

*На правах рукописи*

**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. Пастера 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 «Триазавирина», 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.

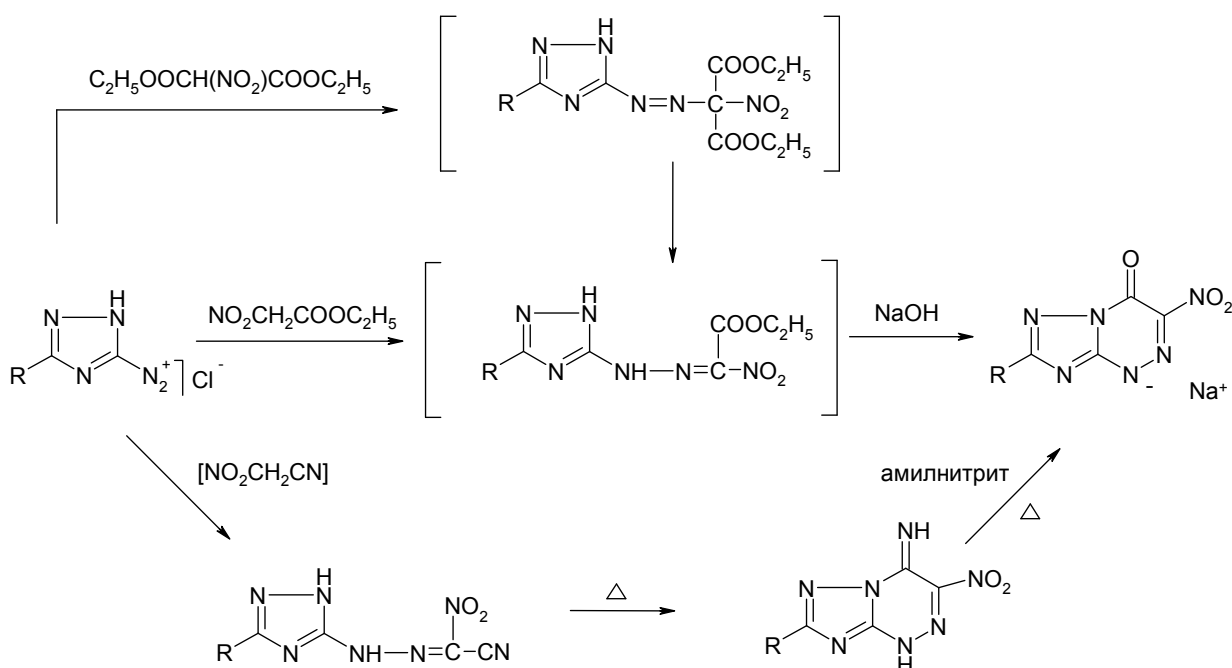
**Благодарности.** ВЭЖХ исследования проведены совместно с к.х.н. А.А. Тумашовым (ИОС УрО РАН); измерения тепловых эффектов реакций выполнены совместно с к.х.н. Д.С. Копчуком (ИОС УрО РАН); определение характеристик пожаровзрывобезопасности соединений выполнено совместно с к.х.н. С.Г. Алексеевым (Уральский 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).

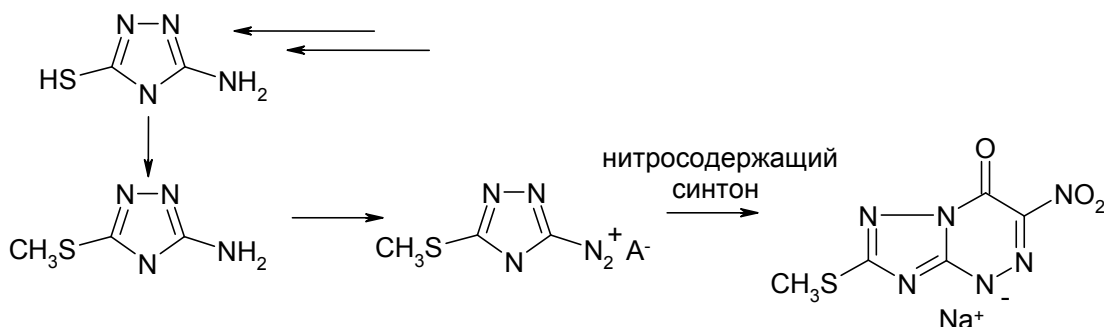
Схема 1



## 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(4Н)-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).

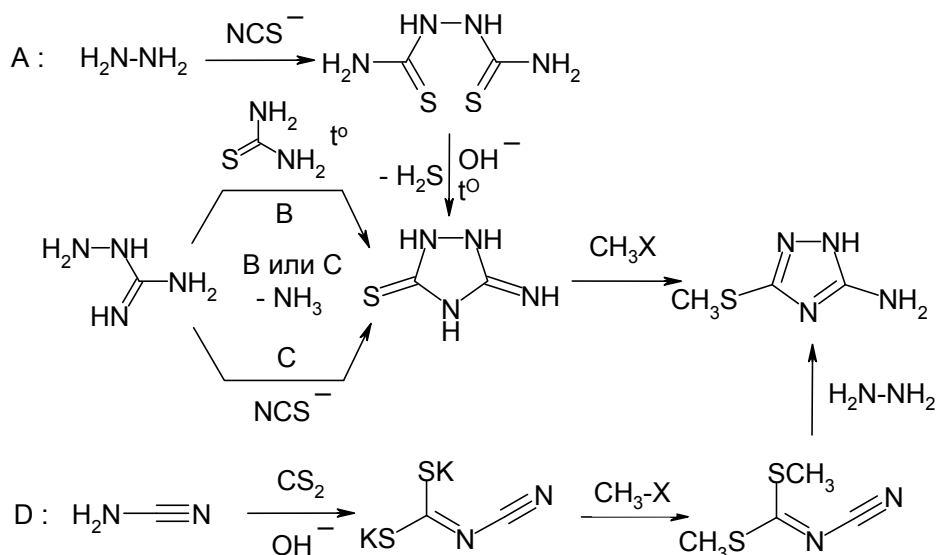
Далее будут последовательно описаны все проведенные в ходе работы исследования по разработке оптимального метода получения субстанции «Триазавирин».

### 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.

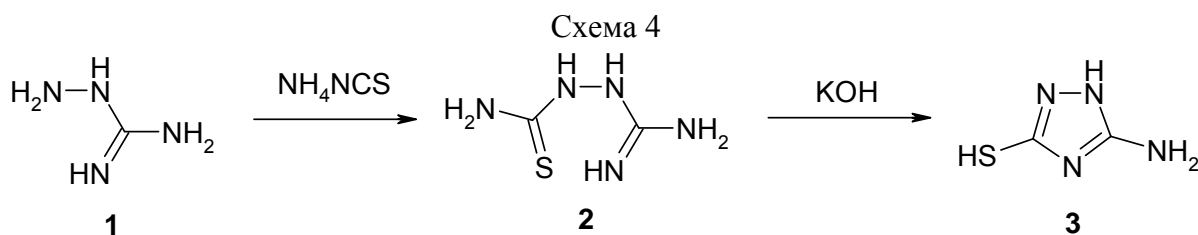
Схема 3



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

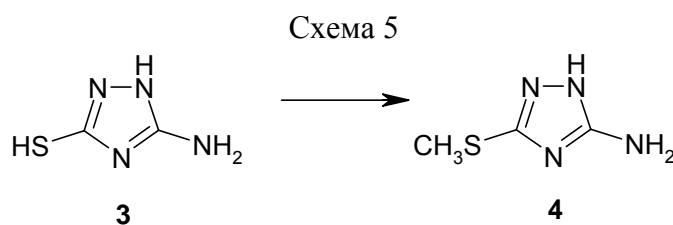
серную, что позволяет уменьшить негативное влияние хлороводорода на персонал и оборудование в рамках производства.

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  $^1\text{H}$  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 <sup>1</sup>H 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 <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> 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

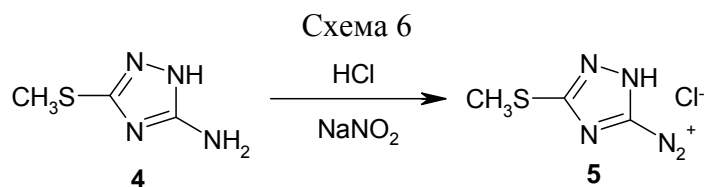
### 2.3 Получение 3-метилтио-1,2,4-триазилил-5-дiazония хлорида

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.

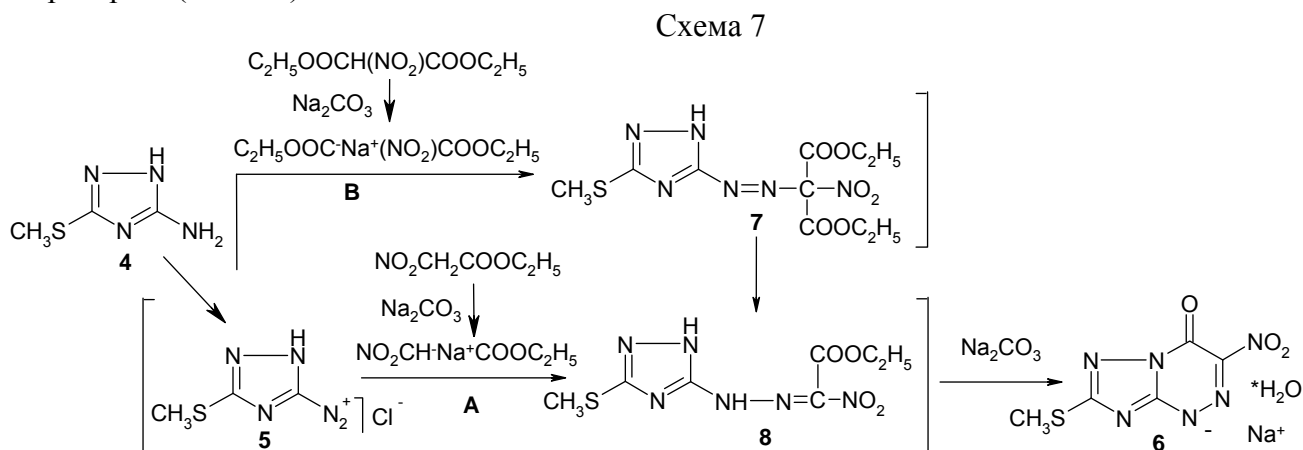


С учетом того, что диазотирование представляет собой экзотермический процесс, был измерен тепловой эффект реакции диазотирования с применением системы фирмы SYSTAG (Швейцария). Полученное значение теплового эффекта составляет 16.98 кДж/моль, что является несколько меньшим по сравнению с теплотами диазотирования 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 pH среды. В оптимальных условиях охлажденная до  $-10^{\circ}\text{C}$  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 pH (испытывались диапазоны 7-8, 9-10 и 11-12) показал, что максимальный выход продукта достигается при поддержании pH 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 pH среды с помощью промышленного pH-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, $^{\circ}\text{C}/$ мм рт. ст.	Темп. перегонки, $^{\circ}\text{C}/$ мм. рт. ст.	ПДК расч., мг/м <sup>3</sup> (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.

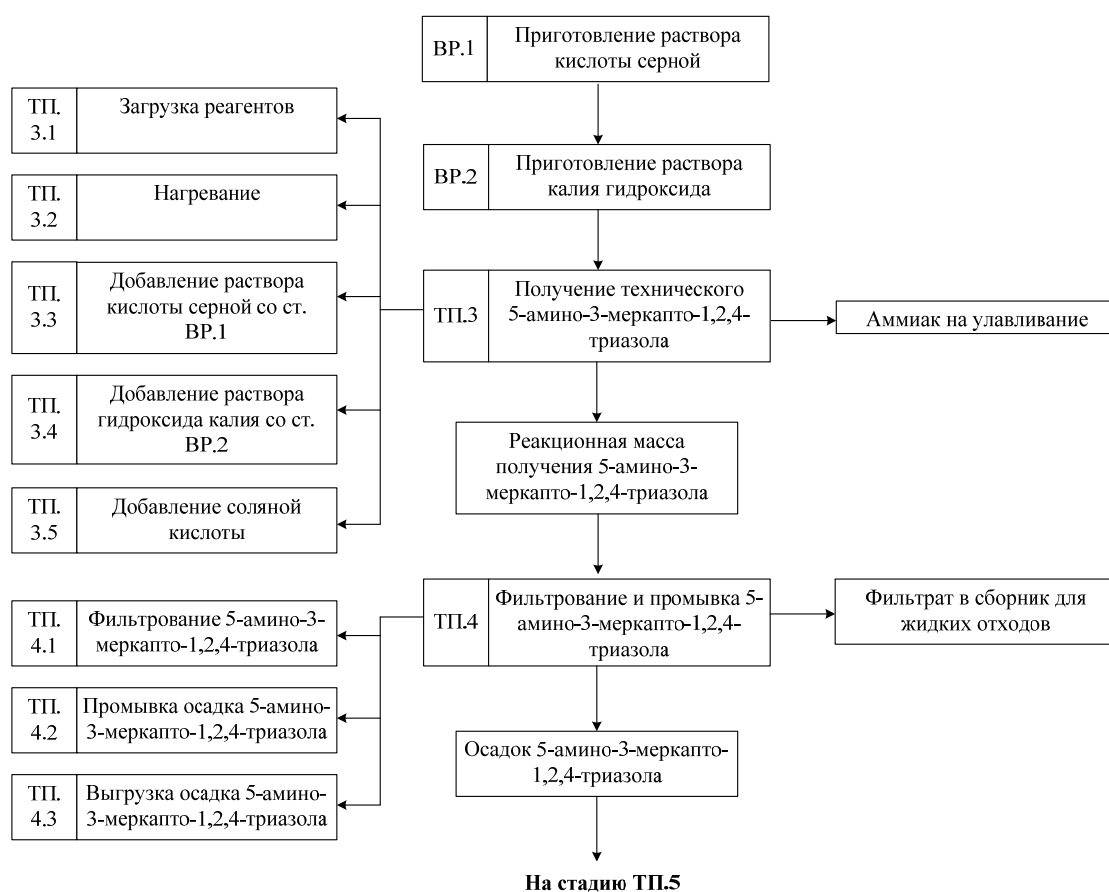


Рис. 1. Технологическая схема стадий ВР.1 – ТП.4

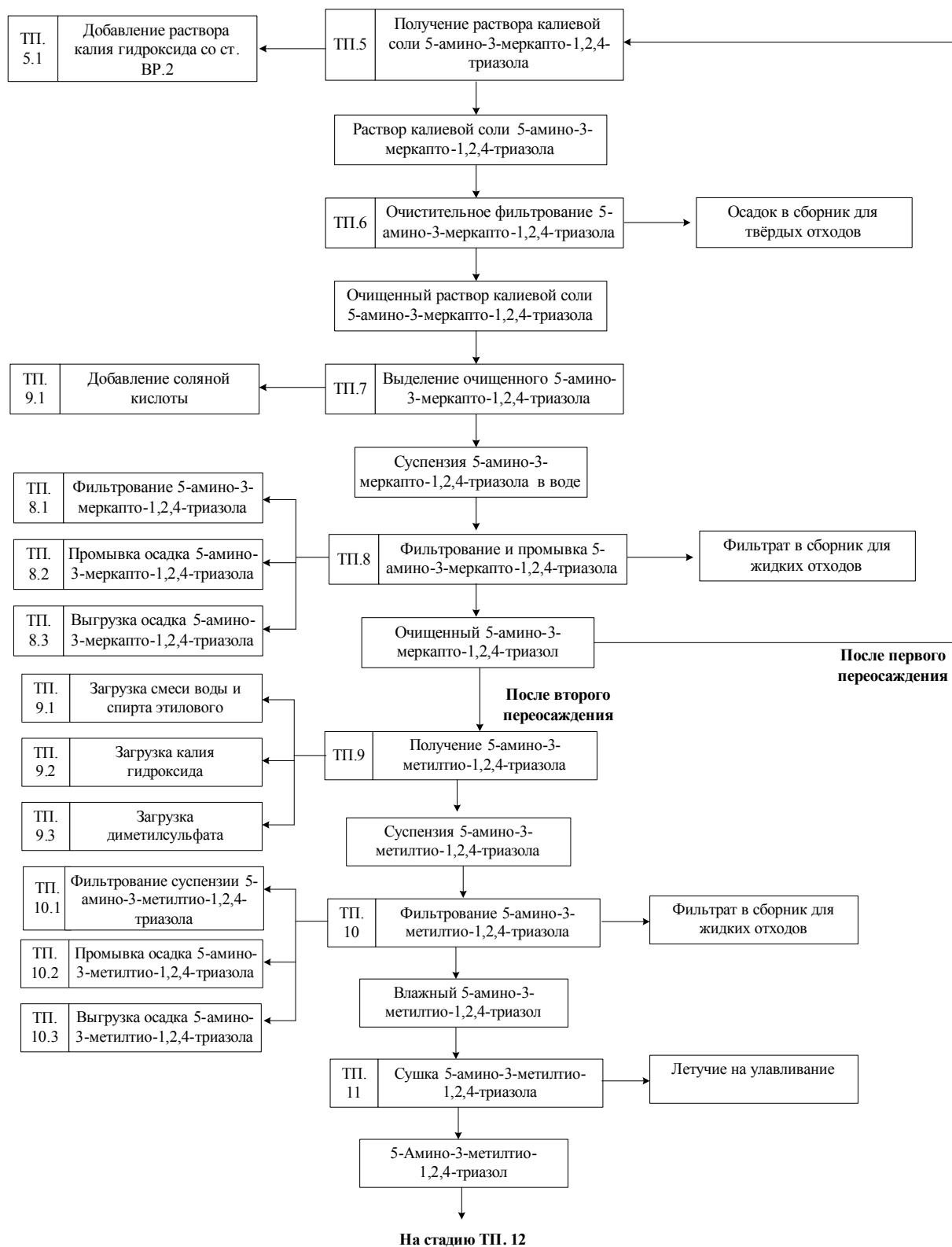


Рис. 2. Технологическая схема стадий TP.5 – TP.11

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  $\text{Cu}^{2+}$ ).

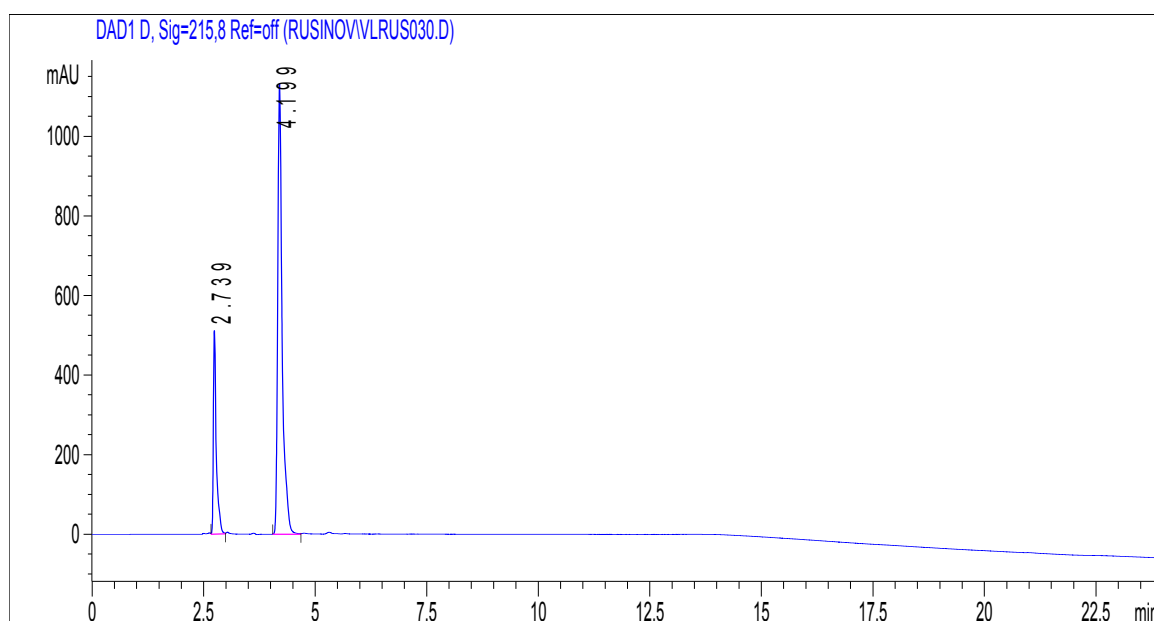


Рис. 3. Хроматограмма смеси 5-амино-3-метилтио-1,2,4-триазола (**4**) и 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола (**3**) (3:1) (жидкостной аналитический хроматограф Agilent 1100/1200 с автосамплером; колонка Kromasil 100-5 C18, 250x4.6 мм, размер частиц сорбента 5 мкм; объем вводимой пробы 10 мкл; детектор – 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  $25 \pm 0.1$  °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)).



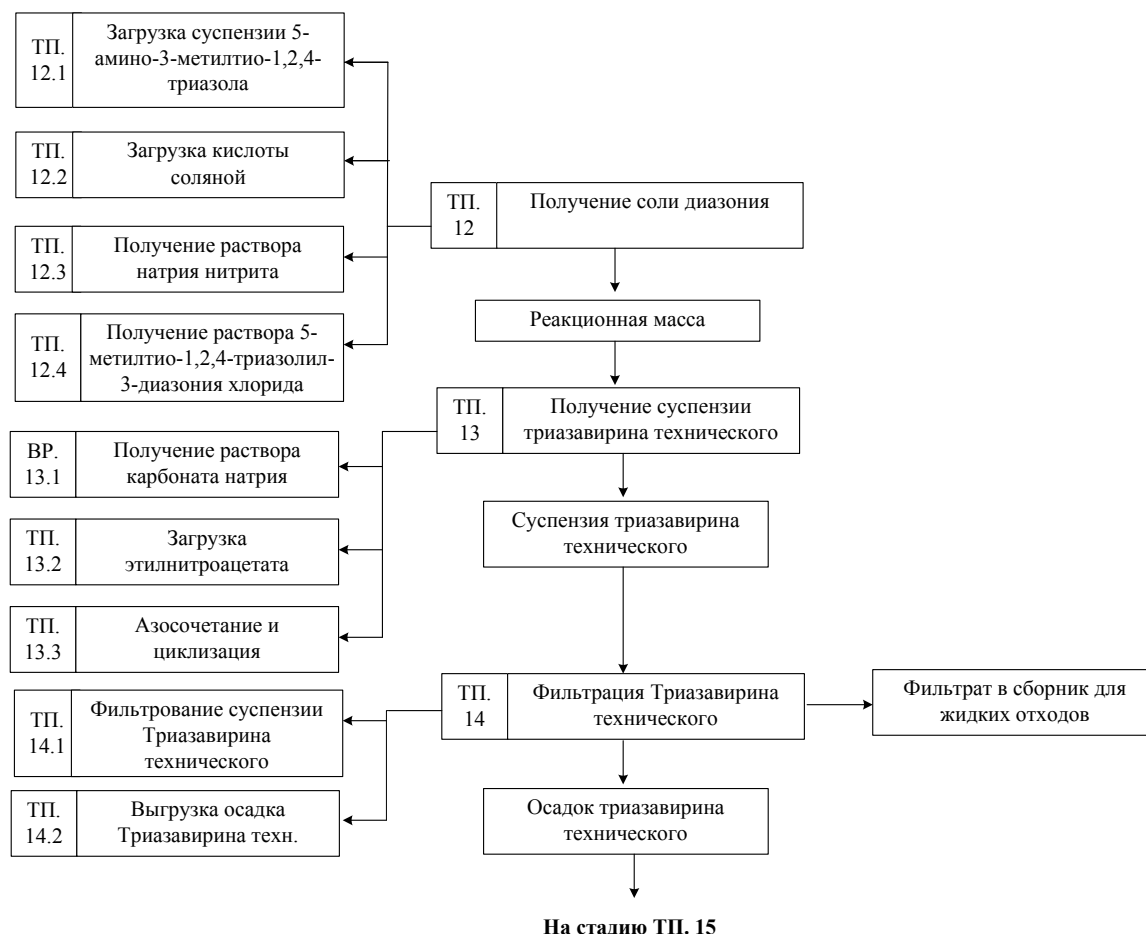


Рис. 4. Технологическая схема стадий TP.12 – TP.14

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.

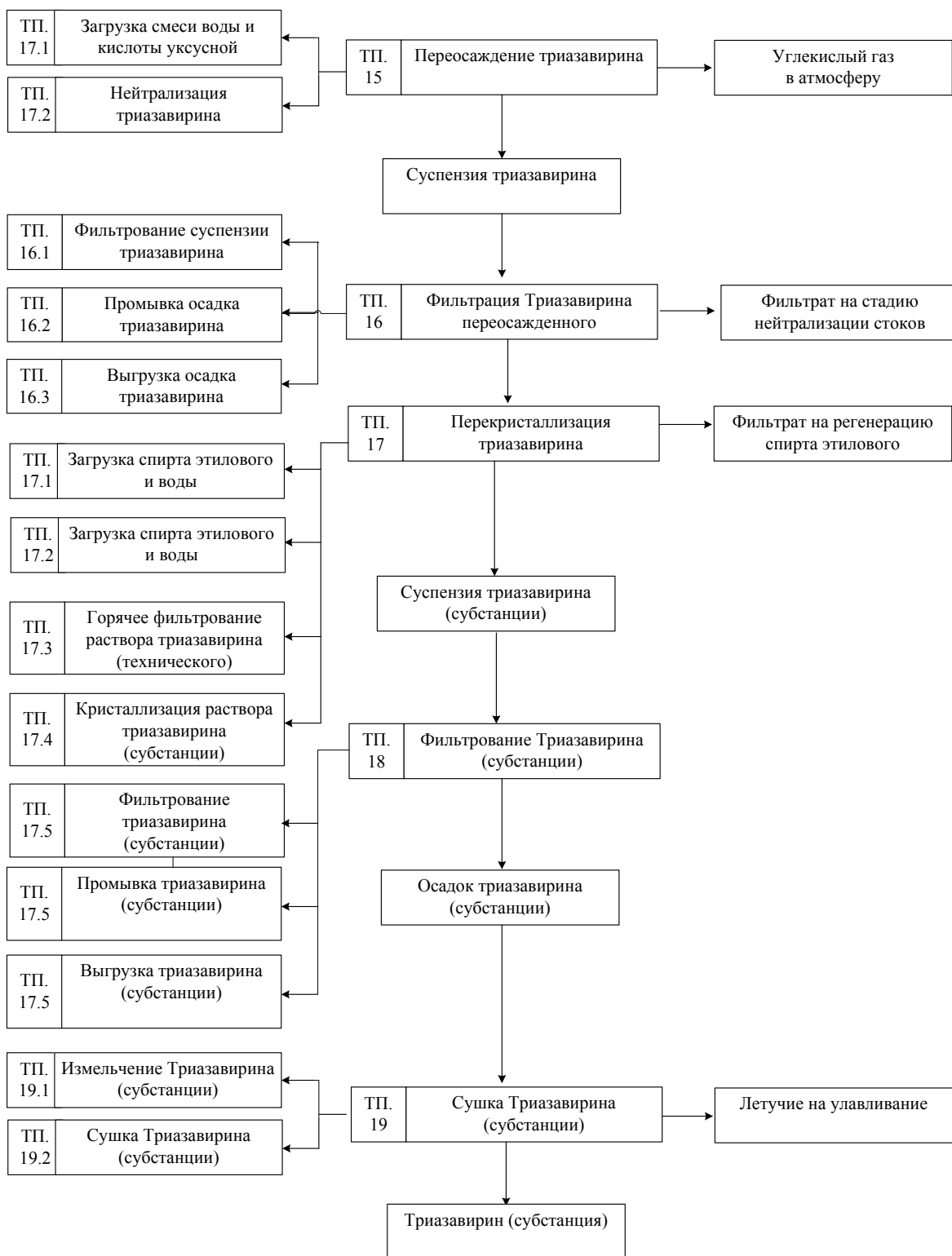


Рис. 5. Технологическая схема стадий ТП.15 – ТП.19

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.

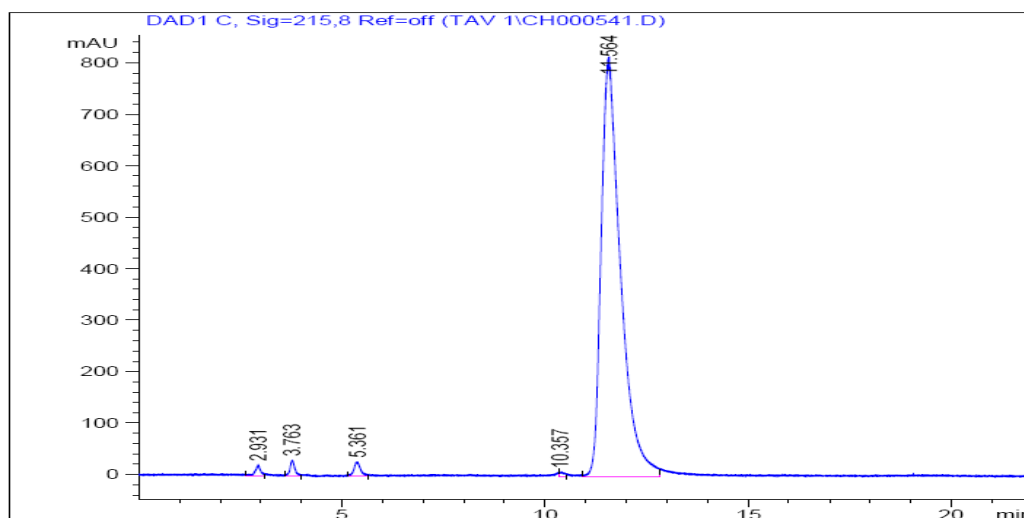


Рис. 6. Хроматограмма образца субстанции Триазавирин (6) в условиях основной подвижной фазы (жидкостной аналитический хроматограф Agilent 1100/1200 с автосамплером; колонка Phenomenex Syngi max-RP C12, 250x4.6 мм, размер частиц сорбента 4 мкм; объем вводимой пробы 10 мкл; детектор – диодная матрица; 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)).

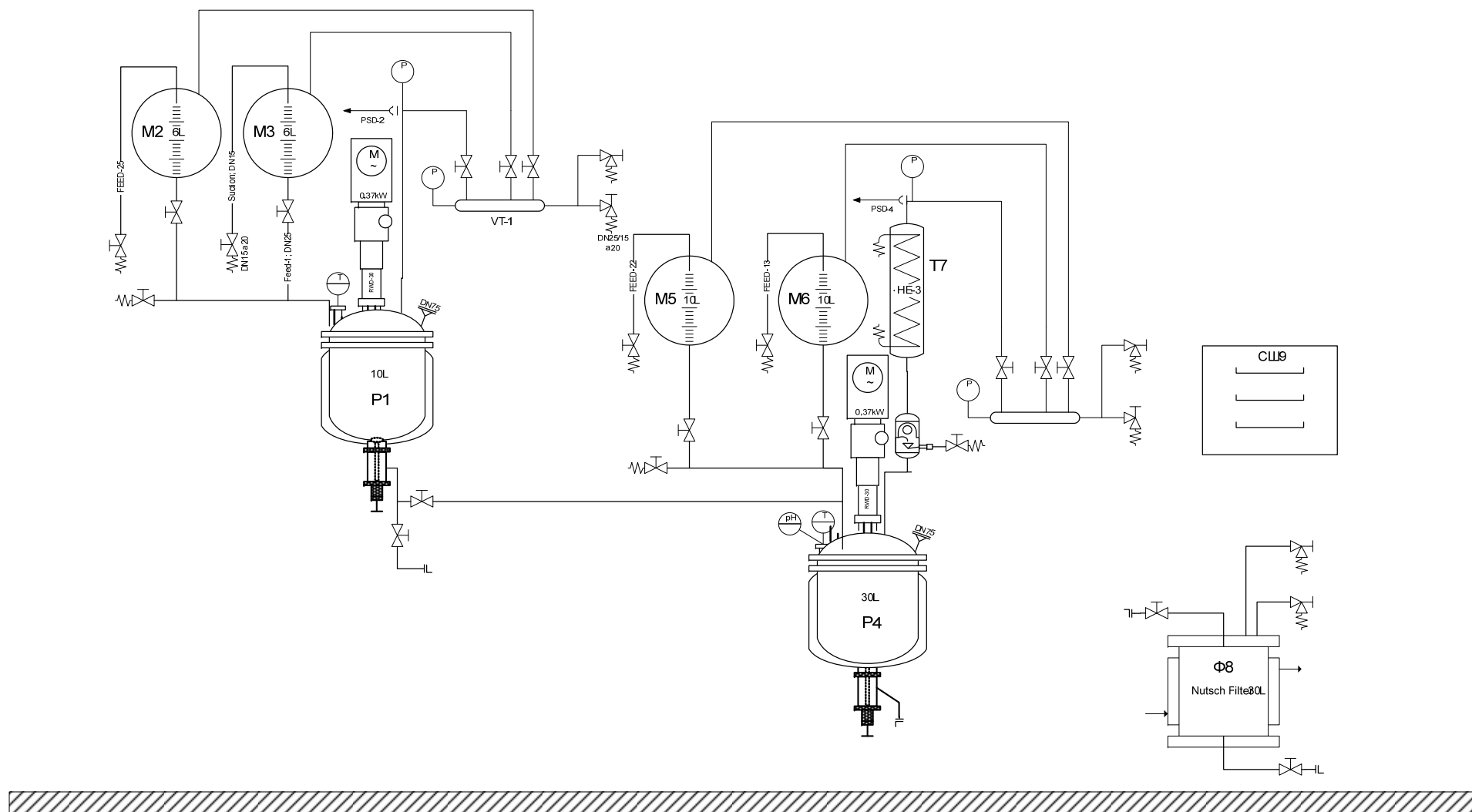


Рис. 7. Аппаратурная схема синтетического комплекса получения субстанции препарата «Триазавирин»

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 аминоксантидина 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 C07D 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).