008270 14. Wald J., Pasin M., Richter M., Walther C., Mathai N., Kirchmair J., Makarov V.A., Goessweiner-Mohr N., Marlovits T.C., Zanella L., Real-Hohn A., Verdaguer N., Blaas D., Schmidtke M. Cryo-EM structure of pleconaril-resistant rhinovirus-B5 complexed to the antiviral OBR-5-340 reveals unexpected binding site. PNAS. 2019, pii: 201904732. doi: 10.1073/pnas.1904732116 15. Egorova A., Ekins S., Schmidtke M., Makarov V. Back to the Future: Advances in Development of Broad-Spectrum Capsid-Binding Inhibitors of Enteroviruses. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019, 178, 606-622. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.008
Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или	Не являюсь

исполнителем (соисполнителем)?	
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь



31 октября 2025 г.

Подпись Макарова В. А. заверяю:
Ученый секретарь
ФИЦ Биотехнологии РАН/к.б.н.





Орловский А.Ф.

ОТЗЫВ

официального оппонента Макарова Вадима Альбертовича
на диссертационную работу **Никольского Владислава Владимировича**
«Синтез азолопиридинов на основе реакций нуклеофильного ароматического
замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Разработка оригинальных методов синтеза с выходом к новым, ранее не доступным гетероциклическим соединениям является первым и ключевым этапом разработки биологически активных молекул. В настоящий момент мы наблюдаем взрывной рост числа «теоретически рассчитанных» молекул, которые должны были бы проявлять ту или иную биологическую активность, и перед химиками синтетиками в большей степени, чем раньше, встает вопрос о расширении спектра методов и подходов для того, чтобы эти «теоретические» молекулы синтезировать и, в конце концов, изучить их биологические свойства. В диссертации Никольского В.В. в качестве базового скаффолда был выбран 3-нитропиридин и его различные замещенные, которые были подвергнуты ряду химических модификаций, основным направлением которых является нуклеофильное замещение нитрогруппы. Этот процесс может приводить как к простому замещению нитрогруппы на новый заместитель, так и к замыканию новых циклов и получению полизамещенных бициклических систем. Таким образом, 3-нитропиридины обладают большим потенциалом для их использования в синтезе благодаря сочетанию электроноакцепторной нитрогруппы и особенностям распределения электронной плотности в ароматической системе пиридина, обусловленным влиянием атома азота, а также целым рядом положений в молекуле, по которым возможно проведение тех или иных реакций. В целом, разработка препаративных методов синтеза с использованием замещенных пиридинов на основе реакций 3-

нитропиридинов с нуклеофильными реагентами является актуальной задачей современной органической химии.

Диссертация Никольского В.В. построена традиционно и состоит из введения, в котором обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость темы исследования, сформулированы цели и задачи, литературного обзора, который описывает известные методы синтеза бициклических гетероароматических систем посредством аннелирования пятичленных азотсодержащих циклов к пиридиновому кольцу, и наиболее значительного раздела посвященного результатам исследований самого соискателя. Диссертация традиционно заканчивается заключением и основными выводами. Работа изложена на 200 страницах машинописного текста, содержит 102 схемы, 13 рисунков, 10 таблиц и список цитируемой литературы, включающий 98 источников.

Во введении автор обосновал ее актуальность, показал цели, объекты исследования, научную и практическую ценность выбранной тематики. В первой главе «Литературный обзор», которая занимает 71 страницу диссертации, соискателем очень подробно обсуждаются методы получения замещенных азаиндолов, пиразолопиридинов, имидазопиридинов, изоксазолопиридинов и триазолопиридинов. Приведенные литературные источники вполне адекватно отражают состояние представленной в данной главе тематики за последние годы. Литературный обзор написан очень хорошо и понятно для читателя, логично построен и, что важно, зачастую автор приводит свое собственное суждение по вопросу протекания тех или иных обсуждаемых в обзоре реакций. Можно сказать, что автором сделано аналитическое исследование известных методов синтеза бициклических гетероциклов, включающих пиридиновый цикл.

Основные достижения диссертационной работы Никольского В.В. изложены в главе «Обсуждение результатов», где представлены собственные

результаты работы автора, которые и определяют новизну, значимость и возможность практического использования полученных данных. Этот раздел диссертации построен логично и первая его часть посвящена изучению реакционной способности 3-нитро-5-*R*-пиридинов по отношению к нуклеофилам. Наиболее интересным и неожиданным, описанным в данном разделе результатом, представляется синтез 1,2-дигидропиридинов при проведении реакций динитропиридинов с фенолами в присутствии гидрида натрия в качестве основания. Соискателем однозначно доказано строение полученных соединений и продемонстрировано, что данная реакция имеет общий характер и может быть использована для получения сложных для синтеза, ранее не доступных соединений.

Следующий раздел диссертации посвящен исследованию влияния заместителей в положении 2 пиридинового кольца на реакционную способность нитрогруппы, что является основой для разработки методов синтеза бициклических пиридоаннелированных систем, заявленных в целях данной диссертационной работы. Интересно что многие реакции, которые как можно было бы ожидать должны идти и по 2 и по 4 положению пиридинового кольца, идут региоселективно по 2 положению и это делает обнаруженные превращения препаративными и масштабируемыми.

Обширный раздел диссертации посвящен разработке универсального one-pot метода синтеза 1-арил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов, при этом был обнаружен необычный механизм реакции, включающий внутримолекулярную миграцию ацетильной группы. С незначительными изменениями автором этот метод также был успешно применен для синтеза производных индазола. Аналогичным образом автором разработаны препаративные one-pot методики синтеза 2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов и пирроло[2,3-*c*]пиридинов.

Все вышеуказанное в полной мере подтверждает научную новизну и практическую значимость работы.

Выводы диссертации сомнений не вызывают, они научно обоснованы, имеют существенное практическое значения, а их достоверность определяется современным уровнем методов, примененных автором в ходе проведения исследований, интерпретации и обсуждения полученных результатов с позиций современной органической химии.

Представленную работу отличает высокий уровень исследований, проведенных автором, использование самых современных методов для однозначного установления строения и структуры полученных соединений. Особо следует отметить превосходное и логичное изложение результатов собственных исследований автора.

Можно резюмировать, что диссертация Никольского В.В. представляет собой значительное научное достижение, в ней разработаны фундаментально обоснованные препаративные методы синтеза разнообразных труднодоступных соединений на основе 3-нитропиридина.

Основное содержание работы в достаточной мере отражено в публикациях и изложено в виде 5 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

В целом, работа производит хорошее впечатление своей масштабностью, своей логикой, четкой структурированностью, новизной и достоверностью представленных результатов. Соискатель грамотно использует современные концепции и методики органической химии, применяет для решения поставленной задачи различные экспериментальные подходы.

В результате рассмотрения диссертации возникает ряд вопросов и замечаний:

1. Замечания к литературному обзору. Хотелось бы, чтобы литературный обзор имел свое собственное название.

Автор приводит все необходимые схемы превращений, но в некоторых местах хотелось бы видеть механизмы реакций, чтобы лучше понимать течение процессов.

Так же, хотелось бы, чтобы обзор завершался заключением с собственными выводами автора исходя из анализа литературы.

2. Схема 3.2. вряд ли уместна в кандидатской диссертации по органической химии, это очень простая схема известная всем химикам.

3. При исследовании реакций с тиолами хотелось бы видеть реакцию с дитиокарбаматами. При этом мы вправе ожидать замещения нитрогруппы и замыкания бициклических [1,3]дитиоло[4,5-*b*]пиридинов, что могло бы дополнительно украсить работу.

4. Элиминирование атома хлора можно проводить многими разными методами и достаточно эффективно. Почему автор остановился именно на методе через гидразиновое производное, не ясно.

5. N-оксиды **9** и **10** стоило бы записывать с положительным зарядом на атоме азота и отрицательным на кислороде.

Все сделанные замечания не носят принципиального характера.

Оценивая работу в целом, можно заключить, что автором выполнено актуальное, значимое научное исследование, являющееся значительным вкладом в органическую химию, значительно расширяющее возможности синтеза полифункциональных гетероциклических соединений пиридинового ряда.

Диссертационная работа Никольского Владислава Владимировича «Синтез азолопиридинов на основе реакций нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, практической

значимости безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 в действующей редакции), а ее автор – Никольский Владислав Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией
биомедицинской химии
ФГУ Федеральный Исследовательский Центр
«Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН»
доктор фармацевтических наук
(специальность – 3.4.2. Фармацевтическая химия)



Макаров Вадим Альбертович

Наименование организации:
ФГУ Федеральный Исследовательский Центр «Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН»
Почтовый адрес: 119071, г. Москва, Ленинский просп., д. 33-2
Телефон: +7(916) 640 8316
E-mail: makarov@inbi.ras.ru
Сайт организации: <https://www.fbras.ru/>

Подпись Макарова В.А. заверяю
Ученый секретарь
ФИЦ Биотехнологии РАН, к.б.н.



Орловский А.Ф.

5 ноября 2025 г.