"УТВЕРЖДАЮ"
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Института органического синтеза
им. И.Я. Постовского
Уральского отделения
Российской академии наук
академик РАН

В.Н. Чарушин
"__" октября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Сониной Екатерины Георгиевны
«РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОГО СПОСОБА СИНТЕЗА ФОСФАТА ОСЕЛЬТАМИВИРА»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Сониной Екатерины Георгиевны, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук посвящена разработке методов синтеза фосфата осельтамивира, эффективного противовирусного препарата.

Вирус птичьего гриппа (H5N1), и особенно его модификация A(H5N1) способная передаваться воздушно капельным путем, представляют угрозу не только для птичьего поголовья, но и для населения. Наиболее эффективным препаратом для лечения птичьего гриппа признан Осельтамавир, который относится классу ингибиторов нейраминидазы. Фосфат осельтамивира выпускает швейцарская фирма «F. Hoffman-La Roshe», метод синтеза является многостадийными, также, как и другие методы, описанные в литературе (от 8 до 25 стадий). Во многих методах используются редкие и дорогостоящие реактивы, а выделение промежуточных продуктов проводится с использованием препаративной хроматографии с суммарным выходом конечного продукта от 4 до 25 %. Поэтому детальное исследование

процесса получения фосфата осельтамивира и разработка эффективной отечественной технологии его получения с использованием серийного оборудования из доступного сырья является **актуальной задачей**.

Научная новизна работы Сониной Е.Г. состоит в установлении основных закономерностей реакций (стадий) получения фосфата осельтамивира. Исследовано влияние природы кислотного катализатора и количества воды на полноту прохождения реакции этерификации (-)-шикимовой кислоты этанолом. Показано, что процесс введения мезильных групп в молекулу этилшикимата в большей степени зависит от температуры, нежели от свойств основного катализатора и растворителя. Исследована реакция Штаудингера с участием триалкилфосфитов и этил(3*S*,4*R*,5*R*)-3-азидо-4,5-диметил-сульфонилоксацикло-гекс-1-ен-1-кар-боксилата. Продемонстрировано влияние природы алкильного заместителя в триалкилфосфите на свойства продуктов реакции раскрытия азиридинового цикла при взаимодействии с пентанолом-3. Впервые получены и охарактеризованы этил(3R,4S,5R)-4-(диметоксифосфориламино)-5-метансульфонилоки-3-(пент-3-илокси)-цикло-гекс-1-ен карбоксилат и этил(3R,4S,5R)-4-(диизопропоксифосфориламино)-5-метансульфонилоки-3-(пент-3-илокси)-цикло-гекс-1-ен карбоксилат. Детально исследован процесс восстановления азидной группы в этил(3S,4R,5S)-4-ацетамидо-5-азидо-3-(пент-3-илокси)-циклогекс-1-ен-1-кар-боксилате.

Практическая значимость работы состоит в разработке эффективной отечественной технологии получения фосфата осельтамивира из доступного сырья. Осуществлена оптимизации стадий синтеза фосфата осельтамивира, позволяющей отказаться от сложной очистки промежуточных и конечного продуктов, проводить все процессы на стандартном оборудовании. При этом автору удалось увеличить выход целевого фосфата осельтамивира по сравнению с действующей технологией с 21 % до 31 %. Разработаны фармакопейная статья предприятия на фармацевтическую субстанцию фосфата осельтамивира и опытно-промышленный регламент его получения.

Получен 1 кг лекарственной субстанции фосфата осельтамивира высокого качества. Проведенные автором исследования являются основой для организации промышленного производства фосфата осельтамивира.

Диссертационная работа Сониной Е.Г., изложенная на 127 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающей 96 наименований. Работа содержит 43 рисунка и 15 таблиц. Приложения включают опытно-промышленный регламент и проект фармакопейной статьи предприятия на фармацевтическую субстанцию фосфата осельтамивира.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость.

Первая глава (Литературный обзор) посвящена анализу литературных данных по синтезу фосфата осельтамивира. Рассмотрев методы синтеза фосфата осельтамивира на основе природных и синтетических предшественников, автор приходит к выводу, что для крупномасштабного производства фосфата осельтамивира, наиболее приемлемой является (-)-шикимовая кислота. Несмотря на трудности, связанные с ее выделением из растительного сырья, получение продуктов стерически правильной структуры, наличие двойной связи в определенном положении цикла значительно сокращает технологическую схему и удешевляет весь процесс получения фосфата осельтамивира в сравнении с другими методами.

Вторая глава (обсуждение результатов собственных исследований) посвящена разработке рационального метода синтеза фосфата осельтамивира и получения промежуточных продуктов. В качестве основы для исследований автором была выбрана схема синтеза фосфата осельтамивира разработанная в Китайском Университете науки и технологии. Сонина Е.Г. проверила Метод осуществляется в 10 стадий, использует доступные реактивы, однако, для выделения большинства промежуточных соединений

используется препаративная хроматография. Метод не использовался в промышленности, поскольку, по данным автора является маловоспризводимым. Автором проведена оптимизации процесса получения этилового эфира шикимовой кислоты, разработан метод его получения с использованием катионита КУ-2-8 в качестве кислотного катализатора и цеолита NaA в качестве водоотнимающего агента. Исследован процесс азидирования этилового эфира (3R,4S,5R)-3,4,5-триметансульфоксициклогекс-1-еновой кислоты и предложен метод его синтеза в метиловом спирте с применением азида аммония в качестве азидирующего агента приводит к получению этил(3S,4R,5R)-3-азидо-4,5-диметилсульфонилоксацикло-гекс-1-ен-1-карбоксилата с выходом 95 % и содержанием ароматических примесей менее 5 %. Разработан простой метод получения и выделения этил(3S,4S,5R)-4-диэтилфосфориламино-3-(пент-3-илокси)-5-метансульфонилоксицикло-гекс-1-ен-1-кар-боксилата **37a** в кристаллическом виде. Разработан способ ацетилирования этил(3S,4S,5R)-4-амино-3-(пент-3-илокси)-5-метансульфонилокси-циклогекс-1-ен-1-карбокси-лата в мягких условиях, позволяющий повысить выход до 89 %. Показана возможность применения диизопропилфосфориламидного производного, как альтернативного диэтилфосфоамидному производному. Проведены исследования по поиску селективного метода восстановления азидной группы в этил(3S,4R,5S)-4-ацетамидо-5-азидо-3-(пент-3-илокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилате. При применении трифенилфосфина восстановление проходит селективно и приводит к получению фосфата осельтамивира с выходом 91 % и чистотой 99,9 %.

Таким образом, автором проведено детальное исследование процесса получения фосфата осельтамивира и разработана эффективная отечественная технология его получения с использованием серийного оборудования из доступного сырья.

Третья глава включает экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза фосфата осельтамивира и полупродуктов его

получения. При этом автором проделана огромная синтетическая работа по выявлению факторов, способствующих протеканию реакций в нужном направлении с высокими выходами целевых продуктов, на каждой стадии.

Приведенные ***выводы*** соответствуют полученным в диссертационной работе результатам. Их достоверность основывается на большом экспериментальном материале, согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных. Для подтверждения строения полученных соединений автором использовались современные физико-химические методы (ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ, элементный анализ).

Диссертационная работа Сониной Е.Г. профессионально и грамотно написана, хорошо оформлена, а **научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом обоснованы**. Автор демонстрирует глубокое понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений, что позволяет правильно трактовать полученные результаты и обеспечивает **достоверность** работы. Диссертационная работа Сониной Е.Г. представляет собой зрелое и законченное исследование, имеющее значительную **научную и практическую значимость**. Работа вносит существенный вклад в развитие новых методов синтеза ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа группы А и В.

Основное содержание диссертационной работы Сониной Е.Г. изложено в 9 научных публикациях, в том числе 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК; 4 тезиса докладов в материалах конференций всероссийского и международного уровня.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации.

При прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы, однако, имеются следующие замечания и вопросы:

1. Какова токсичность промежуточных продуктов получения фосфата осельтамивира?
2. На каком предприятии планируется организовать промышленный выпуск фосфата осельтамивира?
3. В диссертации не приведены выходы по стадиям для известных схем получения фосфата осельтамивира – стр. 13,15,16,18,19, что затрудняет чтение работы.
4. В диссертации отсутствует информация о приборе, на котором был выполнен элементный анализ.
5. Нумерация соединений в автореферате и диссертации не совпадает, что создает некоторые трудности при чтении работы.
6. В автореферате диссертации мелкий шрифт и мелкие номера соединений на схемах.

Эти замечания не умаляют общего, очень хорошего впечатления от прочтения диссертационной работы и автореферата Сониной Екатерины Георгиевны.

Результаты диссертационной работы Сониной Екатерины Георгиевны «РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОГО СПОСОБА СИНТЕЗА ФОСФАТА ОСЕЛЬТАМИВИРА», представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и могут быть использованы таких научных учреждениях как ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИОС УрО РАН, химические факультеты МГУ, СПбГУ, а также организаций, занимающихся разработкой и промышленным выпуском новых лекарственных препаратов.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Сониной Екатерины Георгиевны по своей новизне, актуальности, научной и практической

значимости полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», постановление № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор – Сонина Екатерина Георгиевна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук 15 октября 2018 г., протокол заседания № 102.

Отзыв составила

Старший научный сотрудник лаборатории
гетероциклических соединений института
органического синтеза УрО РАН,
кандидат химических наук Федорова Ольга Васильевна

620990, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Тел./ факс 8(343)369-30-58 (приемная)

Сайт организации: www.ios.uran.ru

Подпись с.н.с., к.х.н. Федоровой О.В. удостоверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН,
н.с., к.т.н. О.В. Красникова