

АРТЕМЬЕВ Григорий Андреевич

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ
ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «ТРИАЗАВИРИН»**

05.17.04 – Технология органических веществ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата технических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в Технологической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук и на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

- Научный руководитель:** доктор химических наук, доцент
Уломский Евгений Нарциссович
- Официальные оппоненты:** **Стрельников Владимир Николаевич,**
доктор технических наук, профессор,
ФГБУН Институт технической химии УрО РАН
(г. Пермь), директор института;
Молохова Елена Игоревна,
доктор фармацевтических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, профессор
кафедры промышленной технологии лекарств с курсом
биотехнологии
- Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»

Защита состоится «05» июня 2017 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?id=51&rid=267892>

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. * Создание новых лекарственных средств, эффективных в отношении вирусных инфекций, является одной из наиболее актуальных и социально-значимых задач. Грипп и респираторные вирусные инфекции в период сезонных эпидемий поражают от 10 до 20% населения планеты. События последних лет, связанные с распространением «птичьего» и «свиного» гриппа, с беспрецедентной смертностью больных от атипичной пневмонии, показали важность усиления защиты населения от гриппа и других ОРЗ. Все это указывает на острую необходимость создания новых противовирусных препаратов.

Совместными усилиями Института органического синтеза УрО РАН и Уральского Федерального университета совместно с НИИ гриппа МЗ РФ и ООО «Завод Медсинтез» при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракт № 02.435.11.3017 от 5.09.2005 г. по приоритетному направлению «Живые системы») создан противовирусный препарат «Триазавирин» (натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат). Препарат эффективен в отношении инфекций, вызываемых вирусами гриппа типа А и В, респираторно-синцитальных инфекций и парагриппа. Особенно следует отметить противовирусное действие «Триазавирин» в отношении штамма H5N1 (вирус гриппа птиц), а также штамма H1N1 (свиной грипп). Триазавирин прошел полный цикл клинических исследований и внесен в реестр лекарственных препаратов РФ (Регистрационное удостоверение ЛП-002604 от 28.08.2014 г., ФСП № 002604-280814).

Целью работы является разработка технологии получения субстанции препарата «Триазавирин». Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **основные задачи**: выбор оптимального пути получения данного препарата, оптимизация всех технологических процессов, разработка аппаратного оформления, технологических режимов, аналитического контроля и критериев безопасности производства, а также создание опытно-промышленного регламента на производство субстанции с учетом экономической составляющей технологии.

Научная новизна и теоретическая значимость. Модифицирован и масштабирован к требованиям промышленного производства лабораторный способ химического синтеза лекарственной субстанции препарата «Триазавирин» и полупродуктов ее синтеза. Промышленный способ получения «Триазавирин» разработан впервые.

Оптимизирован в промышленных условиях метод получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола за счет конденсации роданида аммония и аминогуанидина. Разработан новый метод получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола с использованием диметилсульфата. Оптимизирован для промышленных условий метод diazotирования 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола и дальнейшего сочетания с натриевой солью этилнитроацетата. Предложен новый метод синтеза «Триазавирин» с применением в качестве нитросинтона нитромалонового эфира. Разработаны технологические и аппаратные схемы для всех этапов производства. Впервые использованы для осуществления контроля протекания процесса diazotирования три быстродействующих метода (бесконтактная кондуктометрия, дистанционные микрооптические измерения, импульсное тепловое зондирование), изучены тепловые эффекты процессов diazotирования, а также азосочетания и гетероциклизации. Созданы оригинальные

* Автор благодарит члена-корр. РАН В.Л. Русинова, академика В.Н. Чарушина и академика О.Н. Чупахина за консультации и ценные советы при выполнении данной работы

методы анализа субстанции «Триазавирин», а также 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола как ключевого полупродукта с применением методов ВЭЖХ и спектрофотометрии.

Практическая значимость работы. Спроектирован и введен в эксплуатацию участок опытно-промышленного производства субстанции «Триазавирин» мощностью 300 кг/год. Нарботано несколько партий субстанции «Триазавирин», соответствующих требованиям ФСП и пригодных для производства лекарственного препарата «Триазавирин». По разработанной схеме на базе ООО «МБИ-Синтез» (г. Волжский) создана установка получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола. Подготовлена теоретическая и экспериментальная база для создания промышленного производства субстанции «Триазавирин».

Личный вклад автора заключается в постановке целей и задач исследования, разработке подходов к эффективному промышленному получению препарата «Триазавирин» и необходимых полупродуктов его синтеза. Диссертантом выполнены экспериментальные исследования, проведена интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных по теме работы, выборе наиболее оптимального пути получения субстанции препарата «Триазавирин», отработке технологических режимов всех процессов, изучении тепловых эффектов некоторых процессов. Строение продукта и полупродуктов доказано с использованием различных аналитических методов (измерение температуры плавления, элементный анализ, ЯМР-, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ и др.).

Достоверность полученных данных была обеспечена за счет использования современных аналитических методов с целью установления строения и чистоты продукта и полупродуктов (использовались ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, ВЭЖХ, спектрофотометрия, температура плавления).

На защиту выносятся следующие основные положения диссертации:

1. Результаты исследований по отработке метода синтеза 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола, 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола, натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрата.
2. Технологическая схема получения препарата «Триазавирин»
3. Аппаратурная схема получения препарата «Триазавирин»
4. Методы анализа качества производимого препарата «Триазавирин», а также ключевых полупродуктов его синтеза.
5. Результаты анализа разработанного производства препарата «Триазавирин» с точки зрения безопасности.
6. Экономический анализ разработанной технологии.

Апробация работы. Работа выполнена в рамках государственного контракта № 02.435.11.3017 от 5.09.2005 г. по приоритетному направлению «Живые системы». Разработаны фармацевтическая статья предприятия (ФСП) на субстанцию «Триазавирин» и опытно-промышленный регламент на производство субстанции «Триазавирин» (ОПР 04739512-01-08). Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на 4 всероссийских конференциях (Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 2009 г.), VII Всероссийская конференция «Химия и медицина, ОРХИМЕД- 2009» (Уфа), 13-я Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния (Екатеринбург, 2012), Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012)). Нарботано несколько партий субстанции

«Триазавирин», соответствующих требованиям ФСП и пригодных для производства лекарственного препарата «Триазавирин».

Публикации по материалам работы. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в реферируемых журналах и сборниках, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК; получен патент № 2343154 РФ на способ получения субстанции «Триазавирин».

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав и выводов. В главе 1 приведен литературный обзор. Главы 2-5 содержат описание собственных результатов. Материал диссертации изложен на 157 страницах машинописного текста. Работа содержит 39 схем, 38 таблиц и 36 рисунков. Список литературы включает 124 наименования.

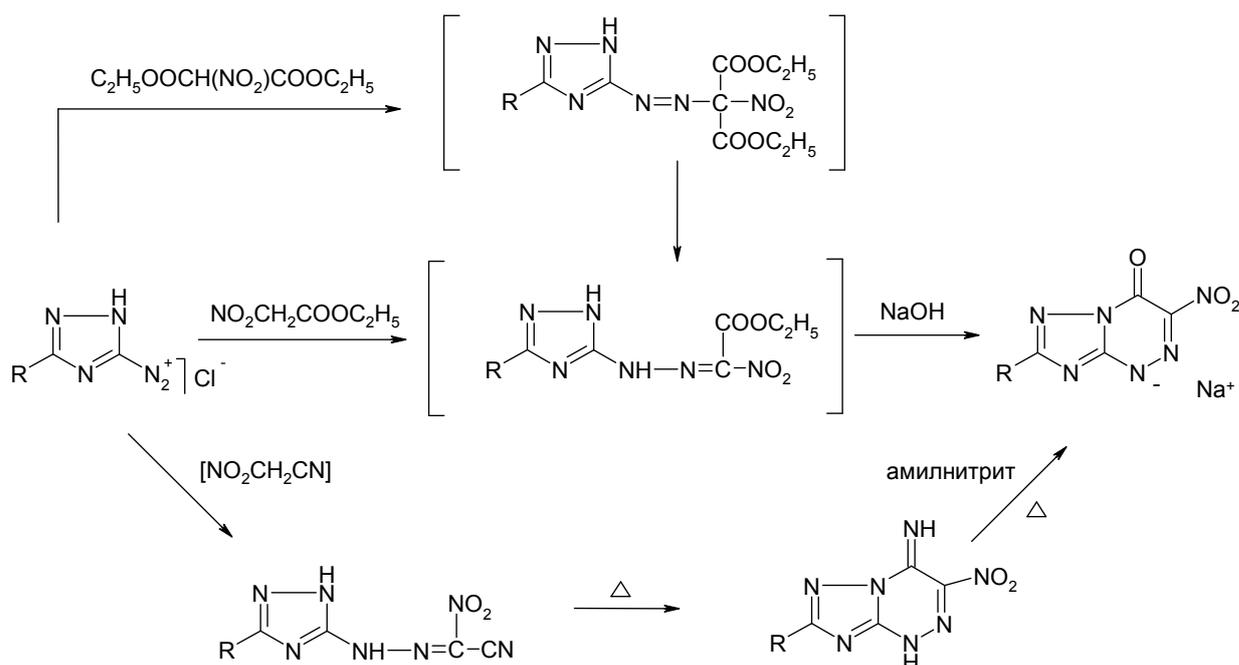
Благодарности. ВЭЖХ исследования проведены совместно с к.х.н. А.А. Тумашовым (ИОС УрО РАН); измерения тепловых эффектов реакций выполнены совместно с к.х.н. Д.С. Копчуком (ИОС УрО РАН); определение характеристик пожаровзрывобезопасности соединений выполнено совместно с к.х.н. С.Г. Алексеевым (Уральский институт ГПС МЧС РФ); теплофизические исследования процесса диазотирования выполнены совместно с д.ф.-м.н. П.В. Скриповым, к.ф.-м.н. Д.В. Волосниковым и к.ф.-м.н. А.Л. Гурашкиным (ИФМ УрО РАН).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Методы синтеза 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов (литературный обзор)

В рамках литературного обзора рассмотрены выполненные к настоящему времени исследования противовирусной активности препарата «Триазавирин» в сравнении с другими широко применяемыми противовирусными препаратами и его потенциальная роль в современной антивирусной терапии, а также анализ литературных данных по методам химического синтеза 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-онов как базовой структуры целевого препарата, отдельно рассмотрены методы получения их 6-нитропроизводных (схема 1).

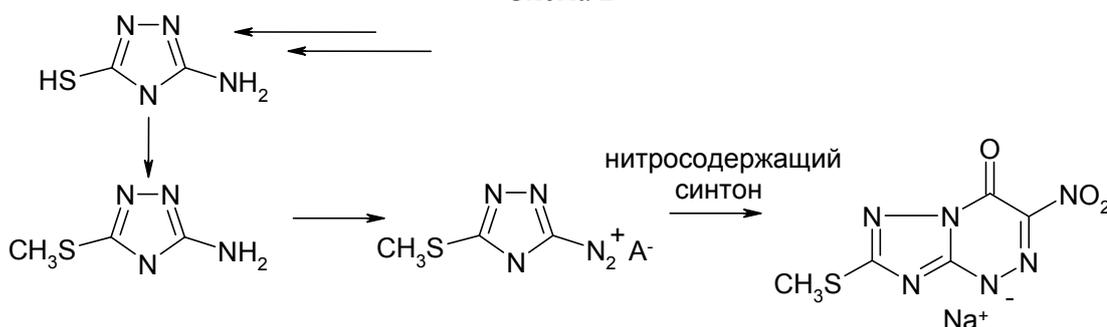
Схема 1



2 Разработка технологии получения субстанции препарата «Триазавирин»

В рамках данной главы представлены результаты собственных исследований, направленных на разработку приемлемого в промышленных условиях метода получения 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-она.

Схема 2



На основании анализа литературных данных был сделан выбор оптимального метода для получения целевого продукта в условиях промышленного производства, который выглядит следующим образом: синтез 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола, реакция метилирования с получением 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола, его диазотирование и сочетание, сопровождающееся циклизацией с подходящим нитросодержащим двухуглеродным синтоном (схема 2).

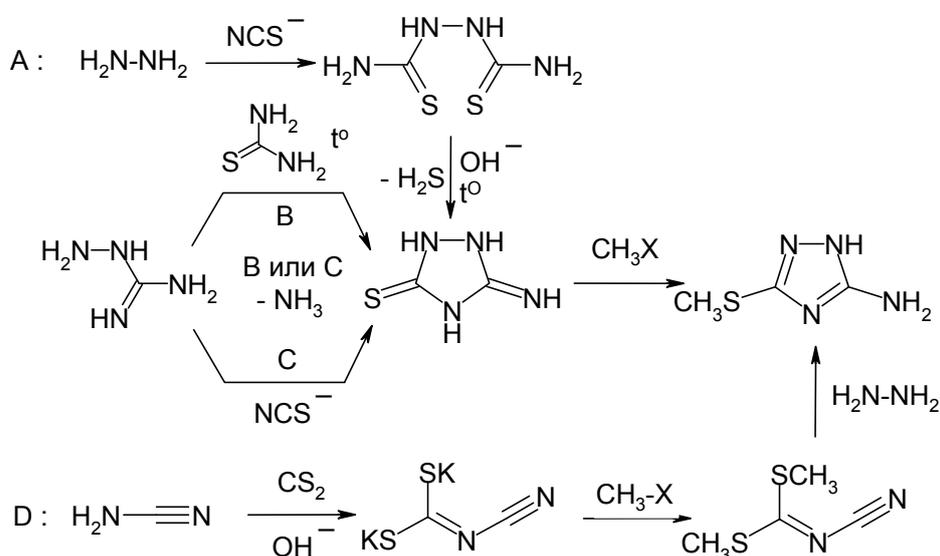
Далее будут последовательно описаны все проведенные в ходе работы исследования по разработке оптимального метода получения субстанции «Триазавирин».

2.1 Разработка промышленного метода синтеза 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола

2.1.1 Выбор наиболее приемлемого пути получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола

Первый этап исследований был посвящен поиску оптимального промышленного метода синтеза 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола. На основании литературных данных и исследований, проведенных ранее на кафедре органической химии ХТИ УрФУ, были выбраны наиболее приемлемые с промышленной точки зрения пути синтеза данного соединения (схема 3). В ходе работы был выполнен анализ токсичности реагентов, продуктов реакций и технологичности процессов.

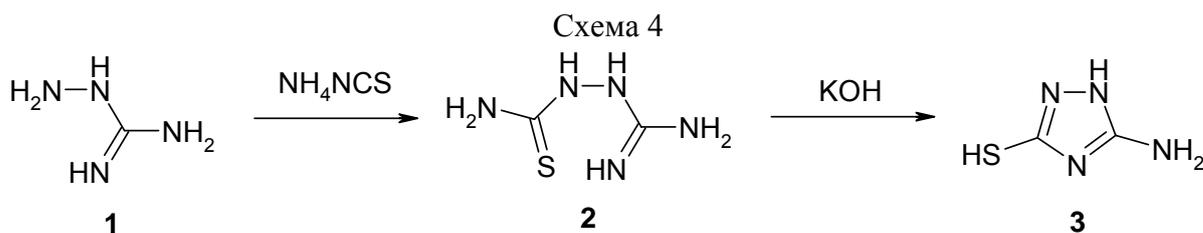
Схема 3



В частности, путь А предполагает использование в качестве исходного вещества высокотоксичного гидразина и образование на второй стадии сероводорода, а для реализации пути D необходимо использование нестабильного при хранении цианамиды и высокотоксичного и горючего сероуглерода, что в промышленных условиях является не очень приемлемым. Сплавление бикарбоната амингуанидина с тиомочевинной (путь В), несмотря на кажущуюся привлекательность, приводит к затвердеванию реакционной массы в ходе процесса, что крайне неблагоприятно сказывается на стадии выделения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола. Таким образом, наиболее приемлемым с точки зрения технологичности, экологичности и безопасности является путь С, включающий конденсацию роданида с амингуанидином.

2.1.2 Оптимизация промышленного метода получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола

Синтез целевого полупродукта по выбранному выше методу представляет собой двухступенчатую конденсацию бикарбоната амингуанидина **1** с роданидом аммония в водной среде при нагревании до 95-100 °С в кислой среде (первая стадия) без выделения промежуточного 4-тиокарбамоиламингуанидина **2**, для превращения которого в конечный триазол **3** использовалось нагревание в водном растворе гидроксида калия при 100 °С с последующей обработкой соляной кислотой реакционной массы (вторая стадия) (схема 4).



В ходе проведенного исследования, кроме масштабирования методики получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3**, был применен ряд изменений, улучшающих процедуру с точки зрения промышленного использования. В частности, были рассмотрены следующие факторы оптимизации: природа катиона в соли роданида (аммоний, калий); температурный режим первой стадии; природа кислоты, используемой на первой стадии (соляная кислота, серная кислота); температурный режим стадии циклизации; метод очистки получаемого 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3**. Данные по оптимизации усреднялись на основании результатов четырех проведенных экспериментов.

В результате проведенных экспериментов установлено, что использование роданида аммония приводит к большим выходам целевого полупродукта по сравнению с применением роданида калия. Это, вероятно, объясняется нелетучестью образующегося в результате обменной реакции бикарбоната калия, в отличие от бикарбоната аммония, что способно привести к реакции обратной деструкции промежуточного продукта **2** до исходных соединений. Проведение как первой, так и второй стадии процесса более предпочтительно при температуре кипения (кроме этого, изучались режимы 90-95 °С; 95-100 °С; 100-105 °С), поскольку в данном случае нет необходимости специального регулирования теплового режима, а также наблюдается повышение выхода продукта. Кроме этого, показана возможность замены на первой стадии синтеза соляной кислоты на

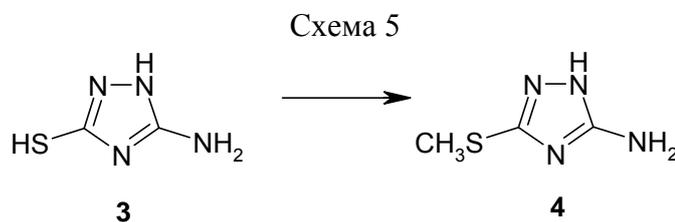
серную, что позволяет уменьшить негативное влияние хлороводорода на персонал и оборудование в рамках производства.

Оптимизация стадии очистки заключается в применении двукратного переосаждения продукта, его выход при использовании разработанного в рамках данной работы метода достигает 58%.

Контроль чистоты полупродукта **3** был осуществлен по данным элементного анализа, ЯМР ^1H спектроскопии, ИК-спектроскопии, а также сравнением ряда других физико-химических характеристик продукта с описанными ранее (температура плавления, внешний вид, растворимость).

2.2 Разработка промышленного метода синтеза 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола

Для получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола была использована реакция метилирования 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3** (схема 5).



Лабораторный способ *S*-метилирования триазола **3** предполагает применение в качестве метилирующего агента метилиодида в присутствии гидроксида натрия в качестве основания в этанольном растворе. В ходе работы было установлено, что масштабирование этого синтеза при температуре 20 – 40 °С приводит к целевому 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазолу **4** с выходами до 56% в случае использования в качестве оснований гидроксидов натрия или калия и до 62% при использовании триэтиламина (табл. 1). Однако, для получения продукта приемлемого качества в обязательном порядке требовалось проведение реакции в этаноле, а не в воде или водно-этанольной смеси, что обуславливает необходимость упаривания реакционной массы для выделения продукта. Кроме этого, следует отметить высокую стоимость йодистого метила и триэтиламина. Также использование йодистого метила потенциально может являться причиной загрязнения продукта иодидами, т.е. возникает необходимость контроля их содержания. Таким образом, для промышленного производства данный метод был признан неэффективным.

С целью создания приемлемого для промышленного использования метода было использовано варьирование таких факторов, как природа алкилирующего агента, применяемые растворитель и основание. Масштабирование *S*-метилирования триазола **3** метилиодидом при температуре 20-40 °С (лабораторный метод) приводит к целевому 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазолу **4** с выходами до 56% в случае использования в качестве оснований гидроксидов натрия или калия и до 62% при использовании триэтиламина (табл 1). Однако высокая стоимость метилиодида и триэтиламина, а также возможность загрязнения продукта иодидами осложняет использование данного метода для промышленного производства. Применение метил-*n*-толуолсульфоната с триэтиламином в этаноле, NaOH или KOH в воде или в водно-этанольных смесях не приводит к образованию продукта *S*-метилирования. (табл. 1).

Нами разработан метод алкилирования 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3** дешевым, селективным метилирующим агентом диметилсульфатом (ДМС). Установлено,

что при *S*-метилировании в разработанных оптимальных условиях используются обе метильные группы ДМС, что в свою очередь позволяет проводить взаимодействие при мольном соотношении реагентов триазол **3** : диметилсульфат : КОН = 2 : 1 : 2. Конверсия реагентов в этих условиях близка к количественной, что позволяет получать целевой метилтиотриазол **4** с чистотой, не требующей дополнительной доочистки органическими растворителями с выходом около 60%, сопоставимым с таковым при использовании более дорогого йодистого метила в качестве алкилирующего агента (табл. 1).

Подлинность и чистота полученного 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола **4** была доказана по данным элементного анализа, ЯМР ¹Н спектроскопии, ИК-спектроскопии, а также сравнением ряда других физико-химических характеристик продукта с описанными ранее (температура плавления, внешний вид, растворимость).

Табл. 1

Отработка метода синтеза 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола **4**

Метилирующий реагент	Основание	Растворитель	Выделение и очистка	Результат
1	2	3	4	5
Метилиодид	КОН	Вода	Осадок, промывка на фильтре	Примеси KI, выход 62%
		Вода +спирт	Осадок, промывка на фильтре	Примеси KI, выход 56%
		Спирт	Раствор, упаривание, осаждение хлороформом	Выход 56%, товарное качество
	NaOH	Вода	Осадок, промывка на фильтре	Примеси NaI, выход 60%
		Вода +спирт	Осадок, промывка на фильтре	Примеси NaI, выход 58%
		Спирт	Раствор, упаривание, осаждение хлороформом	Выход 56%, товарное качество
	Et ₃ N	Вода	Суспензия, промывка на фильтре	Выход 5-7%, примеси не изучались
		Вода +спирт	Раствор с небольшим количеством осадка, фильтрование осадка, упаривание и переосаждение раствора	В осадке продукт не обнаружен При переосаждении выход 11% примеси.
		Спирт	Раствор, упаривание, осаждение хлороформом	Выход 62%, товарное качество

1	2	3	4	5
Диметилсульфат	KOH	Вода	Осадок, промывка на фильтре	Примесь метилсульфата 4% (мол.), выход 45%
		Вода +спирт	Осадок, промывка на фильтре	Выход 60%, товарное качество
		Спирт	Раствор вязкий, упаривание, осаждение хлороформом	Примесь метилсульфата 10% (мол.), выход 59%
	NaOH	Вода	Осадок, промывка на фильтре	Примесь метилсульфата 4% (мол.), выход 45%
		Вода +спирт	Осадок, промывка на фильтре	Примесь метилсульфата 4% (мол.), выход 59%
		Спирт	Раствор вязкий, упаривание, осаждение хлороформом	Примесь метилсульфата 10% (мол.), выход 59%
	Et ₃ N	Вода	Суспензия, промывка на фильтре	Выход 5-7%, примеси не изучались
		Вода +Спирт	Раствор с небольшим количеством осадка, фильтрование осадка, упаривание и переосаждение раствора	В осадке продукт не обнаружен. При переосаждении выход 11% примеси
		Спирт	Раствор, упаривание, осаждение хлороформом	Выход 32%, примеси метилсульфата
Метил- <i>n</i> -толуолсульфонат	KOH	Вода	Суспензия, тепловой эффект отсутствует	Отсутствие продукта
		Вода +спирт	Осадок, фильтрация, упаривание,	Отсутствие продукта
		Спирт	Раствор	Отсутствие продукта
	NaOH	Вода	Суспензия, тепловой эффект отсутствует	Отсутствие продукта
		Спирт	Раствор, тепловой эффект отсутствует	Отсутствие продукта

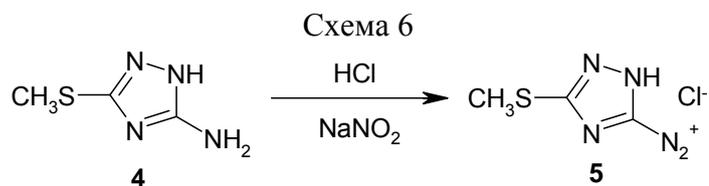
2.3 Получение 3-метилтио-1,2,4-триазилил-5-дiazония хлорида

Лабораторный способ получения «Триазавирин» на основе 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола **4**, представленный ранее в лабораторном регламенте ЛР 04739512-01-2006, был использован в качестве основы для химической схемы синтеза субстанции. Однако, реализация укрупненного опытно-промышленного производства «Триазавирин» потребовала существенных изменений условий некоторых стадий его синтеза и методик их реализации.

В ходе разработки оптимального метода диазотирования было изучено влияние двух факторов: природа используемой кислоты и температура процесса. А именно, для проведения синтеза были опробованы азотная, серная, соляная и уксусная кислоты при температуре реакции от -3 до 0 °C. Наиболее стабильные выходы Триазавирин наблюдались при использовании соляной кислоты, с ее использованием были проведены все последующие опыты. Анализ влияния температуры процесса диазотирования 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола был осуществлен в диапазоне от -10 до $+5$ °C.

Наилучший выход продукта наблюдался при проведении реакции в условиях охлаждения до -10 -- -5 °С; было найдено, что повышение температуры реакционной массы выше -5 °С приводит к разложению целевой соли **5** с последующим существенным снижением выхода Триазавирина **6**.

Реакция диазотирования проводилась в присутствии небольшого избытка (5-10% (мол.)) нитрита натрия (схема 6). Полученная соль **5** ввиду ее взрывоопасности в свободном виде передается без выделения в виде раствора на следующую стадию при температуре -10 °С, что существенно повышает безопасность разработанной технологии.

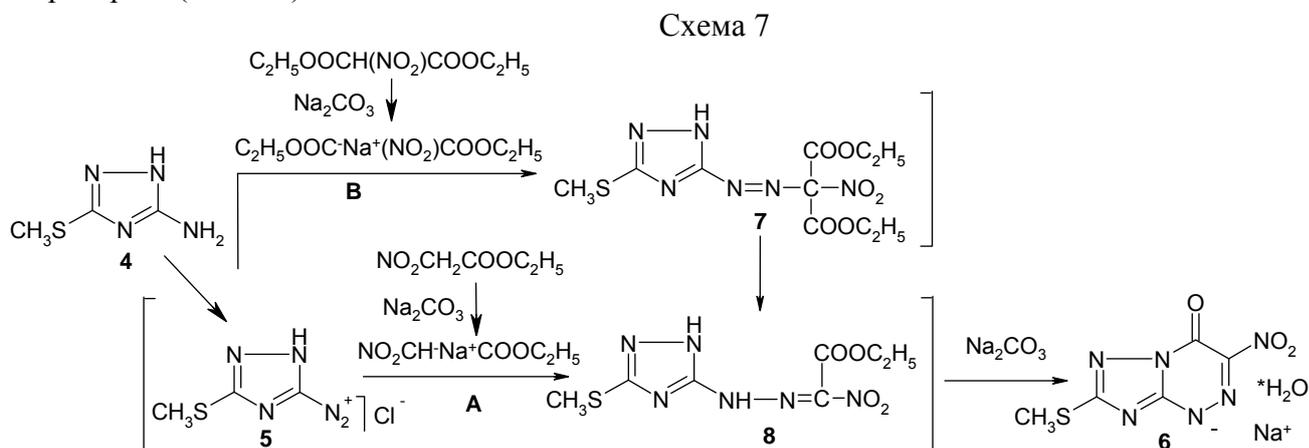


С учетом того, что диазотирование представляет собой экзотермический процесс, был измерен тепловой эффект реакции диазотирования с применением системы фирмы SYSTAG (Швейцария). Полученное значение теплового эффекта составляет 16.98 кДж/моль, что является несколько меньшим по сравнению с теплотами диазотирования аминов ароматического ряда, ранее описанными в литературе.

В ходе работы были опробованы средства контроля протекания реакции диазотирования, основанные на измерениях физических параметров системы. В результате проведенных опытов было установлено, что совместное применение трех быстродействующих методов (бесконтактная кондуктометрия, дистанционные микрооптические измерения, импульсное тепловое зондирование) является достаточным для организации контроля хода реакции диазотирования и определения момента ее окончания.

2.4 Выбор оптимального нитросинтона для взаимодействия с солью диазония **5** и получение «Триазавирина»

Проведенный литературный анализ показал, что при производстве Триазавирина **6** в качестве азосоставляющей возможно использование таких нитросинтонов как нитроуксусный эфир (НУЭ), нитромалоновый эфир (НМЭ), нитроацетонитрил, нитромалоновый альдегид или нитроуксусный альдегид (схема 1). Однако наиболее приемлемыми являются эфиры нитроуксусной и нитромалоновой кислот, в результате использования которых *сразу, в один прием* образуется необходимая структура целевого препарата (схема 7).



В ходе работы были выбраны оптимальные условия для азосочетания и конденсации diazonиевой соли **5** с нитросинтонами на примере этилнитроацетата (схема 7). Установлено, что выход конечного продукта и его качество критически зависят от таких факторов, как температура процесса, природа используемого основания и рН среды. В оптимальных условиях охлажденная до -10°C суспензия соли **5** подавалась в реактор со смесью этилнитроацетата и карбоната натрия в водной среде (приготовление натриевой соли этилнитроацетата *in situ*) при поддержании температуры в диапазоне $0 - 5^{\circ}\text{C}$. Как повышение, так и понижение температуры относительно этих значений приводило к снижению выхода продукта **6**. Было найдено, что оптимальным основанием для проведения процесса является карбонат натрия, использование других оснований (NaOH, бикарбонат натрия, ацетат натрия) приводило к Триазавирину с меньшими выходами. Поиск оптимального значения рН (испытывались диапазоны 7-8, 9-10 и 11-12) показал, что максимальный выход продукта достигается при поддержании рН в процессе реакции в интервале 8-9. Для обеспечения этого в реакционную массу в ходе реакции при необходимости добавлялся водный раствор карбоната натрия с непрерывным мониторингом рН среды с помощью промышленного рН-датчика в реакторе.

Выходы в оптимизированных условиях при использовании НУЭ составляют до 50 %, при использовании НМЭ – до 86 %.

Оценка технологических характеристик нитроэфиров (табл. 2) показывает предпочтительное использование НУЭ, несмотря на больший выход продукта, особенно если учесть их взрывобезопасность, склонность к самовозгоранию и разложению при хранении. Кроме этого, в ходе наших экспериментов было установлено, что нитроэфиры обеспечивают устойчивое воспроизведение синтеза «Триазавирин» с приемлемым выходом только в том случае, если используется свежеперегранный реактив. С этой точки зрения НУЭ более технологичен при производстве, поскольку он имеет более низкую температуру кипения.

Табл. 2

Технологические характеристики нитроэфиров

Эфир	Температура кипения, $^{\circ}\text{C}/\text{мм рт. ст.}$	Темп. перегонки, $^{\circ}\text{C}/\text{мм рт. ст.}$	ПДК расч., $\text{мг}/\text{м}^3$ (класс опасности)	Темп. саморазложения, $^{\circ}\text{C}$	Темп. вспышки, $^{\circ}\text{C}$	Стойкость при хранении (1 год)
НУЭ	105-107 при 25 мм рт.ст.	105±15 при 22±2 мм рт.ст.	5 (III)	314	101	Пожелтение. Запаха окислов азота нет
НМЭ	78-80 при 0.2 мм рт.ст.	78-84 при 0.2 мм рт.ст.	1 (II)	270	72	Разлагается (почернение, отчетливый запах окислов азота)

Отдельного обсуждения заслуживает процесс фильтрации осадка на стадии технического «Триазавирин», образующегося в ходе данной стадии. Осадок представляет собой аморфную массу с очень низкой порозностью, в результате чего при проведении обычной фильтрации с использованием нутч-фильтра операция требует значительных

затрат времени (до 12 ч). Существенно увеличить скорость фильтрации на нутч-филт্রে удалось при постоянном съеме образующегося осадка, т.е. становится очевидно, что перспективным для проведения данной операции в приемлемые сроки является барабанный вакуум-фильтр, где такой режим обеспечивается постоянно конструкцией аппарата. В ходе масштабирования были проведены первичные испытания с применением барабанного вакуум-филтра с положительными результатами.

В ходе работы был также изучен суммарный тепловой эффект процессов данной стадии (реакции азосочетания, гетероциклизации и нейтрализации остаточного хлороводорода, поступающего со стадии диазотирования), в сумме он составляет -23.86 кДж/моль (реакция эндотермическая).

2.5 Очистка «Триазавирин» до фармакопейной чистоты

Качество «Триазавирин», образующегося в виде осадка в результате проведения стадии азосочетания и циклизации, является недостаточным с точки зрения практического использования препарата. Таким образом, очевидной стала необходимость разработки метода очистки Триазавирин с получением препарата необходимой чистоты и минимальными потерями целевого продукта в ходе данной операции. Проведенные анализы показали, что основными примесями «Триазавирин», выпадающими в осадок совместно с ним в условиях реакции циклизации, являются карбонат натрия, гидрокарбонат натрия и хлорид натрия, при этом доля целевого продукта в осадке составляет 45-50%. Предложенная ранее в рамках лабораторного регламента методика предполагает использование переосаждения из ледяной уксусной кислоты.

В ходе работы был проведен ряд опытов по модификации данного процесса очистки с целью его упрощения и удешевления. В частности, попытки использовать для данной задачи более дешевые минеральные кислоты (соляная, серная) успехом не увенчались, но была установлена возможность применения не ледяной уксусной кислоты, а смеси уксусной кислоты с водой в соотношении 0.15:1, что позволяет уменьшить себестоимость процесса. Нагрев смеси до температуры кипения с последующим охлаждением позволяет выполнить переосаждение Триазавирин. Доля целевого продукта в новом осадке после этой стадии составляет 95-97%, т.е. чистота продукта после данной стадии очистки хотя и становится существенно большей, но еще не соответствует фармакопейным требованиям.

Более эффективно Триазавирин может быть очищен в результате перекристаллизации из смеси воды и этанола в различных соотношениях. Было найдено, что наиболее оптимально использовать смесь с содержанием этилового спирта 34% об. (28% масс.), образующийся при этом осадок Триазавирин соответствует фармакопейным требованиям.

В ходе работы было также выполнено исследование гранулометрического состава осадка «Триазавирин» (это является крайне важным параметром с точки зрения создания готовой лекарственной формы) в зависимости от скорости охлаждения раствора в ходе перекристаллизации. Были исследованы четыре режима охлаждения: медленное с применением термостата (в течение 2 ч от 78 °С до 20 °С), естественное охлаждение на воздухе при 20 °С в течение 1.5 ч, принудительное быстрое в течение 1 ч и в течение 5 мин от 78 °С до 20 °С (в качестве теплоносителя использовалась холодная вода). Установлено, что медленное охлаждение обеспечивает получение более крупных кристаллов (основные фракции 0.1-0.2 мм и 0.1-10 мм), но все же оптимальные выход продукта и фильтруемость получены при использовании естественного режима охлаждения на воздухе в течение 1.5 ч.

Сушка готового препарата выполнялась с использованием вакуум-сушильного шкафа. Общий выход препарата «Триазавирин» в расчете на 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазол **4** составил 50%, что сопоставимо с таковым при применении исходных лабораторных методик (62.5 %) при увеличении загрузки в 13.7 раза.

В итоге можно заключить, что избранный путь химического синтеза «Триазавирина» **6** включает получение натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-она, дигидрата из бикарбоната амингуанидина **1** в 5 основных стадий с суммарным выходом до 17.4 %.

2.6 Построение технологической схемы производства

Стадия получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3** технологически организована в одном реакторе (рис. 1-2). Она включает в себя взаимодействие карбоната амингуанидина и роданида аммония с получением соединения **2** с последующей его циклизацией в целевой 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазол **3**. Совмещение процессов позволяет сократить количество технологических стадий и упростить аппаратное оформление процесса при сохранении выхода целевого соединения.

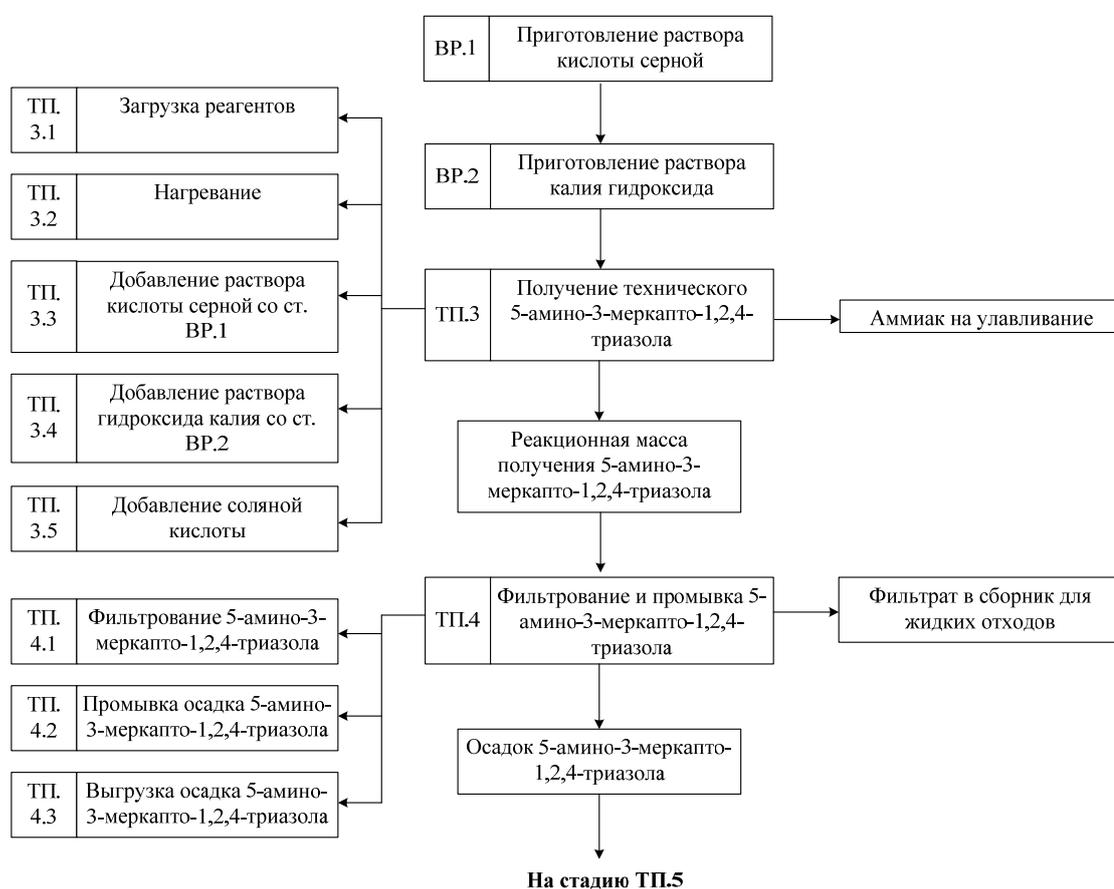


Рис. 1. Технологическая схема стадий ВР.1 – ТП.4

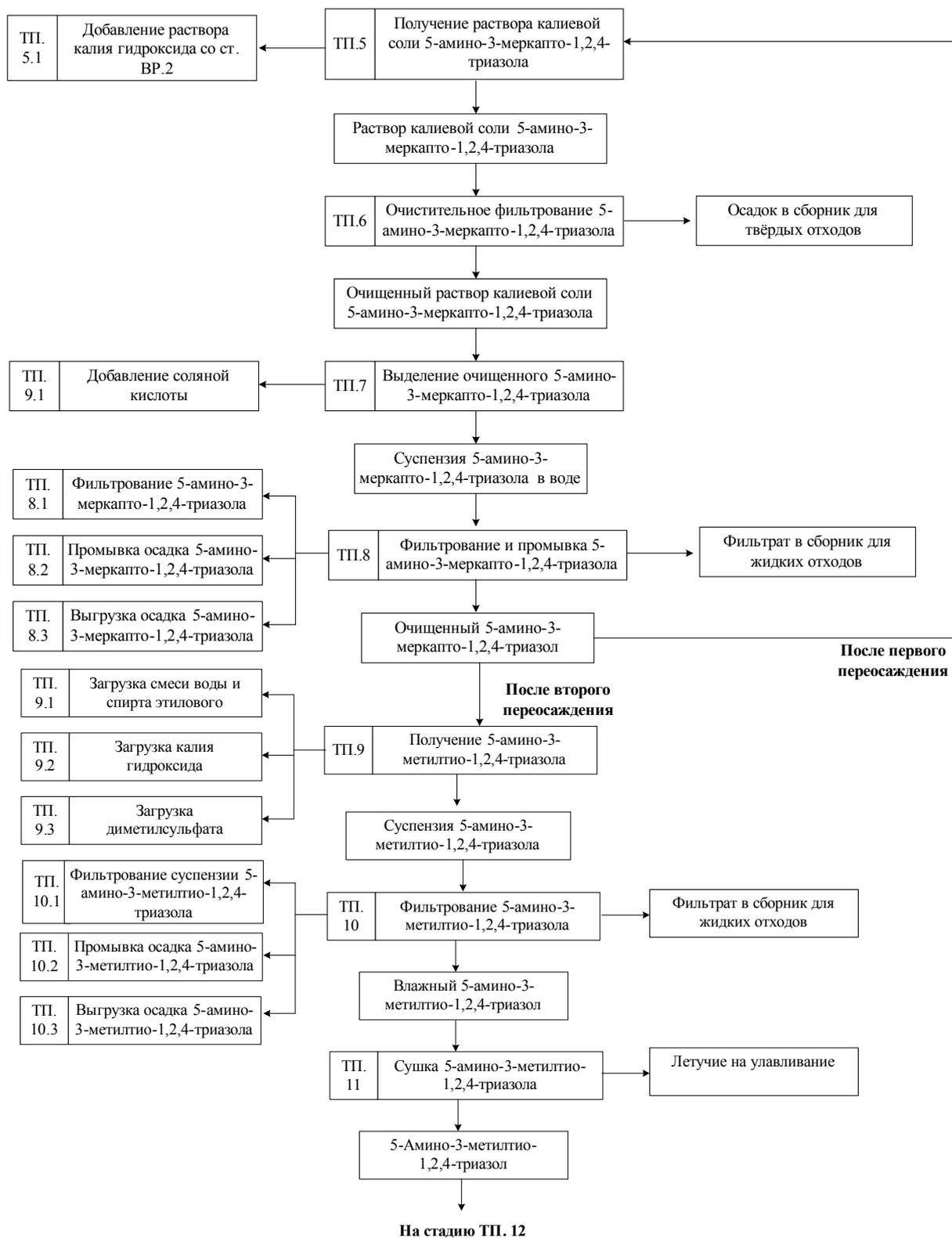


Рис. 2. Технологическая схема стадий ТП.5 – ТП.11

Использование в качестве алкилирующего агента на стадии S-метилирования 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3** диметилсульфата позволило проводить процесс в три технологические операции и сократить аппаратное оформление синтеза до одного реактора и нутч-фильтра (рис. 2). Обязательным условием получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола **4** удовлетворительного качества является промывка осадка на

филт্রে ацетонитрилom. Была изучена возможность применения влажного осадка 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3** со стадии ТП.8; было установлено, что при соответствующем контроле влажности осадка возможно исключение сушки 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола **3** без изменения качества необходимого 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола **4**.

Для контроля содержания посторонних примесей в данном полупродукте была разработана методика количественного анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (пример ВЭЖ хроматограммы определения представлен на рис. 3). Данный метод, помимо количественного определения, позволяет детектировать наличие 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола в продукте (данное соединение является основной возможной примесью), на рис. 3 ему соответствует первый пик). Кроме этого, был разработан метод количественного определения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола с применением спектрофотометрического анализа (полупродукт анализируется в виде комплекса с Cu^{2+}).

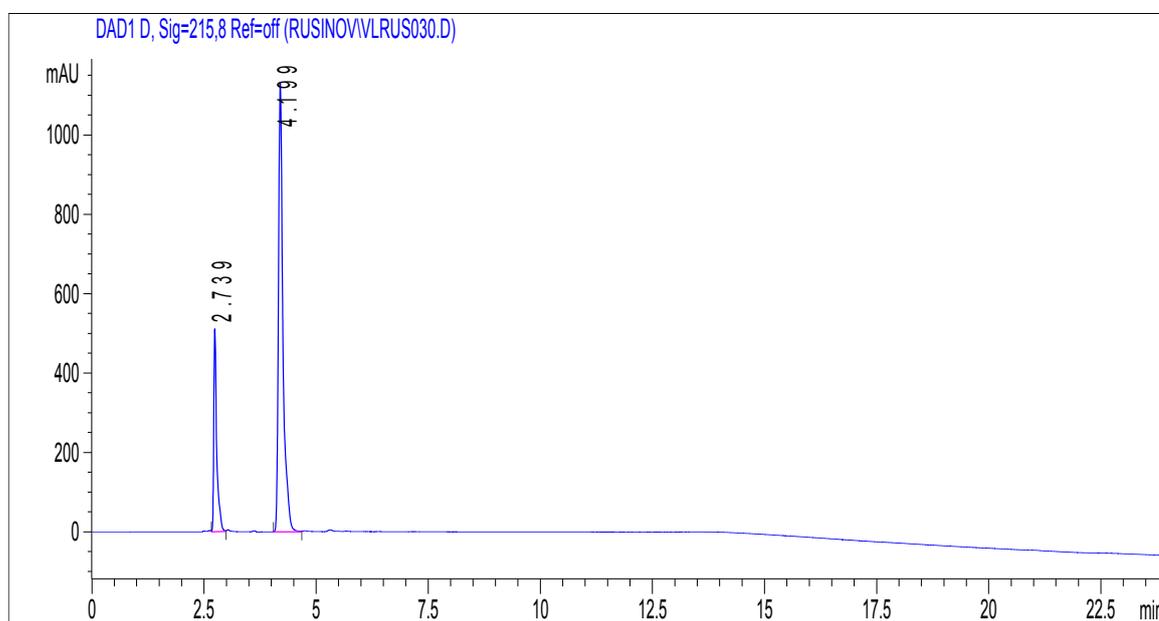


Рис. 3. Хроматограмма смеси 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола (**4**) и 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола (**3**) (3:1) (жидкостной аналитический хроматограф Agilent 1100/1200 с автосамплером; колонка Kromasil 100-5 C18, 250x4.6 мм, размер частиц сорбента 5 мкм; объем вводимой пробы 10 мкл; детектор – диодная матрица; длина волны 215 нм, щель 8 нм; подвижная фаза: 18% смеси ацетонитрил – метанол в соотношении 1:1 – 82% 0.03 М водного раствора ацетата натрия; скорость потока элюента 0.9 мл/мин; температура колонки 25 ± 0.1 °C; **4** – около 4.2 мин; время удержания **3** – около 2.74 мин; калибровочная кривая формируется по 5 точкам (концентрации 0.05, 0.10, 0.20, 0.40, 0.60 мг/мл)).

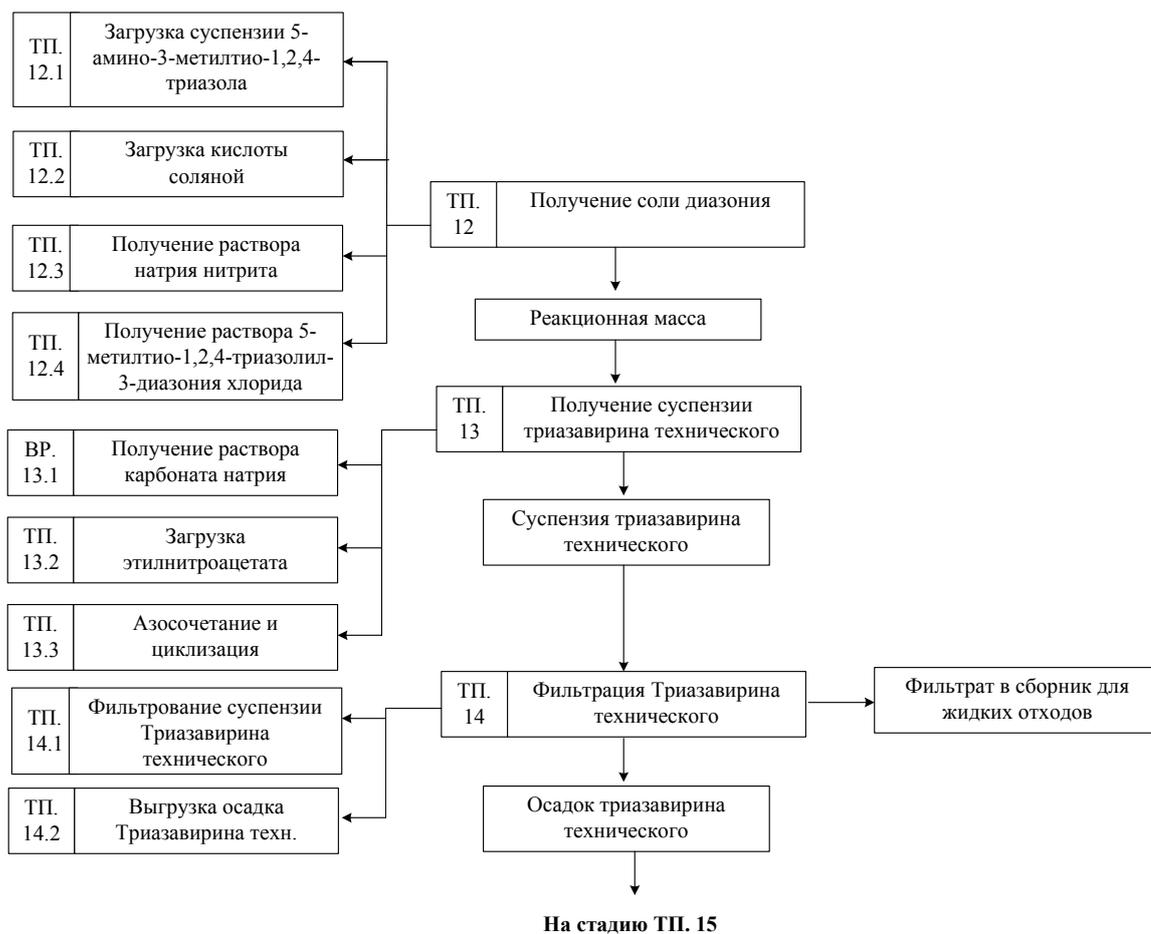


Рис. 4. Технологическая схема стадий TP.12 – TP.14

Получение препарата «Триазавирин» технического качества состоит из трех химических стадий (рис. 4). В технологическом процессе они объединены в две стадии в одном синтетическом комплексе. Объединение процессов упрощает работу технолога и позволяет создать предпосылки для автоматизации процесса. Существующие трудности с фильтрацией сырого Триазавирина, связанные с размерами частиц осадка и щелочным характером фильтрата, в процессе опытных синтезов были разрешены при помощи увеличения времени фильтрования, подбора фильтрующего материала и дробления суспензии на порции. Проведенные работы позволяют предполагать, что замена нутч-фильтра на барабанный вакуумный фильтр со съемом осадка или фильтрующую центрифугу в промышленном производстве устранил обнаруженные трудности.

Для достижения качества продукта, соответствующего проекту фармакопейной статьи на Триазавирин субстанцию, в ходе работы была использована комбинация переосаждения и перекристаллизации, совмещенной с горячим фильтрованием (рис. 5). Для сокращения количества операций, использования стандартного оборудования, сокращения потерь и укрупнения партий было использовано объединение масс сырого Триазавирина. В технологический процесс были включены вспомогательные работы, направленные на поддержание микробиологической чистоты помещений, рабочей одежды и персонала. Все последние стадии организованы в соответствии с требованиями GMP. Сушка субстанции и фасовка готовой продукции производились в отдельном специализированном помещении с высокой кратностью обмена воздушных масс со специально подготовленным воздухом тройной фильтрации и постоянной влажностью.

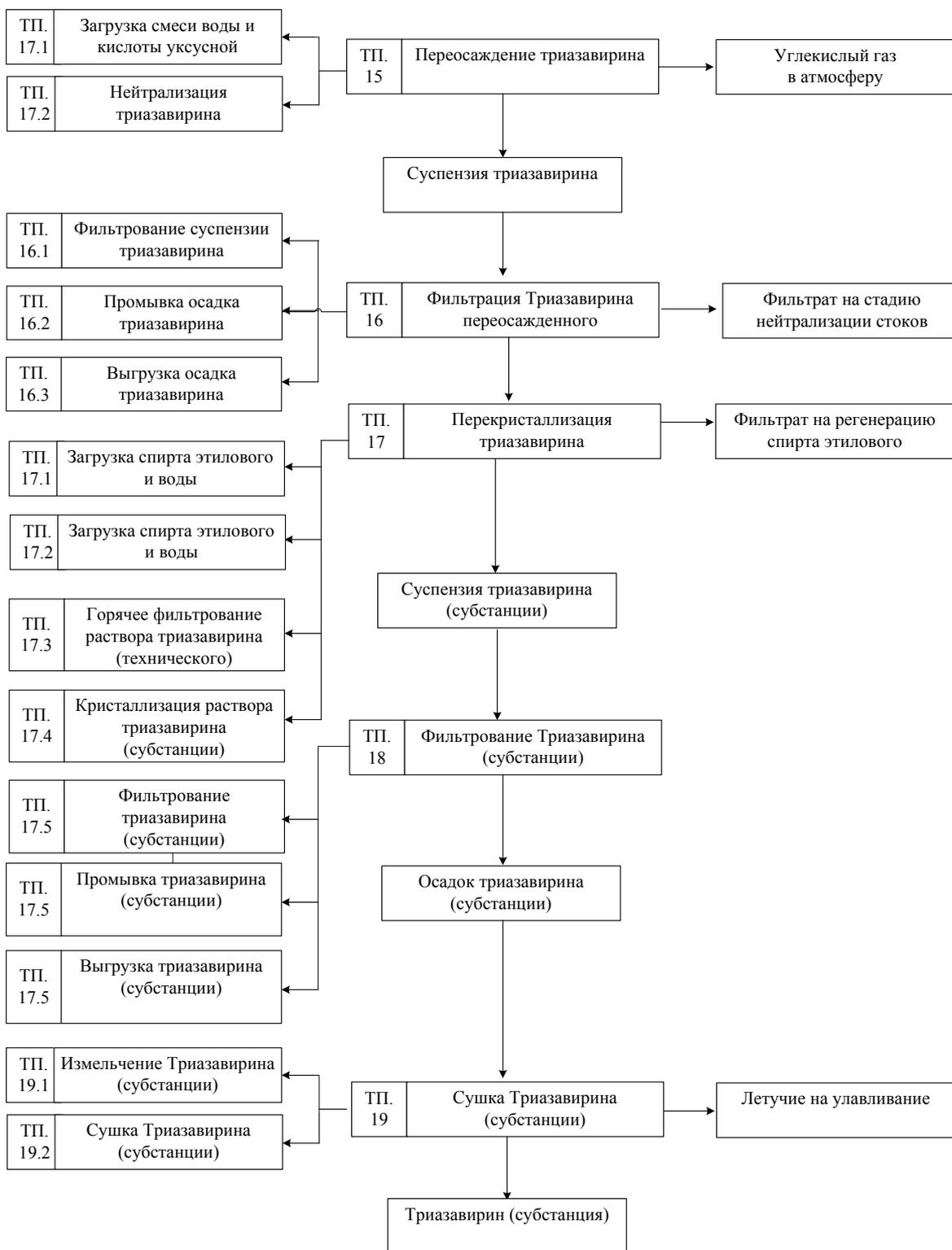


Рис. 5. Технологическая схема стадий ТП.15 – ТП.19

В результате проведенной технологической работы удалось сократить количество технологических стадий с 24 в первоначальном варианте до 19 в существующем технологическом процессе.

Для контроля содержания посторонних примесей в данном полупродукте были разработаны методики количественного анализа данного соединения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сильноокислой и сильнощелочной средах, их сравнительный анализ показал преимущественное применение анализа в основной среде. Было показано, что анализ методом ВЭЖХ позволяет осуществлять контроль наличия в препарате наиболее вероятных примесей – 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола **3** и этилнитроацетата. Пример ВЭЖ хроматограммы определения «Триазавирина» представлен на рис. 6.

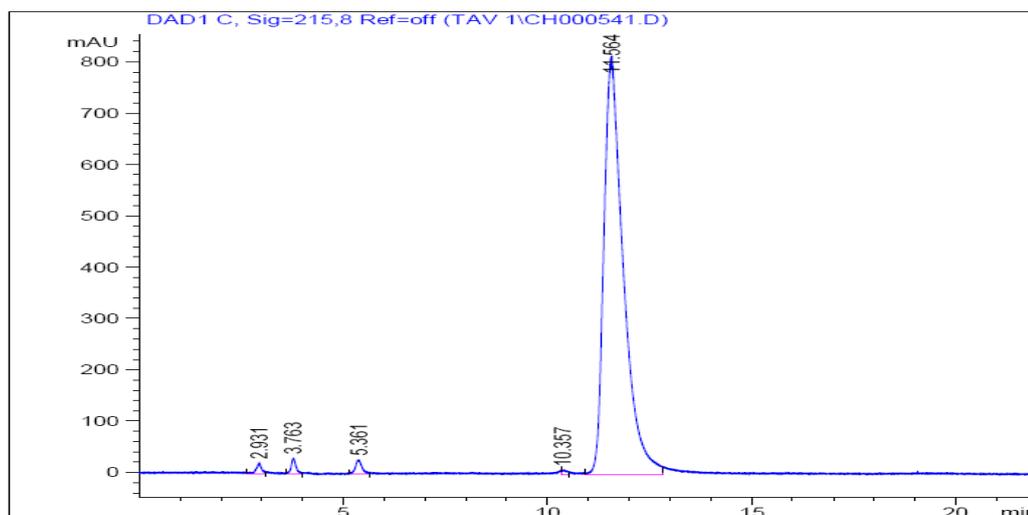


Рис. 6. Хроматограмма образца субстанции Триазавирин (6) в условиях основной подвижной фазы (жидкостной аналитический хроматограф Agilent 1100/1200 с автосамплером; колонка Phenomenex Syngi max-RP C12, 250x4.6 мм, размер частиц сорбента 4 мкм; объем вводимой пробы 10 мкл; детектор – диодная матрица; длина волны 215 нм, щель 8 нм; подвижная фаза: 10% ацетонитрила – 90% 0.025 М водного раствора ацетата натрия; рН = 7.34; скорость потока элюента 0.75 мл/мин; температура колонки 25±0.1 °С; время удержания 6 – около 11.5 мин; калибровочная кривая формируется по 5 точкам (концентрации 0.05, 0.10, 0.20, 0.40, 0.60 мг/мл)).

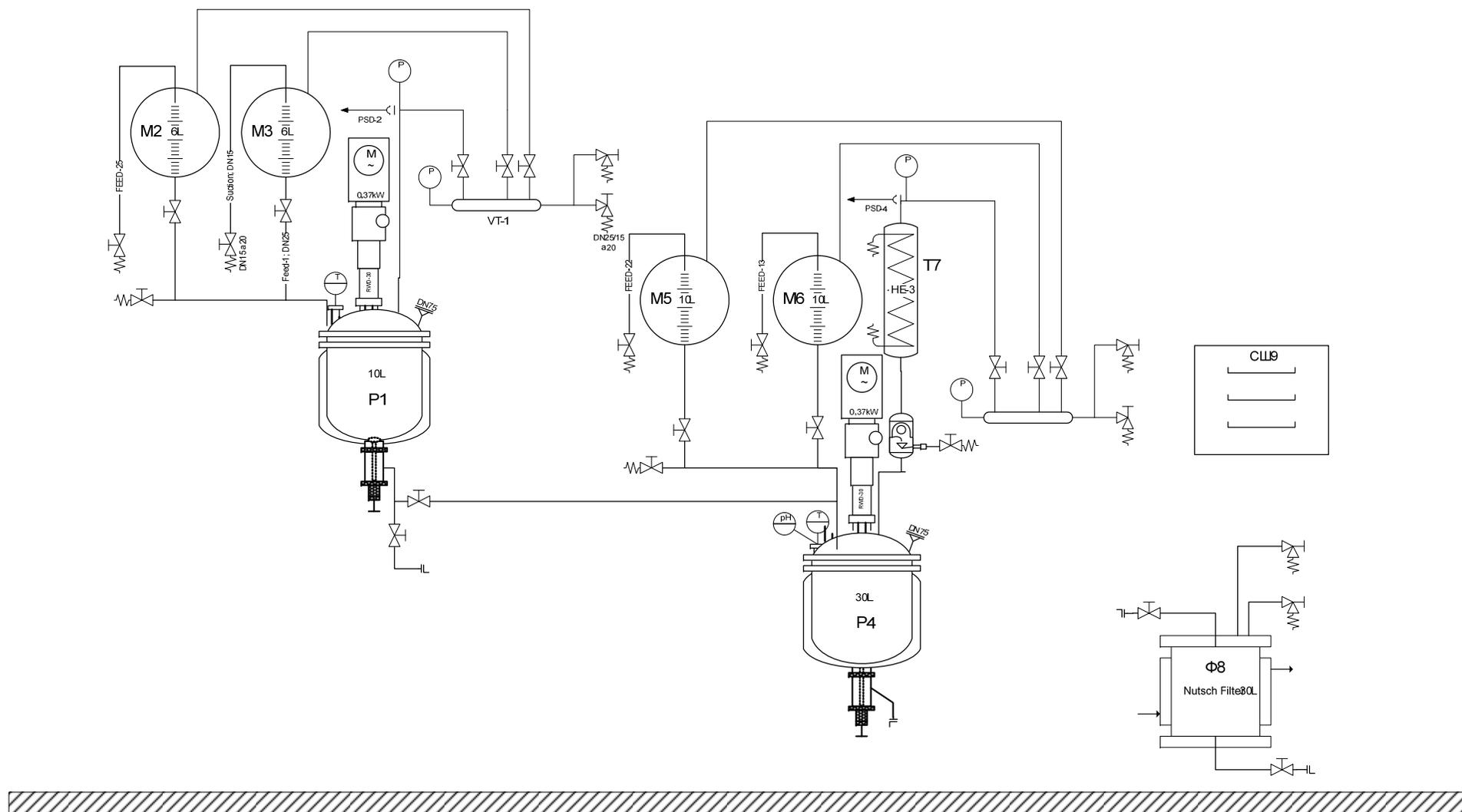


Рис. 7. Аппаратурная схема синтетического комплекса получения субстанции препарата «Триазавирин»

В ходе работы было подобрано подходящее оборудование для опытно-промышленного производства Триазавирина мощностью 300 кг/год, создана аппаратурная схема производства (рис. 7). Аппаратурная схема включает следующие основные узлы:

- Аппараты для синтеза и выделения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола в составе: реактор химический стеклянный с дозирующим оборудованием для проведения процессов ТПЗ, 5, 7; нутч-фильтр для проведения процессов ТП4, 6, 8.
- Аппараты для синтеза 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола в составе: реактор химический стеклянный с дозирующим оборудованием для проведения процесса ТП9; нутч-фильтр для проведения процесса ТП10; вакуум-сушильный шкаф для проведения процесса ТП11.
- Аппараты для синтеза и очистки субстанции «Триазавирин» в составе: синтетический комплекс, состоящий из химического стеклянного реактора с дозирующим оборудованием для проведения процесса ТП12, соединенный линией выгрузки раствора соли диазония с реактором стеклянным химическим для проведения процессов ТП13, 15, 17; нутч-фильтр для проведения процессов ТП14, 16, 18; вакуум-сушильный шкаф для проведения процесса ТП19. Все материалы, контактирующие с субстанцией, соответствуют требованиям GMP.

В связи с невозможностью выделения или сохранения 5-метилтио-1,2,4-триазол-3-диазоний хлорида **5** и с целью сокращения времени производственного цикла был создан синтетический комплекс, позволяющий дозировать охлажденную суспензию 5-метилтио-1,2,4-триазол-3-диазоний хлорида **5** в реакционную массу на стадии ТП13. Опытная эксплуатация установленного оборудования не выявила существенных недостатков разработанной схемы.

В результате изучения коррозионных свойств реакционных сред и экспериментальных данных, полученных при лабораторных синтезах и учитывая специфику опытного фармацевтического производства, был предложен комплекс материалов для изготовления аппаратуры.

Кроме этого, был выявлен ряд проблемных узлов, на конструирование которых в рамках промышленной установки необходимо обратить особое внимание, а именно эксплуатация теплообменного оборудования на стадии ТП12, а также узел фильтрации технического Триазавирина на стадии ТП14.

4 Безопасность производства

Химическое производство практически всегда отличается наличием ряда факторов опасности для персонала и окружающей среды. Это обусловлено применением химических реагентов и растворителей, обладающих различными свойствами, повышенных температур, промышленного электрооборудования и т.д. Таким образом, анализ факторов опасности при разработке нового химического производства в обязательном порядке должен быть выполнен.

В предлагаемом производстве субстанции препарата «Триазавирин» в основном применяются водные растворы реагентов или смеси со спиртом этиловым или кислотой уксусной. Высокотоксичные и высокопожароопасные растворители при этом хотя и применяются, но в значительно меньшей степени по сравнению со многими другими производствами, что выгодно отличает разработанную в рамках данной работы технологию получения препарата «Триазавирин». В результате этого значительно более безопасными становятся и отходы данного производства. В частности, для стадии получения субстанции «Триазавирин» был выполнен анализ получаемых отходов, в

результате чего они были отнесены к IV классу опасности (малоопасные). Также следует отметить, что в разработанной технологии применяются лишь два соединения с первым классом опасности (нитрит натрия и диметилсульфат). Замена их на более безопасные аналоги возможной в данном производстве не представляется.

В ходе работы были проанализированы пожаровзрывоопасные свойства сырья, применяемых растворителей, полупродуктов производства и основного продукта. В ходе производства не используются химические соединения с особо опасными характеристиками, в частности, способные к воспламенению и взрыву при контакте с водой или кислородом воздуха. Следовательно, можно рассматривать данную технологию как пожаро- и взрывобезопасную. Было выполнено категорирование помещений, необходимых для организации производства, по классам пожароопасности.

5 Экономический анализ разработанной технологии

В ходе работы был проведен анализ себестоимости препарата «Триазавирин», производимого по разработанной технологии. Поскольку данное производство является новым, не имеющим аналогов, то сравнение затрат осуществляется с исходными литературными методиками. Проведенные расчеты показали значительное снижение себестоимости химических реагентов и растворителей, необходимых для получения 1 кг субстанции «Триазавирин». Себестоимость сырья при применении литературных методик составляет **28220.9** руб. в расчете на 1 кг «Триазавирин» (для расчета были использованы цены согласно производимым закупкам у поставщиков в ходе наработок опытных партий по состоянию на 2013 г.), а в результате внесенных в технологию изменений она была понижена до **11945.22** руб. (снижение в 2.36 раза).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые разработан применимый для промышленного использования способ синтеза субстанции нового оригинального противовирусного препарата «Триазавирин»:

– Выбран и усовершенствован метод получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола в результате конденсации бикарбоната аминоксидина и роданида аммония с последующей гетероциклизацией;

– Предложен и опробован новый экономичный способ получения 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола с использованием диметилсульфата;

– Разработан применимый в промышленном масштабе метод получения соли диазония 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола с последующим проведением стадий азосочетания и гетероциклизации без ее выделения в свободном виде; осуществлен выбор наиболее подходящего нитросинтона (этилнитроацетат) для проведения стадий азосочетания и гетероциклизации, оптимизированы условия проведения этих стадий; проведены первичные испытания по использованию физических методов контроля (бесконтактная кондуктометрия, дистанционные микрооптические измерения, импульсное тепловое зондирование) для мониторинга протекания реакции диазотирования; изучены тепловые эффекты стадий диазотирования, а также азосочетания и циклизации;

– Разработан применимый в промышленности эффективный метод очистки субстанции «Триазавирин» до фармакопейной чистоты в результате переосаждения и последующей перекристаллизации, проанализирован гранулометрический состав осадка

препарата, получаемого при различных режимах охлаждения на стадии перекристаллизации;

– Созданы новые методы анализа и модифицированы существующие методики для аналитического контроля производства субстанции. Выявлены и реализованы контрольные точки производства полупродуктов и субстанции. Созданы проекты ФСП и ТУ для использования в промышленном производстве.

2. Предложен новый метод получения «Триазавирин» с использованием в качестве нитросинтона нитромалонового эфира.

3. Разработана обоснованная технологическая схема производства субстанции «Триазавирин», создан комплект технологической документации, применимый в промышленном производстве.

4. Создана аппаратная схема производства и спецификация необходимого оборудования, на базе которой проведено проектирование опытно-промышленной установки и построен участок синтеза субстанции «Триазавирин» мощностью 300 кг/год. Разработанная технология внедрена на ООО «МБИ-Синтез» (г. Волжский).

5. Проведен анализ разработанной технологии с точки зрения безопасности для персонала и окружающей среды, который показал высокую степень ее безопасности и экологичности. Выполнено категорирование помещений производства по классам пожаровзрывоопасности.

6. Внесенные в технологию изменения по сравнению с описанными ранее в литературе методиками позволили значительно (в 2.36 раза) снизить себестоимость сырья, необходимого для получения субстанции «Триазавирин».

Перспективы дальнейшей разработки темы. Результаты работы являются основой для организации промышленного производства субстанции препарата «Триазавирин» на базе ООО «МБИ-Синтез» (г. Волжский), к настоящему времени препарат поступил в розничную продажу.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК:

1. Артемьев, Г.А. 5-Амино-3-метилтио-1,2,4-триазол, как ключевой полупродукт в синтезе противовирусного препарата Триазавирин®: синтез в промышленном масштабе и количественное определение методом ВЭЖХ / А.А. Тумашов, Г.А. Артемьев, Д.С. Копчук, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Бутлеровские сообщения. –2015. –Т. 43. –№ 7. –С. 12-17 (0.25 п.л. /0.1 п.л.).

2. Артемьев, Г.А. Изучение тепловых эффектов реакций получения 6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она / Г.А. Артемьев, Д.С. Копчук, С.В. Яковлев, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Бутлеровские сообщения. –2012. –Т. 30. –№ 5. –С. 88-93 (0.25 п.л. /0.1 п.л.).

3. Артемьев, Г.А. Оптимизация промышленных методов получения 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола и 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола / Г.А. Артемьев, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, Д.С. Копчук // Бутлеровские сообщения. –2012. –Т. 30. –№ 6. –С. 70-80 (0.46 п.л. /0.2 п.л.).

4. Артемьев, Г.А. Методология экспресс-контроля химических превращений в технологических условиях. II. Мониторинг реакции диазотирования / Г.А. Артемьев, Д.В. Волосников, А.Л. Гурашкин, А.А. Смотрицкий, А.А. Старостин, С.В. Яковлев, А.Д. Ямпольский, П.В. Скрипов // Вестник Тамбовского государственного технического университета. –2012. –Т. 18. –№ 4. –С. 806-812 (0.25 п.л. /0.08 п.л.).

5. Артемьев, Г.А. Показатели пожаровзрывоопасности нитроуксусного эфира / С.Г. Алексеев, Н.М. Барбин, А.С. Авдеев, А.В. Пищальников, С.А. Орлов, Е.Н. Уломский, Г.А. Артемьев // Пожаровзрывобезопасность. –2008. –Т. 17. –№ 5. –С. 48-53 (0.25 п.л. / 0.07 п.л.).

Патент:

1. Патент 2343154 РФ МПК С07D 487/04. Способ получения натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата/ Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Петров А.Ю., Киселев О.И., Артемьев Г.А.; патентообладатель: Учреждение Российской академии наук ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского. –Заявл. 31.01.2007; –опубл. 10.01.2009.

Другие публикации:

1. Артемьев, Г.А. Количественное определение противовирусного препарата Триазавирин® с использованием метода ВЭЖХ / А.А. Тумашов, Г.А. Артемьев, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, Д.С. Копчук // Разработка и регистрация лекарственных средств. –2014, –№ 1(6). –С. 70-73 (0.17 п.л. / 0.06 п.л.).

2. Артемьев, Г. Разработка устройства бесконтактного экспресс-контроля химических превращений в промышленном синтезе / Г. Артемьев, Д. Волосников, А. Смотрицкий, А. Ямпольский // В кн.: Информационная школа молодого ученого: сб. научных трудов. –Екатеринбург. –ЦНБ УрО РАН. –2011. –С. 216-221 (0.25 п.л. / 0.08 п.л.).

Тезисы докладов на конференциях:

1. Артемьев, Г.А. Изучение тепловых эффектов реакций получения 6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она / Г.А. Артемьев, Д.С. Копчук, С.В. Яковлев, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Сборник тезисов докладов всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология». –Екатеринбург, 2012. –С. С137 (0.04 п.л. / 0.02 п.л.).

2. Артемьев, Г.А. Технологии получения современных лекарственных препаратов: органический синтез и датчики контроля / Д.В. Волосников, Г.А. Артемьев // 13-я всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния. Приглашенный доклад. –Екатеринбург, 2012 (электронное издание)

3. Артемьев, Г.А. Практические аспекты применения метода ВЭЖХ в анализе противовирусного препарата «Триазавирин» / А.А. Тумашов, Г.А. Артемьев, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009». –Уфа, 2009. –С. 71-72 (0.08 п.л. / 0.04 п.л.).

4. Артемьев, Г.А. Нитросинтоны в синтезе «Триазавирин» / О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, Г.А. Артемьев, Н.Р. Медведева // Тезисы докладов всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем». –Москва, 2009 (электронное издание).