

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики
(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»
(наименование)

18.04.01 Химическая технология
(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов органического и нефтехимического синтеза
(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Синтез и разработка принципиальной технологической схемы получения
азаиндолов

Студент

Н.А. Калашникова
(И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

Руководитель

к.п.н., доцент, М.В. Кравцова
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Содержание

Перечень сокращений и обозначений.....	3
Введение.....	4
1 Литературный обзор	8
1.1 Биологическая значимость 7-азаиндолов.....	8
1.2 Химические свойства 7-азаиндолов	13
1.3 Способы получения 7-азаиндолов	20
1.4 Технология производства фармацевтических препаратов.....	30
2 Синтетический подход к получению 7-азаиндолов	43
2.1 Молекулярный докинг	43
2.2 Синтез 7-азаиндолов.....	43
3 Разработка принципиальной технологической схемы производственного процесса.....	47
3.1 Материальный баланс производства	47
3.2 Технологическая схема производства	60
3.3 Расчет размеров реакторов	64
4 Расчет экономической эффективности производства.....	70
Заключение	85
Список используемой литературы	86

Перечень сокращений и обозначений

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

ДМФА	диметилформаид
НМРЛ	немелкоклеточный рак легкого
ТГФ	тетрагидрофуран
DMCO	диметилсульфоксид
EGFR	рецепторы эпидермального фактора роста
LDA	диизопропиламид лития
VEGF	факторы роста эндотелия сосудов

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования

На сегодняшний день усилия современной медицинской химии направлены на разработку новых лекарственных средств. Разработка лекарств - это междисциплинарный, сложный, длительный и дорогостоящий процесс. Фармацевтическая промышленность сейчас тратит гораздо больше средств на исследования и разработки, но производит меньше новых соединений, чем 20 лет назад. Фармацевтической промышленности необходимо найти средства для повышения эффективности и результативности поиска и разработки лекарств.

Особый интерес представляют низкомолекулярные органические соединения, способные к ингибированию протеинкиназ. Семейство рецепторных тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) является привлекательной мишенью для разработки противоопухолевых стратегий. Аберрантная передача сигналов EGFR коррелирует с прогрессированием различных злокачественных новообразований. Соединениями, способными к ингибированию протеинкиназ, являются высокоэффективные ингибиторы EGFR-киназ, применяемые в лечении хронического миелоидного лейкоза, НМРЛ и других онкологических заболеваний.

7-Азандольное ядро присутствует во многих биологически активных природных и синтетических соединениях, имеющих применение в медицинской химии благодаря своей способности связываться со многими рецепторами с превосходным сродством. Из-за широкого спектра применения азаиндольных производных, получение и функционализация 7-азаиндолов является одним из важных направлений деятельности химиков-органиков. В последние несколько десятилетий были описаны многочисленные подходы к синтезу этих производных.

Объект исследования: промышленное производство 7-азаиндолов.

Предмет исследования: двухстадийный синтез производных 7-азаиндола.

Цель: получение производных 7-азаиндола и подбор условий для их производства в мультиграммовых количествах.

Гипотеза исследования состоит в предположении возможности промышленного получения 7-азаиндолов.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

- Провести синтез производных 7-азаиндола,
- Предложить технологию получения производных 7-азаиндола,
- Провести анализ экономической эффективности предлагаемого технологического процесса получения 7-азаиндолов.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы зарубежных ученых Huang S.J, Robison M.M. и других в области исследования методов получения производных 7-азаиндола.

Методы исследования: анализ литературных источников, аналитические исследования, расчеты технологических процессов и оборудования. В работе были использованы такие методы, как высокоэффективная жидкостная хроматография и спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

Опытно-экспериментальная база исследования: исследования проводились на экспериментальной установке с использованием ресурсов НИЛ «Функциональные-гетероциклические соединения», НИЛ «Физико-химические методы анализа» и НИЛ «Медицинская химия и низкомолекулярные ингибиторы киназ» Института химии и энергетики Тольяттинского государственного университета.

Научная новизна исследования:

- Синтез принципиально новых производных 7-азаиндола,

– Разработка принципиальной технологической схемы производства 7-азаиндолов.

Теоретическая значимость исследования заключается в анализе и систематизировании научных работ по существующим методам синтеза производных 7-азаиндола и предложении принципиальной технологической схемы производства соединений.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизированных условий синтеза производных 7-азаиндола, в синтезе новых структур 7-азаиндола и в предложении технологии серийного производства соединений в мультиграммовых количествах.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: современными методами физико-химического анализа.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в поиске и анализе научной литературы по теме исследования, подготовке и проведении экспериментальной части исследования, расчете и проектировании технологической части работы.

Апробация и внедрение результатов велись в течение всего исследования. Результаты исследования докладывались на следующих конференциях:

– Всероссийская студенческая научно-практическая междисциплинарная конференция «Молодежь.Наука.Общество», Тольятти, 2020,

– Научно-практическая конференция «Студенческие Дни науки в ТГУ», Тольятти, 2021.

На конференциях представлены доклады по теоретической и практической частям диссертационной работы. По результатам конференций опубликованы тезисы в сборнике конференции.

Калашникова Н.А. Разработка принципиальной технологической схемы получения азаиндолов в мультиграммовых количествах // Сборник конференции «Молодежь.Наука.Общество». 2021. С. 702-705.

На защиту выносятся:

– Предложение по синтезу новых производных 7-азаиндола двухстадийным методом: основно-катализируемой конденсацией незамещенного 7-азаиндола с гидрохлоридом пиперидин-4-она, в качестве первой стадии, и ацилированием полученного на первой стадии замещенного 7-азаиндола по атому азота тетрагидропиридинового фрагмента 3-фторбензоилхлоридом в дихлорметане, в качестве второй стадии,

– Предложение по технологии производства полученных соединений.

Структура магистерской диссертации.

Работа состоит из введения, 4 разделов, заключения, списка используемой литературы (83 источника) и содержит 35 рисунков, 14 таблиц, 44 формулы. Основной текст работы изложен на 93 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Биологическая значимость 7-азаиндолов

Различные производные 7-азаиндола проявляют широкий спектр биологических активностей, включая противораковую, противоопухолевую, антимикробную, противогрибковую, антибактериальную активности, а также выступают в качестве производных цисплатина и трансплатина, ингибиторов топоизомеразы I и ингибирования протеинкиназы и т.д. Азаиндол и его основные соединения, содержащие неокриптолепин 1, вариолин-В (VAR-B) 2 и гроссуларины 3 являются природными соединениями, в то время как 7-аза-ребекамицин 4 и 5-азаэллиптицин 5 имеют синтетическое происхождение, активность которых связана с ДНК, т.е. они используются как противоопухолевые, противолейкозные и противовирусные препараты (рисунок 1) [57], [38], [24], [22], [25], [28].

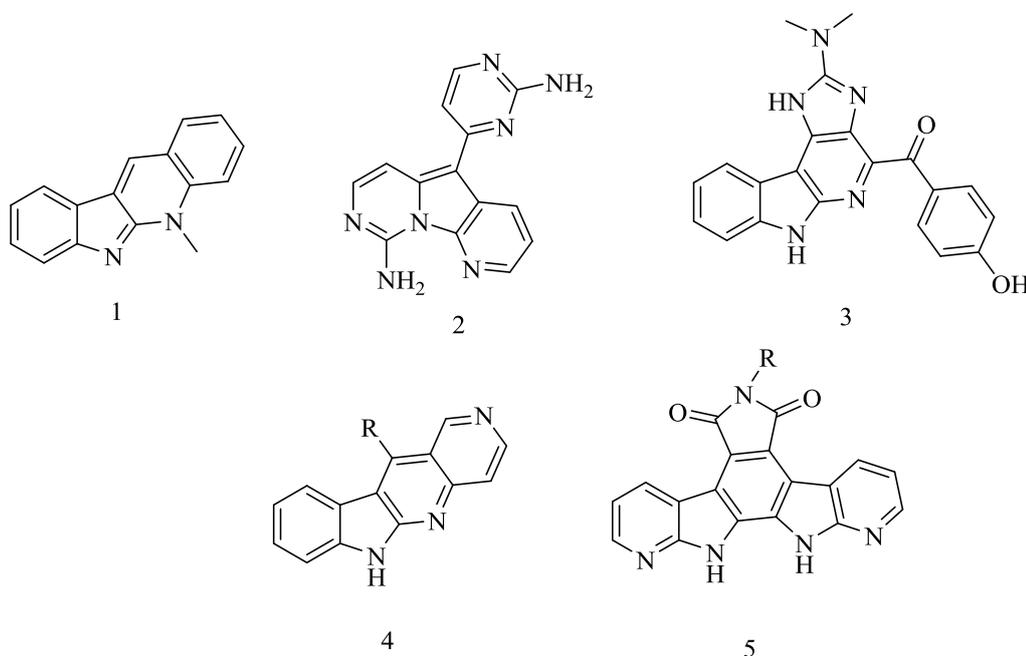


Рисунок 1 – Структурные формулы производных 7-азаиндола

Полученные соединения на основе 7-азаиндольного ядра 6 и 7, продемонстрирующие ингибирующую способность к киназам, вовлеченных как в процессы ангиогенеза, так и в процессы онкогенеза, проиллюстрированы на рисунке 2 [56]. Исследования антипролиферативной активности с использованием различных клеточных моделей привели к открытию ведущего кандидата 7, который сочетал в себе как антиангиогенные, так и противоопухолевые эффекты. Обладая эффективностью и селективностью в отношении онкогенных киназ, соединение 7 оказалось сфокусированным МТКIs, у которого должно быть светлое будущее в борьбе с широким спектром раковых заболеваний. Данное соединение обладает высокой цитотоксичностью с аналогичной или даже лучшей эффективностью, чем эталонные соединения (эрлотиниб, gefetinib и др.), против большой группы типов раковых клеток, в том числе немелкоклеточного рака легкого, клеточная линия которого несет генетическую модификацию EGFR, ведущую к экспрессии белка с двойными мутациями L858R и T790M [56].

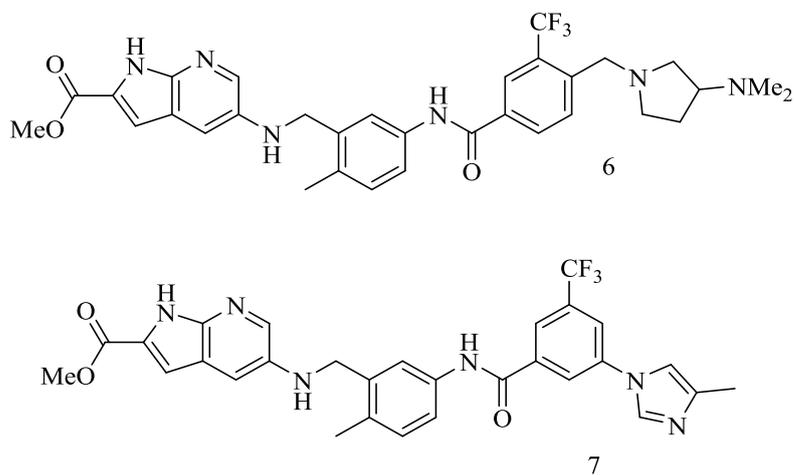


Рисунок 2 – Структурные формулы производных 7-азаиндола

Различные 2,5-дизамещенные 7-азаиндолы были недавно синтезированы и оценены по их биологической активности. Было обнаружено, что 2,5-дизамещенный 7-азаиндол 8 ингибирует фактор роста

эндотелия сосудов-2 (VEGF-2), который считается основной киназой по сравнению с VEGF-1 и VEGF-3, с значением IC_{50} $0,025 \mu M^{10}$, тогда как было обнаружено, что 9 ингибирует T315I Bcr-Abl тирозинкиназу [48]. С другой стороны, было обнаружено, что 2,5-дизамещенный индол 10 активен в отношении обратной транскриптазы, которая кодируется вирусом иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), и используется для превращения вирусной геонмойной рибонуклеиновой кислоты в провирусную дезоксирибонуклеиновую кислоту (рисунок 3) [4].

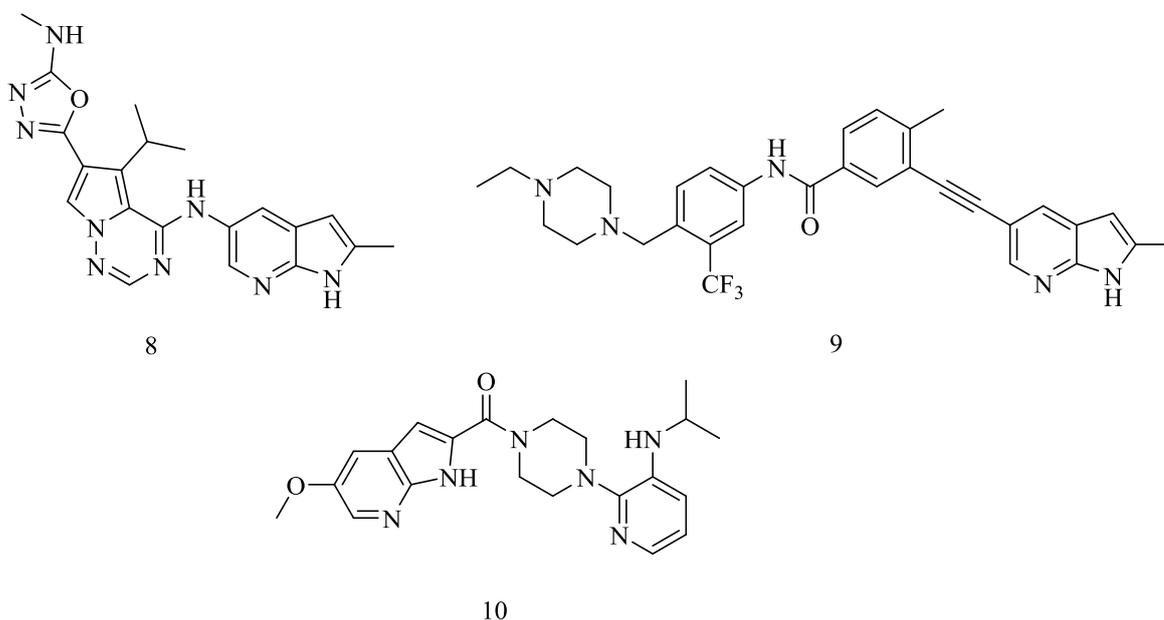


Рисунок 3 – Структурные формулы производных 7-азаиндола

Цитокинины – производные аденина по шестому атому азота, являются растительными гормонами, играющими важную роль в различных процессах развития растений. Кроме того, цитокинины и их производные способны контролировать апоптоз и дифференцировку клеток млекопитающих. Проведен синтез производных 7-азаиндола 11-14 в качестве аналогов цитокининов с помощью реакции сочетания Хартвига-Бухвальда с целью оценки их биологических свойств на клетках миелобластного лейкоза человека (клеточная линия HL-60), что показано в исследовании [78]. Все

соединения показали цитотоксическую активность в отношении клеток HL-60, особенно 4-фениламинопирроло[2,3-b]пиридин 11 и 4-фенетиламинопирроло[2,3-b]пиридин 13 (рисунок 4).

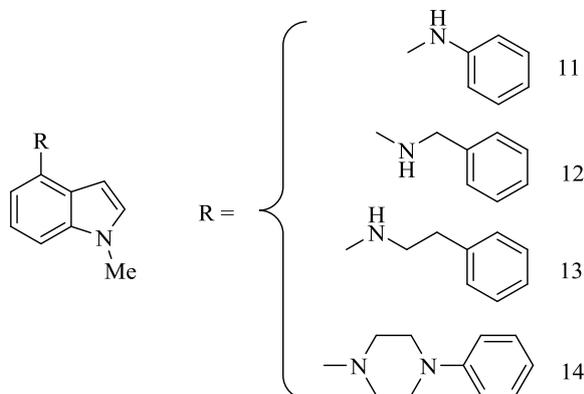


Рисунок 4 – Структурные формулы аналогов цитокининов

Проведение скрининга библиотеки из 2 миллионов соединений, в результате которого был выявлен ряд производных 7-азаиндола 15-17, способных защищать β -клетки инсулиномы крысы от гибели, вызванной провоспалительными цитокинами описан в работе [11]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов приводит к апоптозу β -клеток поджелудочной железы - отличительному признаку развития диабета 1 типа (рисунок 5).

Хорошим примером природных азаиндолсодержащих соединений, проявляющих биологическую активность, являются вариолины. Вариолины представляют собой группу алкалоидов, выделенных из антарктической губки *Kirkpatrickia variialosa* [16].

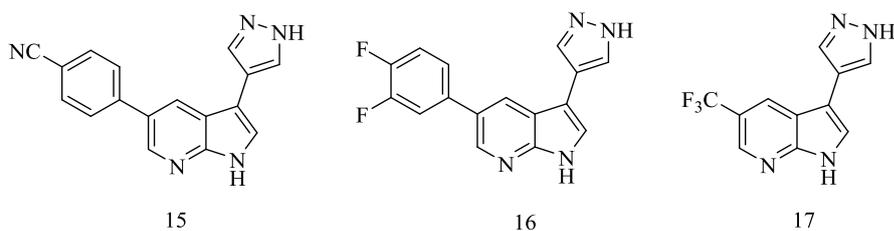


Рисунок 5 – Структурные формулы биологически активных производных 7-азаиндола

Вариолины (A-D) обладают конденсированным трициклическим гетероароматическим ядром. Вариолин А (18) состоит из 2-амино-1-метилпиримидин-1-иум-5-олатной функциональной группы в положении С-5, тогда как вариолин В (19) содержит пиримидин-2-аминную группу в положении С-5 (схема 6). Вариолины С (20) и D (21) также были выделены вместе с вариолинами А и В, и, как указано выше, они имеют различные заместители при С-5 (рисунок 6).

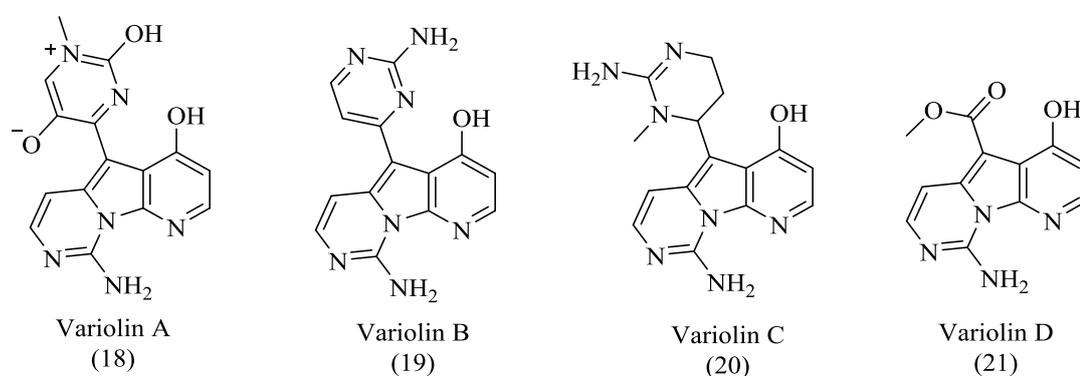


Рисунок 6 – Структурные формулы вариолинов

Было обнаружено, что вариолины обладают противовирусной, антибактериальной и противогрибковой активностью. Из обсуждаемых соединений наиболее изученным является вариолин В (19) из-за его биологической активности. В дополнение к противовирусной активности, проявляемой вариолином В, он также имел значение IC_{50} 210 нг/мл против клеточной линии лейкемии мыши P388 [16], [71]. Разработаны различные синтетические методы получения вариолина В и его производных, включая его аналоги, такие как меридианины и мериолины [71].

1.2 Химические свойства 7-азаиндолов

Один из наиболее распространенных азаиндолов, 7-азаиндол (также известный как пирроло[1,2-*b*]пиридин), впервые был описан Перкином [47]. Позднее 7-азаиндол был получен из каменноугольной смолы Крубером, которому также удалось получить производные и получить доказательства состава соединения путем окисления его бензолсульфонамида до 2-бензолсульфонамидоникотиновой кислоты и превращения последней в известную 2-аминоникотиновую кислоту [73]. В 7-азаиндоле 23 содержится один атом азота в пятичленном пиррольном кольце и один атом азота в шестичленном пиридиновом кольце, где два кольца конденсированы. Некоторые теоретические исследования были проведены на 7-азаиндолах, и было обнаружено, что пиридиновое кольцо действует как π - и σ -акцептор, тогда как пиррольное кольцо действует как π -донор и σ -акцептор. Флуоресцентные спектроскопические исследования показали, что реакции переноса протонов происходили при комнатной температуре, что приводило к очень быстрому образованию таутомеров 7-азаиндола 23 и димерной эмиссии не наблюдалось (рисунок 7). Однако, когда температура была понижена, выбросы димера наблюдались, когда димер 7-азаиндола 22 давал изомер 7-азаиндола 23 [18].

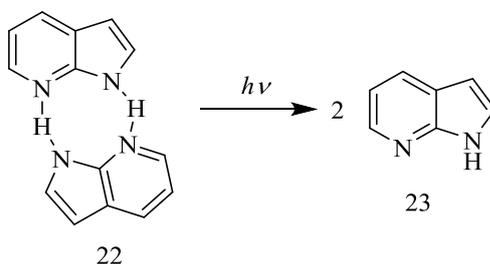


Рисунок 7 – Преобразование димера 7-азаиндола в таутомер

7-Азаиндолы обычно сравнивают с индолами, но есть некоторые различия в их физических и химических свойствах. Например, 7-азиндолы

Исследования показали, что 7-азаиндол существует в виде таутомера, как показано на рисунке 8, но наиболее доминирующей формой является 7-азаиндол 23 [66]. Например, при энергетически выгодных условиях происходит обмен протонов, что приводит к диалкилированию обоих атомов азота. Последующее деалкилирование приводит к равновесию с последующим преимущественным образованием пиррол-N-алкилированного продукта. Напротив, алкилирование соответствующих анионных систем в мягких щелочных условиях происходит плавно при комнатной температуре, в основном в пользу N-алкилирования пиррола [66]. В трех соответствующих работах описана реакционная способность 7-азаиндолов с электрофильными реагентами и основные реакции [67], [11], [60], [53].

Третий углеродный атом в молекуле 7-азаиндола подвергается электрофильному замещению. Было продемонстрировано большое разнообразие классических электрофильных реагентов, таких как бром, хлор, йод, азотная кислота, уксусный ангидрид, для получения 3-замещенных 7-азаиндолов.

Нитрование 7-азаиндола 23 можно произвести в положение 3 с помощью азотной кислоты [11]. Нитрование N-оксида 26, полученного обработкой 23 mCPBA, с помощью HNO_3 в трифторуксусной кислоте при 0°C , дает 4-нитропроизводное 28 с хорошим выходом [13]. Нитрование 26 в серной кислоте дает 3-нитроизомер 27 (рисунок 9). Этот результат показывает, что в таких условиях директивное влияние азота пиррольного кольца на электрофильное замещение превышает влияние N-оксида. Следует отметить, что нитрование N-оксида-6-метил-7-азаиндола приводит к смеси 3- и 4-нитропроизводных в соотношении 2:3 с выходом 71% [75]. Дезоксигенирование N-оксидов трихлоридом фосфора приводит к соответствующим 7-азаиндолам.

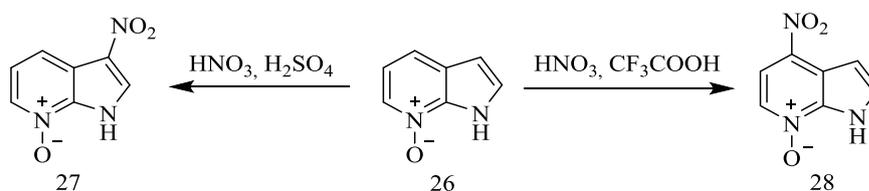


Рисунок 9 – Схема реакции нитрования N-оксида

Хлорирование 23 с использованием N-хлорсукцинимида в качестве реагента при комнатной температуре дает 30 с высоким выходом [70]. Аналогичным образом, йодирование 23 проводили с монохлоридом йода (СII) в пиридине с получением нестабильного 3-йодпроизводного, которое немедленно превращалось в его N-Вос производное 29 (рисунок 10) [64].

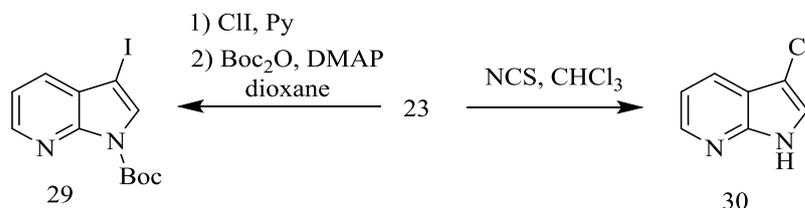


Рисунок 10 – Схема реакции хлорирования 7-азаиндола

Бромирование 7-азаиндола проходит с хорошими выходами с использованием в качестве галогенирующего агента брома или NBS (рисунок 11). С использованием NBS 3-бром-2-бромметил-7-азаиндол 32 был получен с хорошим выходом из 31 [64].

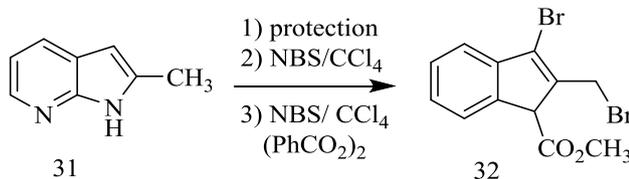


Рисунок 11 – Схема реакции бромирования производного 31

Обработка 33 бромом дает 3-бромпроизводное 34 с выходом 69% (рисунок 12) [51]. В данном случае электрофильный реагент внедряется по 3 положению азаиндольной системы.

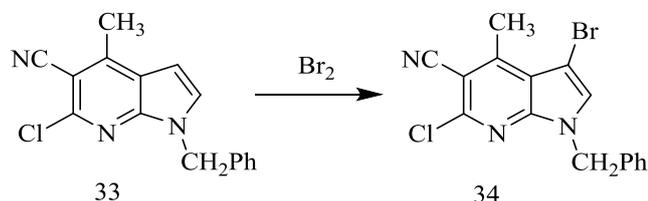


Рисунок 12 – Схема реакции бромирования производного 33

В зависимости от условий проведения реакции меняется ориентация ацилирования (N- или C-ацилирование). C-ацилирование 23 в положении 3 проводят в присутствии уксусного ангидрида и AlCl_3 с получением 35. N-ацилирование 23 возможно осуществить с использованием смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты при кипячении с обратным холодильником с получением 36 (рисунок 13) [1].

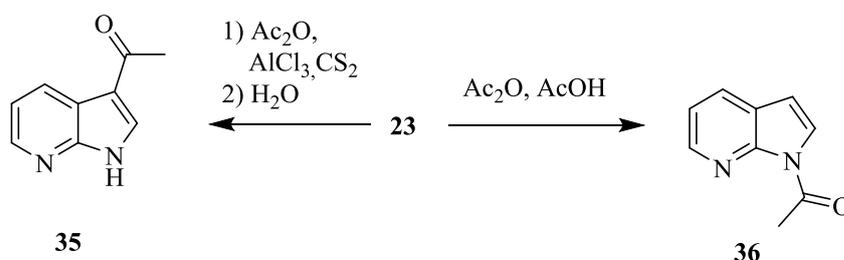


Рисунок 13 – Схема реакции ацилирования 7-азаиндола

С помощью реакции Фриделя-Крафтса между 37 и хлорангидридом 38 в присутствии AlCl_3 был получен мощный серотонинергический антагонист 39 (рисунок 14) [5].

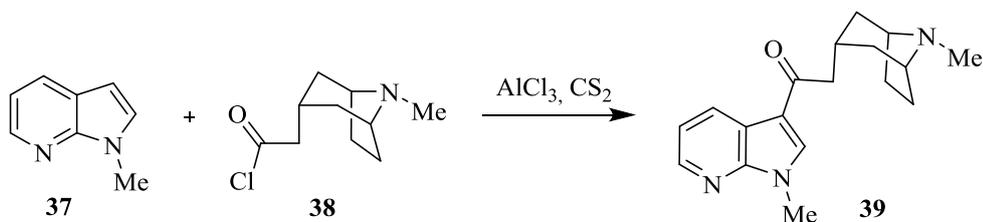


Рисунок 14 – Схема реакции Фриделя-Крафтса

N-Алкилирование анионных 7-азаиндолов, полученных добавлением NaH , KOH , K_2CO_3 или $n\text{-BuLi}$ в апротонном растворителе (ТГФ, ДМФА, ДМСО) проводили с алкил- или арилгалогенидами с получением различных N-замещенных соединений 40-42 (рисунок 15) [10]. N-алкилирование было необратимым и находилось под кинетическим контролем, и такие условия широко используются в органическом синтезе. 7-Азаиндол 23 более реактивен, чем изомеры 4-, 5- или 6-азаиндолы к N-алкилированию, что может быть связано с кислотностью протонированной сопряженной кислоты N-7-пиридина ($\text{pK}_a = 4,59$) [9].

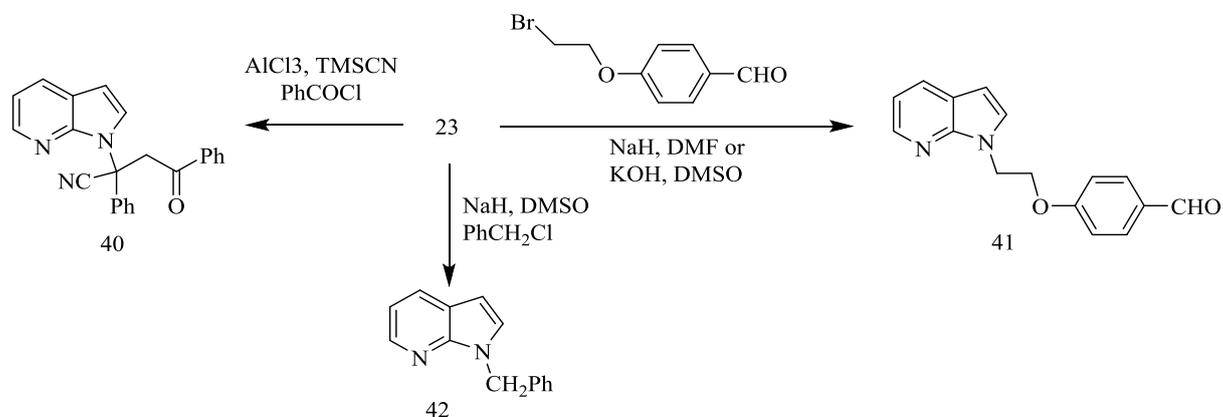


Рисунок 15 – Схема реакции алкилирования 7-азаиндола

В несимметричных гетероциклических системах с более чем одним доступным сайтом алкилирования знание факторов, определяющих селективность сайта, является критическим. Ионизированный 7-азаиндол 23 дает продукт N-алкилирования по пиридиновому кольцу при нагревании. В

более энергичных условиях сначала наблюдалось диалкилирование с последующим моноdealкилированием с образованием более стабильного пиррол-N-алкилированного продукта.

Гликозилирование 7-азаиндола 23 ацетобромоглюкозой, галактозой и арабинозой давало соединения 43 с выходом 44-53% [12]. Обработка 23 бромкетонем в ацетоне позволила получить соль пиридиния 44 (рисунок 16) [65].

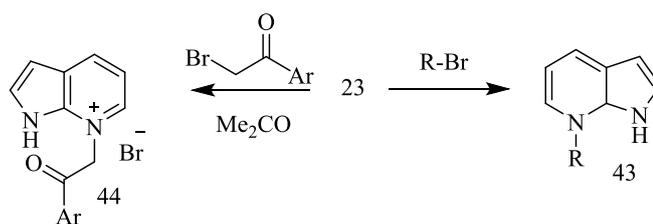


Рисунок 16 – Схема реакции гликозилирования 7-азаиндола

Реакция гликозилирования между броммагниевой солью 7-азаиндола 45 и 2,3,5-трибензил-D-арабинофуранозы 46 в дихлорметане с последующей кислотной циклизацией дает C-гликозид 47 с выходом 80% в две стадии в виде смеси аномеров α/β 87:12 (рисунок 17) [77]. Следует отметить, что та же самая реакция, проведенная в ТГФ, приводит преимущественно к N-гликозиду.

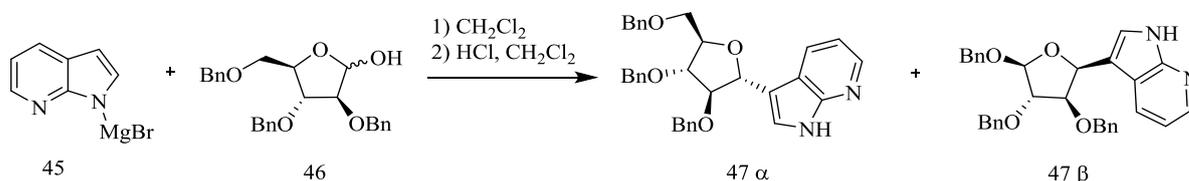


Рисунок 17 – Реакция гликозилирования броммагниевой соли 7-азаиндола

Итак, производные 7-азаиндола проявляют реакционную способность, типичную для обоих атомов азота, входящих в цикл. Реакции с электрофильными агентами проходят по третьему положению, либо по

пиридиновому атому азота. N-алкилирование проходит в апротонных растворителях с добавлением оснований. Описана реакция гликолизирования броммагниевой соли 7-азаиндола с получением смеси аномеров C-гликозида.

1.3 Способы получения 7-азаиндолов

7-Азаиндолы были объектом обширных синтетических усилий в результате их высокой биологической активности и обычно используются в качестве биоизостеров индолов при конструировании биологически интересных молекул [26]. Они также нашли применение в синтезе веществ и координационной химии. Синтез азаиндолов представляет собой уникальную проблему. Например, часто используемая стратегия синтеза азаиндолов состоит в получении пиррольного кольца и замещенных пиридинов, но электронодефицитная природа пиридинового кольца затрудняет применение наиболее классических методов получения индола [34].

Классические методы синтеза азаиндола, такие как синтез Маделунга или Фишера, часто ограничены из-за их узкой области применения [26]. Например, использование жестких условий в синтезе Маделунга препятствует сохранению большинства функциональных групп и приводит к плохим выходам, в то время как реакция циклизации пиридилгидразонов, соответствующая реакции Фишера, обычно дает продукты с низким выходом [68].

Последние достижения в области металлоорганической химии, направленные на синтетическую органическую химию, проложили путь к сборке и функционализации 7-азиндолов, особенно в том, что касается использования переходных металлов и химии направленного орто-литирования. Это связано с тем, что эти методы имеют более широкую область применения субстрата и обеспечивают лучшую синтетическую эффективность. Одним из наиболее часто используемых переходных металлов в синтезе является палладий в форме катализатора.

Shirock дал описание гибкого синтеза 1,3- и 1,3,6-замещенных 7-азаиндолов, исходя из производных никотиновой кислоты и 2,6-дихлорпиридина соответственно. Показано, что микроволновый нагрев значительно ускоряет предпоследнюю стадию реакции - последовательность дегидратационной циклизации с раскрытием эпоксида [27]. Данный метод получения 7-азаиндолов основан на региоселективном раскрытии 2-хлор-3-оксиран-2-илпиридина 51 амином с последующим нуклеофильным ароматическим замещением и дальнейшей дегидратацией с получением желаемых продуктов (рисунок 18).

Синтез эпоксида включает в себя несколько стадий: депротонирование 48 LDA и добавление ацетона или ацетофенона, что дает третичные спирты 49, которые после дегидратации дают 50, оксидирование которого приводит к 3-эпокси-2,6-дихлорпиридинам 51 (рисунок 18).

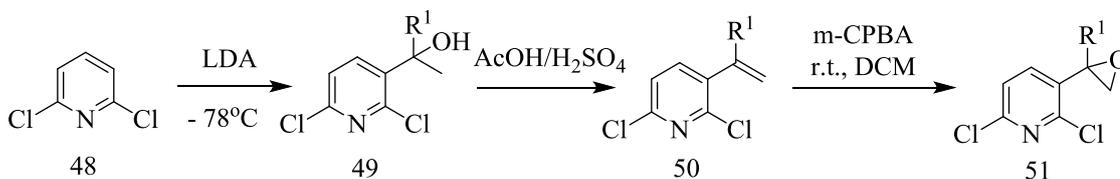


Рисунок 18 – Схема реакции оксидирования 2,6-дихлорпиридина

Далее полученные эпоксиды 51 вводят в реакцию с первичными аминами с получением 6-хлор-7-азаиндолов 52 (рисунок 19) [27].

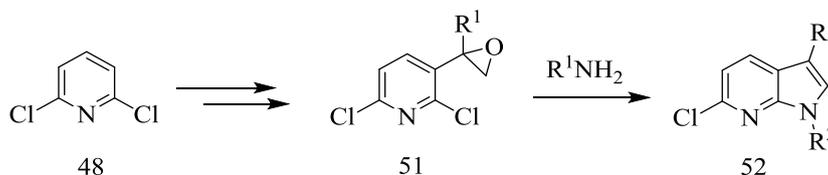


Рисунок 19 – Схема реакции получения производного 7-азаиндола из эпоксида 51

Описана опосредованная диизопропиламидом лития (LDA) конденсация 2-фтор-3-пиколина 53 и бензонитрила с образованием 2-фенил-7-азаиндола 55 посредством циклизации по Чичибабину, с образованием промежуточного аддукта 54 (рисунок 20) [80]. Легкая димеризация пиколина через 1,4-присоединения бензиллития к исходному пиколину и быстрое 1,2-присоединение LDA к бензонитрилу приводят к тому, что реакция становится комплексной. Показано, что оба аддукта повторно вводят в координату реакции для получения 7-азаиндола [74].

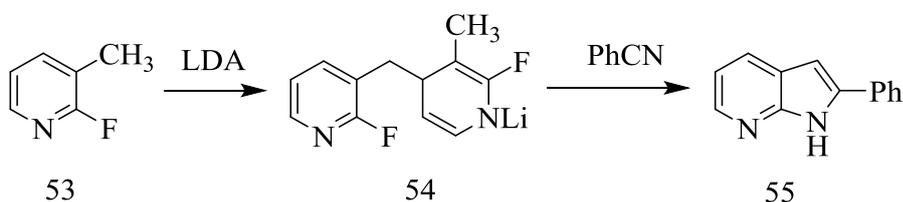


Рисунок 20 – Схема реакции Чичибабина для получения 7-азаиндола 55

В литературе описан метод получения производных 7-азаиндола из различных 2,6-дихлорпиридинов [46], [40]. А именно 7-азаоксиндолов и 7-азаиндолинов. Метод основан на свободнорадикальной ксантогенат-опосредованной последовательной циклизации или межмолекулярном взаимодействии и циклизации для конструирования новых конденсированных колец.

Для получения производных 7-азаиндола из аминопиридинов были разработаны несколько способов с применением классических реакций, катализируемых палладием: реакция Соногаширы (рисунок 21, уравнение 1), Хекка (рисунок 21, уравнение 5) и Сузуки (рисунок 21, уравнение 6), синтез Ларока (рисунок 21, уравнение 2) и методы, о которых сообщают Lautens (рисунок 21, уравнение 3) и Sacchi (рисунок 21, уравнение 4) [21], [43], [42], [6], [2], [32], [52], [33]. Далее будут описаны модификации данных методов,

обеспечивающие повышение выхода продуктов, региоселективности и упрощения путей синтеза.

Для прямого синтеза замещенных 7-азаиндолов 58 была описана катализируемая палладием реакция перекрестного связывания C-N / реакция Гека алкенилбромидов 56 с аминобромпиридинами 57 (рисунок 22). Реакция проводится с использованием системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XPhos}/t\text{-BuONa}$ [50].

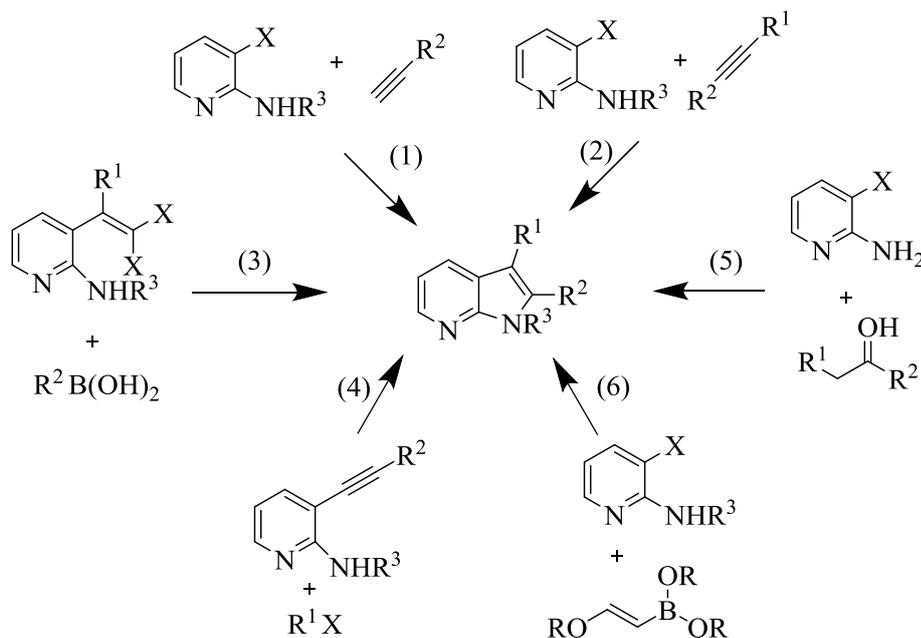


Рисунок 21 – Общая схема получения 7-азаиндолов из 2-аминопиридинов

Стоит отметить, что N-ариллированные аминопириды вступают в реакцию перекрестного связывания C-N / Гека, но дают низкие выходы продукта, ввиду стерических затруднений. Для повышения выхода продукта требуется тщательная оптимизация системы Pd/лиганд.

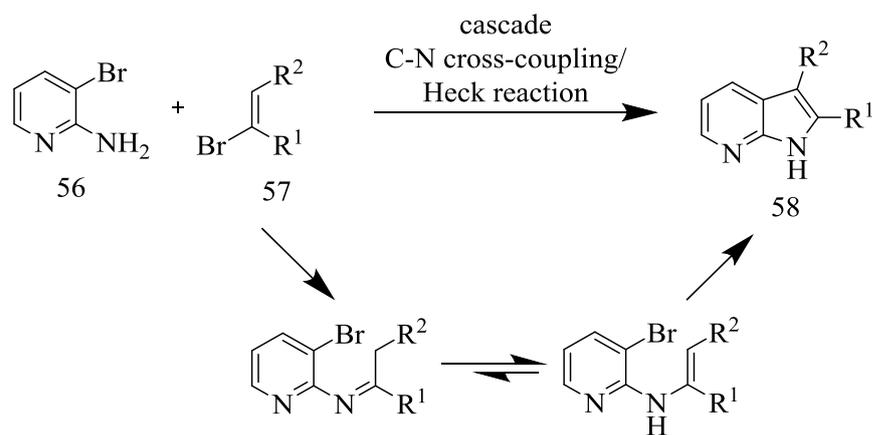


Рисунок 22 – Схема реакции получения производного 58

Прямой синтез 1,2-дизамещенных 7-азаиндолов из коммерчески доступных аминогалогенпиридинов представлен в работе [36]. Он включает катализируемое палладием N-ариллирование аминогалогенпиридина 59, за которым следует стадия реакции Соногаширы, представляющая собой кросс-сочетание промежуточного соединения 60 с терминальным алкином, и последующую циклизацию *in situ* с получением продукта 61 (рисунок 23). Стоит отметить, что N-Ариллирование 2-арилазаиндолов, как правило, затруднено из-за стерических препятствий и дает низкие выходы. Оптимальные выходы продуктов достигаются при наличии неразветвленных алкильных заместителей по 3 положению в исходном соединении 59 [36].

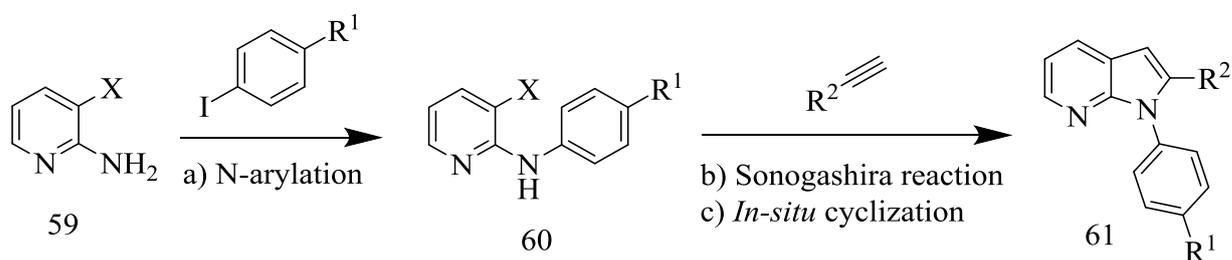


Рисунок 23 – Схема реакции получения арилпроизводного 61

В литературе показан эффективный двухстадийный путь к широкому спектру аза- и диазаиндолов, начиная с хлорамино-N-гетероциклов, без

необходимости использования защитных групп. Способ включает оптимизированное сочетание Сузуки-Мияуры исходного хлорамино-N-гетероцикла 62 с 2-этоксивинилбороланом 63 и последующую циклизацию промежуточного соединения 64, катализируемую уксусной кислотой, с получением соединения 65 (рисунок 24) [14].

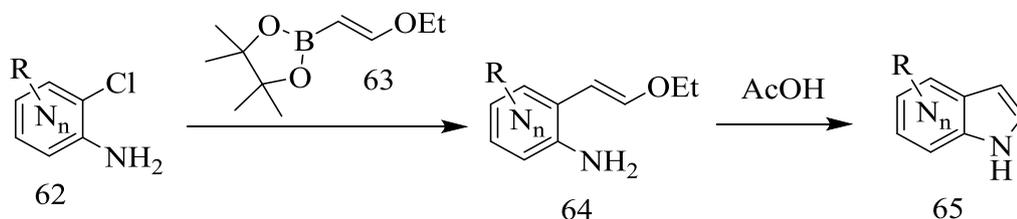


Рисунок 24 – Схема реакции сочетания Сузуки-Мияуры

Rasmussen и Mahadevan описали модифицированный синтез Маделунга и расширенный синтез Рейссерта для получения 6-метил-7-азаиндола. Изначально 3,6-диметил-2-аминопиридин 66 обрабатывают смесью PCl_5 и N-метилформанилида в хлороформе при кипячении с обратным холодильником. Далее следует циклизация пиридина 67 в N-метиланилине в присутствии гидроксида натрия с получением 6-метил-7-азаиндола 68 (рисунок 25) [49].

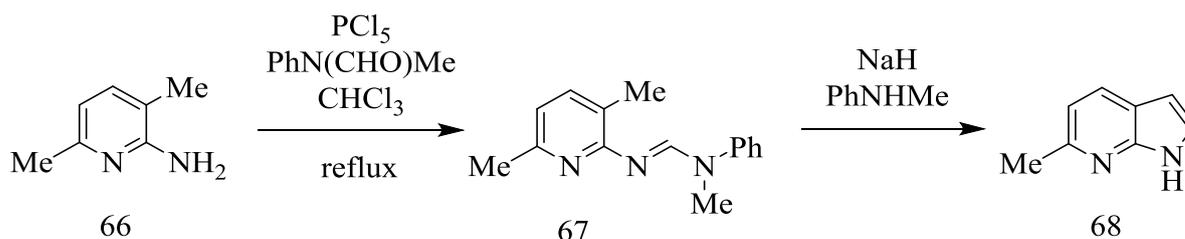


Рисунок 25 – Схема модифицированных реакций Маделунга и Рейссерта

Катализируемая серебром внутримолекулярная циклизация свободных ацетиленовых аминов 69 дает 7-азаиндолы 70 или индолы с очень хорошими выходами (рисунок 26, таблица 1). Ни сильные щелочные/кислотные катализаторы, ни N-замещенные субстраты не требуются. Водородные связи

между водой и субстратами играют важную роль в улучшении химической реактивности и региоселективности [30].

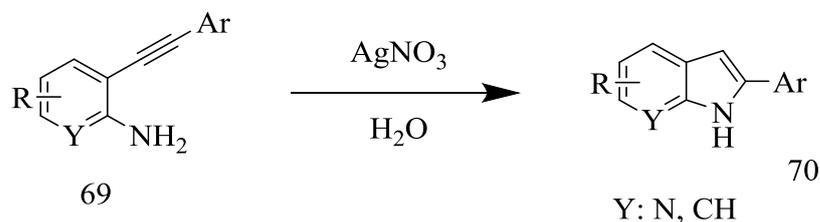
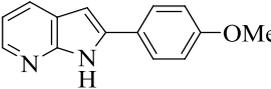
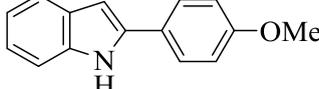
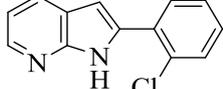
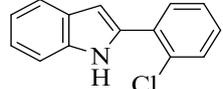


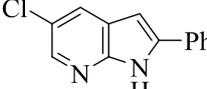
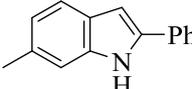
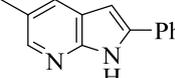
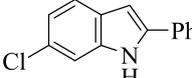
Рисунок 26 – Схема реакции внутримолекулярной циклизации свободных ацетиленовых аминов

Механизм внутримолекулярной циклизации заключается в том, что амино-групповые атаки активируют тройные связи, с получением N-содержащих гетероциклов [29]. Большинство сообщений о реакциях были сосредоточены на синтезе индолов или 7-азаиндолов и только некоторые из них могли быть применены к обоим. Катализаторы, используемые для этой циклизации, включают сильные основания (KН, *t*-BUOK и т. Д.), дорогостоящие катализаторы на основе переходных металлов (Pd и т.д.) или сильных кислот (например, TFA). Кроме того, условия реакции страдают от других ограничений, таких как высокая загрузка катализатора, сложные операционные процедуры, жесткие условия реакции и использование токсичных растворителей (например, ДМСО, толуол). Таким образом, должны быть изучены новые пути синтеза с широким диапазоном субстрата, ресурсосберегающими условиями и простыми операциями [30].

Таблица 1 - Данные по схеме рисунка 26

Данные по продуктам реакции		Данные по продуктам реакции	
Структурная формула соединения	Выход (%)	Структурная формула соединения	Выход (%)
	90		91
	96		92

Продолжение таблицы 1

	86		98
	86		94

Д.К. Беллиганом и Д.В. Томсоном описан эффективный двухстадийный способ получения широкого ряда аза- и диазаиндолов 74, начиная с хлорамино-*N*-гетероциклов 71, без использования защитных групп. Способ включает оптимизированное сочетание Сузуки-Мияуры с 2-этоксивинилбороланом 72 с последующей циклизацией 73, катализируемой уксусной кислотой (рисунок 27) [8].

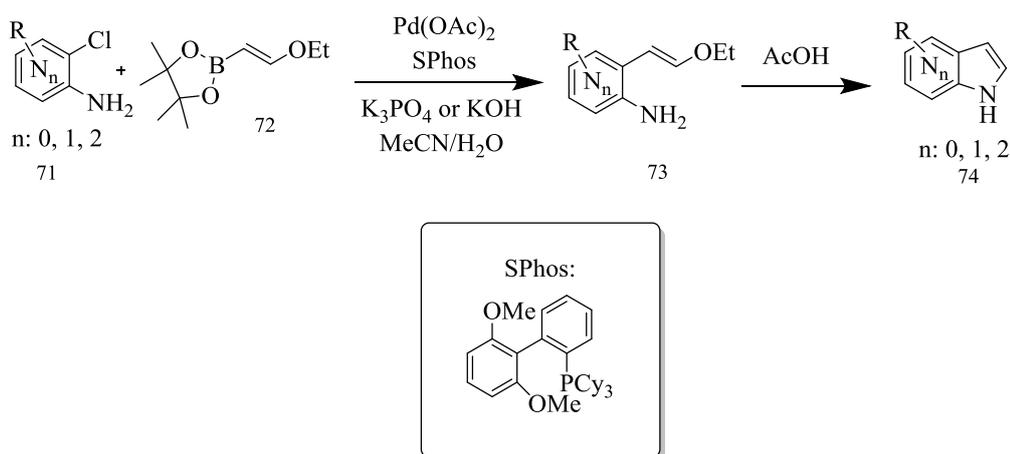
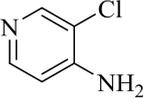
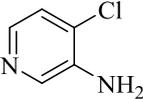
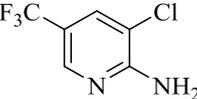
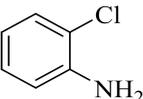


Рисунок 27 – Схема реакции получения производных 7-азаиндола 74

Описаны условия проведения реакций: 3-хлор-4-аминопиридин, основание (таблица 2) и 2-(2-этоксивинил)-пинаколатоборолан смешивали и помещали в атмосферу азота, с использованием линии вакуум/азот. Растворитель добавляли и кратковременно дегазировали, применяя вакуум до кипения и продувки азотом. Добавляли катализатор, лиганд и внутренний

эталонный антрацен. Смесь дополнительно дегазировали. Затем ее нагревали с обратным холодильником, в течение ночи.

Таблица 2 – Данные по схеме рисунка 27

Данные по реакции				
Структура	Основание	MeCN/H ₂ O	Выход (%)	Выход циклизации (%)
	KOH	1:0	57	97
	K ₃ PO ₄	3:2	73	95
	K ₃ PO ₄	3:2	82	87
	K ₃ PO ₄	3:2	90	86
	KOH	1:0	99	68

Изучен подход катализируемой палладием восстановительной элиминации для получения свободных библиотек 2,3-дизамещенных азаиндолов [72]. Процедура включает в себя катализируемое палладием восстановительное элиминирование легкодоступных ациклических предшественников и позволяет вводить разнообразные заместители в положения C-2 или C-3 свободной системы 7-азаиндола 77, обычно от хороших до превосходных выходов. Экспериментальная процедура проста, и реакция переносит многие важные функциональные группы как в алкильном компоненте, так и в арил/гетероарилгалогениде или винилтрифлате (рисунок 28).

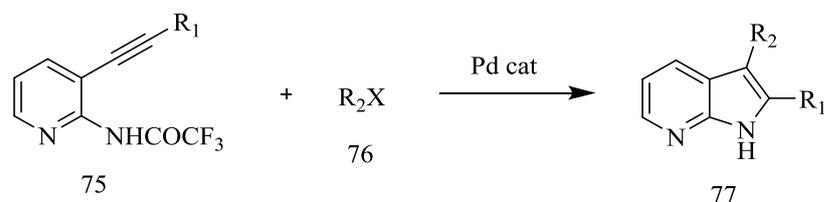


Рисунок 28 – Схема реакции получения производного 77

В литературе описано получение производных 7-азаиндола 82 из активных соединений метилена (тетроновой кислоты 78a, индан-1,3-диона 78b, димедона 78c, 5-фенилциклогексан-1,3-диона 78d, кислоты Мельдрума 78e, бензоилацетонитрила 78f, малононитрила 78g), различных альдегидов 79 и N-замещенных 2-амино-4-цианопирролов 80 (рисунок 29) [76].

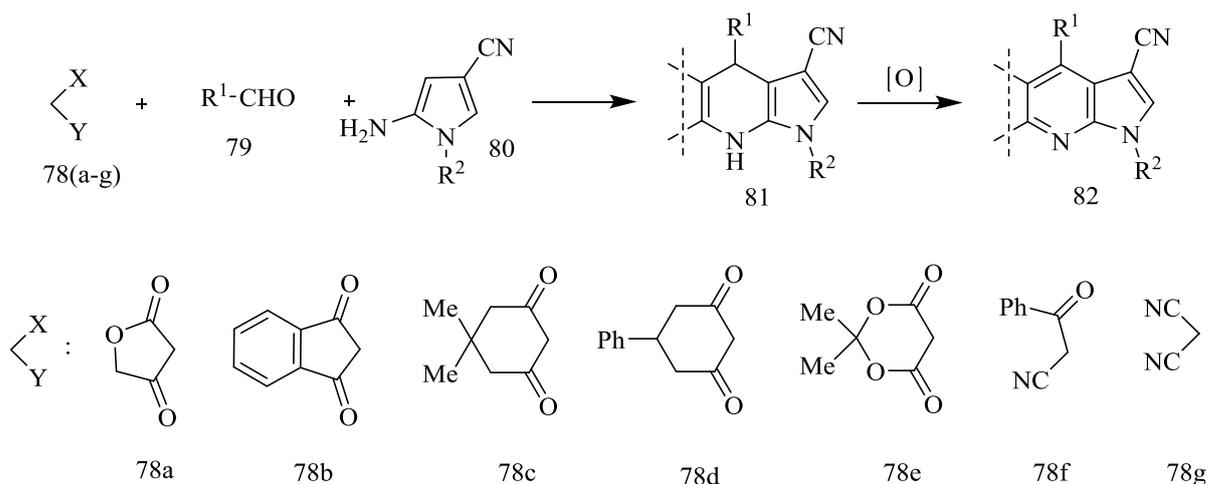


Рисунок 29 – Схема получения конденсированных производных 82

Данный способ допускает как электронодонорные (-OH, -OMe, -Et), так и электроноакцепторные (-F, -Cl) заместители ароматических альдегидов. Принимая во внимание, что трет-бутильные и цианогруппы могут быть легко удалены из производного пирролопиридина, это также способ получения разнообразных 7-азаиндолов с незамещенным пиррольным кольцом.

1.2 Технология производства фармацевтических препаратов

Объем глобального рынка активных фармацевтических ингредиентов в 2019 году оценивался в 158,15 млрд. долларов США, и ожидается, что он будет расти в среднем на 6,8% в прогнозируемые годы [15]. Ключевыми факторами, которые движут рынком, являются прогресс в производстве активных фармацевтических ингредиентов и рост в биофармацевтическом секторе.

Фармацевтическое производство включает в себя два основных этапа. Первый включает преобразование сырья в активные фармацевтические ингредиенты. Производство активных фармацевтических ингредиентов - это весьма сложный с технической точки зрения процесс химической и биохимической ферментации и синтеза. Эти ингредиенты вносят значительную часть в общую стоимости лекарства. Вторым этапом в фармацевтическом производстве является окончательное формирование лекарственных форм. Данный этап относится к производственному сектору и содержит ряд характерных особенностей [19].

Производство лекарственных средств может быть реализовано в промышленных масштабах при соответствии следующим факторам:

- должно реализовываться высокое качество выпускаемых лекарственных форм за счет широкого внедрения комплексной автоматизации и механизации,
- наличие утвержденных методик по стандартизации выпускаемой продукции,
- устойчивость лекарственного средства (его срок годности) должен составлять не менее трех лет.

Стандартизация – одно из главных условий при производстве лекарственных форм, без которого невозможно правильно использовать машинную технику и произвести продукт должного качества. Стандартизация может быть надежно реализована лишь при наличии

комплекса точных и современных методов анализа. Высокая сохранность препарата необходима ввиду длительности пути передачи препарата от изготовителя до потребителя через промежуточные стадии транспортировки.

Перед фармацевтической технологией стоят следующие задачи:

- формирование теоретической базы на основе биофармацевтических исследований,
- модернизация и усовершенствование методик производства фармацевтических препаратов,
- разработка и реализация новых методик по получению и производству лекарственных средств,
- создание различных форм лекарственных препаратов.

Промышленное производство фармацевтических препаратов исходя из цехового принципа состоит минимум из четырех специализированных цехов: тинктурно-экстракционного, таблеточного, ампульного и фасовочного. В каждом из них реализуется определенная методика получения лекарственной формы. В тинктурно-экстракционном отделе производится получение галеновых препаратов. К этой категории относятся стимуляторы, экстракты. Данный цех включает в себя следующее аппаратное обеспечение: установки для перегонки, фильтрования, чаши для выпаривания, мацерационные баки, установки для сушки веществ и т.д. Производство таблеток реализуется в таблеточном цехе, который оборудован различными аппаратами для процессов смешения порошков, их просеивания, сушки гранулята и прессовочными установками для непосредственного получения лекарственных средств в виде таблеток. Ампульных цех реализовывает производство стерильных форм в герметически запаянных ампулах. Этот цех подразделяется на ряд отделов, в которых производят растворы, ампулы, осуществляют герметичную запайку, стерилизацию и этикетирование. Здесь размещаются машины для шприцевого наполнения ампул содержимым, мощные автоклавы, аппараты

для фильтрации и запайки ампул. Фасовочный цех сосредоточен на фасовке полученных предприятием продуктов [19].

Помимо перечисленных выше цехов и аппаратов на фармацевтическом производстве находится отдел контроля качества (ОКК) и технического контроля (ОТК). Основной задачей ОКК является исследование выпускаемых лекарственных препаратов на предмет соответствия стандартам GMP, оценка их характеристик, а также разработка новых и усовершенствование имеющихся методик получения и анализа лекарственных препаратов. ОТК отвечает за соблюдение регламента производства и санкционирование выпуска продукции.

Эффективная организация фармацевтического производства может быть осуществлена путем правильного размещения технического оборудования. При верном размещении аппаратов и машин полупродукт перемещается в производственном процессе в одном направлении без встречных потоков.

В фармацевтическом производстве разделяют 3 вида технологических процессов: периодические, непрерывные и комбинированные. Идеальным решением является реализация непрерывного технологического процесса, который позволяет вести весь процесс производства непрерывно: в аппарат загружают исходное сырье с одной стороны, в аппарате с другой стороны – выгружают готовый продукт [19]. К преимуществам непрерывного технологического процесса можно отнести:

- возможность реализации полной автоматизации производства,
- повышение качества выпускаемого продукта,
- более структурированное и компактное расположение аппаратов.

При производстве лекарственных средств часто возникает потребность в измельчении исходного сырья и полупродуктов реакций. Измельчение может быть произведено посредством дробления, резки, порошкообразования и размалывания. Для измельчения хрупких материалов чаще используют процесс дробления, результатом которого являются

неоднородные части исходного сырья. Процесс резки реализуется с помощью различных режущих инструментов. Измельченный материал при этом характеризуется определенными размерами. Порошкообразование и размалывание позволяют получить однородный измельченный материал. Важным условием измельчения является сохранение свойств лекарственных средств в неизменном виде, а также экономичность процесса. Одним из основных параметров процесса является размер получаемых частиц после измельчения, который варьируется от крупного (250 – 40 мкм) до коллоидного (0,001 мкм). Помимо размера частиц измельченный материал характеризуется комплексом таких свойств, как хрупкость, упругость, прочность, пластичность [20].

В промышленном производстве для измельчения применяются различные аппараты: ножевые мельницы, валковые дробилки, вальцовки, бегуны, молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы, шаровые мельницы, струйные мельницы и т.д. Для измельчения хрупкого материала применяются валки, вальцовки и валковые дробилки. Главным условием измельчения в этих приборах является равномерная, непрерывная подача сырья с размером частиц в 15-20 раз меньше диаметра валков. Бегуны, состоящие из двух гранитных цилиндров, помещенных на круглом плоском основании, применяются для измельчения крупных материалов. Принцип их работы заключается в подаче сырья на дно основания и его истирание движущимися цилиндрами. Дезинтеграторы и мельницы работают по принципу раскалывания ударом и имеют широкое применение в фармацевтической промышленности для измельчения хрупких материалов [31].

После измельчения возникает необходимость в просеивании частиц. Частицы материала подразделяются по трем классификациям: ситовой, гидравлической и воздушной. Первая основана на разделении при помощи грохота или сита. Гидравлическая классификация подразумевает разделение частиц исходя из их скорости падения в воде. Воздушная сепарация основана

на разделении смеси на фракции с частицами, имеющими одинаковые скорости падения в воздушной среде [31].

В фармацевтической промышленности нашли широкое применение механизированные сита трех типов: качающиеся, барабанные и вибрационные. Принцип первых основан на возвратно-поступательном движении, осуществляемым при помощи шатунного механизма. Наиболее распространенными барабанными ситами являются бураты, которые позволяют осуществить одновременное просеивание и деление просеянных частиц на фракции. Сита вибрационного типа применяются для просеивания тонких порошков, что важно в производстве лекарственных средств в этой форме. На данный момент вибрационные сита успешно вытесняют сита других типов на производстве [19].

При изготовлении таблеток, порошков, гранул, суппозиторий широко используется процесс смешения. В производстве чаще всего используются смесители периодического действия с вращающимся корпусом, гравитационные и лопастные. Наибольшее применение на фармацевтических предприятиях нашли червячно-лопастные смесители, позволяющие смешивать увлажненные порошки и сухие сыпучие материалы. В таких устройствах процесс смешения осуществляется с помощью лопаток и винтовых лент, закрепленных на параллельных валах, пропущенных через корпус [20].

В технологии производства фармацевтических средств определенное место имеет процесс псевдооживления, заключающийся в преобразовании слоя зернистого материала в систему, твердые частицы которой находятся в взвешенном состоянии, под действием восходящего потока жидкости или газа. Процесс псевдооживления применяется в производстве капсул, гранул и таблеток. Главным достоинством псевдооживления является интенсификация и удешевление массо- и теплообменных процессов.

Важное значение для процессов перегонки, сушки и выпаривания имеют процессы теплообмена. Основное место среди них занимает перенос

тепла от теплоносителя к материалу. Источниками тепла могут быть раскаленные твердые тела, жидкости и газы. Для осуществления теплообмена на производстве используются теплообменники. В зависимости от характера теплопередачи они подразделяются на следующие группы:

- рекуперативные,
- смесительные,
- регенеративные,
- с внутренним тепловыделением.

К рекуперативным теплообменникам, в которых греющий и нагреваемый теплоносители находятся по разные стороны разделяющей их стенки одновременно, относятся паровые рубашки, змеевиковые теплообменники, теплообменники типа «труба в трубе», калориферы, спиральные теплообменники. В теплообменниках смешивающего типа теплопередача осуществляется за счет непосредственного соприкосновения и смешивания горячего и холодного теплоносителей. К ним относятся струйные смесители и скрубберы. Принцип действия регенеративных теплообменников основан на попеременном омывании поверхности греющим и нагревающим носителями. К этому типу теплообменников относится воздухоподогреватель доменной печи. В теплообменниках с внутренним тепловыделением применяется один теплоноситель, который забирает тепло выделяемое в самом аппарате. К ним относятся электронагреватели [37].

В фармацевтическом производстве есть необходимость в использовании различных установок для выпаривания и сушки. Часто приходится выпаривать растворы термолабильных веществ: алкалоиды, витамины, гликозиды, т.к. температура свыше 100 °С для них является высокой. В таких ситуациях используют вакуумное выпаривание – выпаривание при давлении ниже атмосферного. Этот процесс осуществляется в герметичных закрытых аппаратах, внутри которых поддерживается вакуум. Установка для вакуумного выпаривания состоит из:

вакуумного котла, конденсатора, ресивера, резервуарах для сбора конденсата и вакуумного насоса. На крупных фармацевтических предприятиях используют трубчатые и пленочные вакуумные аппараты [37].

Процедуре выпаривания сопутствует ряд явлений, влияющих на качество получаемого продукта. К таким явлениям относятся: инкрустация, пенообразование, температурная депрессия, брызгоунос и гидростатический эффект. Инкрустация представляет собой тяжелое технологическое препятствие. Это образование слоя накипи на внутренней поверхности котла, что приводит к ухудшению процесса теплопередачи и уменьшению КПД установки. Для предотвращения этого явления необходимо обеспечивать тщательное перемешивание смеси. Процесс пенообразования — это недопустимое явление в технологическом процессе, т.к. пена поднимается выше допустимого уровня и уносится в конденсатор вместе с парами, а затем попадает в приемник и значительно ухудшает качество получаемого продукта. Для предотвращения пенообразования необходимо строго придерживаться заполнения испарителя не выше допустимого уровня, использовать мешалки и подвергать упариванию хорошо профильтрованные растворы. Для предотвращения гидростатического эффекта, заключающегося в повышении температуры кипения жидкости за счет давления вышележащих слоев, необходимо проводить выпаривание жидкости в тонком слое. Исходя из этого вакуумные аппараты для выпаривания с плоским дном и пленочные аппараты выгоднее сферических. Отрицательное влияние явления брызгоуноса идентично с явлением пенообразования — брызги, образующиеся в процессе выпаривания жидкости в состоянии кипения, попадают в атмосферу пара и далее в приемник. Для устранения явления брызгоуноса следует использовать котлы с высоким кожухом, проводить выпаривание с умеренной скоростью и с помощью перегородок и различного рода ловушек улучшать сепарацию пара [35].

В фармацевтическом производстве при получении твердых продуктов наиболее часто применяют искусственную сушку, осуществляемую с

помощью нагретого сушильного реагента, который после поглощения влаги далее отводится с помощью специальных устройств для вытеснения. Воздух является основным сушильным реагентом в фармацевтическом производстве. Для сушки твердых веществ применяются следующие аппараты: воздушные сушилки, сушилки с силикагельными колонками, с псевдоожиженным слоем, с инфракрасными излучателями и высокочастотные сушилки. Для сушки жидкостей применяют контактные и воздушные сушилки. Принцип действия контактной сушки заключается в том, что материал подается на горячую поверхность, обогрев которой осуществляется с помощью носителя тепла (пара, газа). Удаление влаги из контактных сушилок производится за счет вентиляции. Широкое распространение в производстве нашли вакуумные сушильные шкафы благодаря их пригодности для сушки различного рода материала. Воздушные сушилки применяют в случаях, когда материал сильно чувствителен к температурным воздействиям. Наибольшее применение нашли распылительные воздушные сушилки, высушивающие жидкость в виде капель. Применение распылительных воздушных сушилок – это комбинированный технологический процесс, объединяющий процедуры выпаривания и сушки [41].

Помимо понимания аппаратного обеспечения фармацевтического производства важной составляющей является разработка технологического процесса получения лекарственных препаратов на базе основных законов реализации технологического процесса и его экономической составляющей. В разработке фармацевтических препаратов участвует значительная часть междисциплинарных специалистов от медицинских химиков до инженеров. Опыт показывает, что решения, принимаемые на ранних стадиях разработки лекарственного средства, например, при поиске подходящего пути синтеза, определяют основные характеристики процесса промышленного масштаба [55]. Предполагается, что весь цикл разработки фармацевтического продукта должен быть задействован в направлении более успешной деятельности в

области обнаружения, разработки и эксплуатации [44]. Очень большая степень истощения в рамках цикла разработки лекарств практически означает, что необходимы общие подходы к разработке процессов [7]. Из-за коротких временных рамок, доступных для разработки процессов, необходимо координировать междисциплинарный стратегический подход к развитию.

Целью проектирования предлагаемой структуры является содействие в разработке процессов непрерывного фармацевтического производства, которое является наилучшим решением с производственной и экономической точки зрения. Рабочий процесс проектирования должен соответствовать циклу разработки лекарственного продукта. Структура должна идентифицировать уже существующие методы и средства разработки систем процессов, которые могут помочь с решением проблем, появившихся в ходе проектирования. Хотя эти методы и инструменты зарекомендовали себя ранее в других химических отраслях промышленности, они могут потребовать модернизации в контексте фармацевтического производства [7].

На каждом этапе проектирования модельно-ориентированный подход [44], дополненный соответствующими методами и инструментами, используется для облегчения осуществления экспериментальных исследований для наиболее эффективного сбора и хранения информации о процессе. Создается междисциплинарная стратегия, в рамках которой на протяжении всего рабочего процесса передается подход к устойчивому развитию и приверженность применению и разработке новых технологических процессов [55]. Структура проектирования использует знания, которые изначально доступны, и дополняет их новыми методами, основанными на экспериментах с непрерывным потоком.

Микрожидкостные методы могут быть использованы для проведения экспериментов с высокой пропускной способностью на всех этапах обнаружения и разработки лекарственного средства с использованием меньшего количества реагентов и достижения более быстрого времени

реакции [39]. Таким образом, может поддерживаться менталитет потоковой химии, когда химические процессы, которые невозможны в периодическом режиме (например, с участием нестабильных промежуточных продуктов реакции), или которые являются выгодными в условиях процесса, могут предоставить новые возможности для более простых процессов [17]. Внедрение упрощенных версий методологий выбора растворителя и повышение осведомленности об устойчивом развитии в исследовательских лабораториях также могут упростить процесс разработки процесса.

Предварительная технологическая схема процесса должна быть найдена до начала клинических испытаний, поскольку значительные количества лекарственного препарата (с различными составами) должны вводиться людям, участвующим в исследованиях. Затем лекарственный препарат будет постепенно улучшаться для достижения желаемой биодоступности, а также фармакокинетического и фармакодинамического поведения до тех пор, пока не будет найден окончательный состав [39]. Предварительная технологическая схема процесса может быть быстро сгенерирована командой разработчиков процесса с использованием упрощенных версий методов и инструментов проектирования или просто получена от команды химической разработки, которая нашла синтетический путь к лекарственному средству (рисунок 30). Предварительная технологическая схема процесса (базовый дизайн) может включать в себя несколько избыточные, ненужные или неэффективные этапы промывки, выделения и очистки, поскольку на этом этапе приоритетным является обеспечение соответствия лекарственного препарата требуемым стандартам качества и знание механизма процесса все еще может быть довольно ограниченным.

Руководящие указания необходимы для принятия решения о том, следует ли проводить определенную реакцию в периодическом или непрерывном режиме, или если реакция может быть усилена до такой степени, что ее можно проводить в непрерывном режиме. Впоследствии,

реакции могут быть оптимизированы в соответствии с различными критериями. Для решения этих вопросов проектирования необходимо постепенно добавлять знания о процессе. Неоднородность – является серьезной проблемой, которая препятствует широкому использованию технологии микрореакторов [3]. Калориметрические исследования, предварительный кинетический анализ и оценка мониторинга на месте чтобы определить потенциальные проблемы [69].

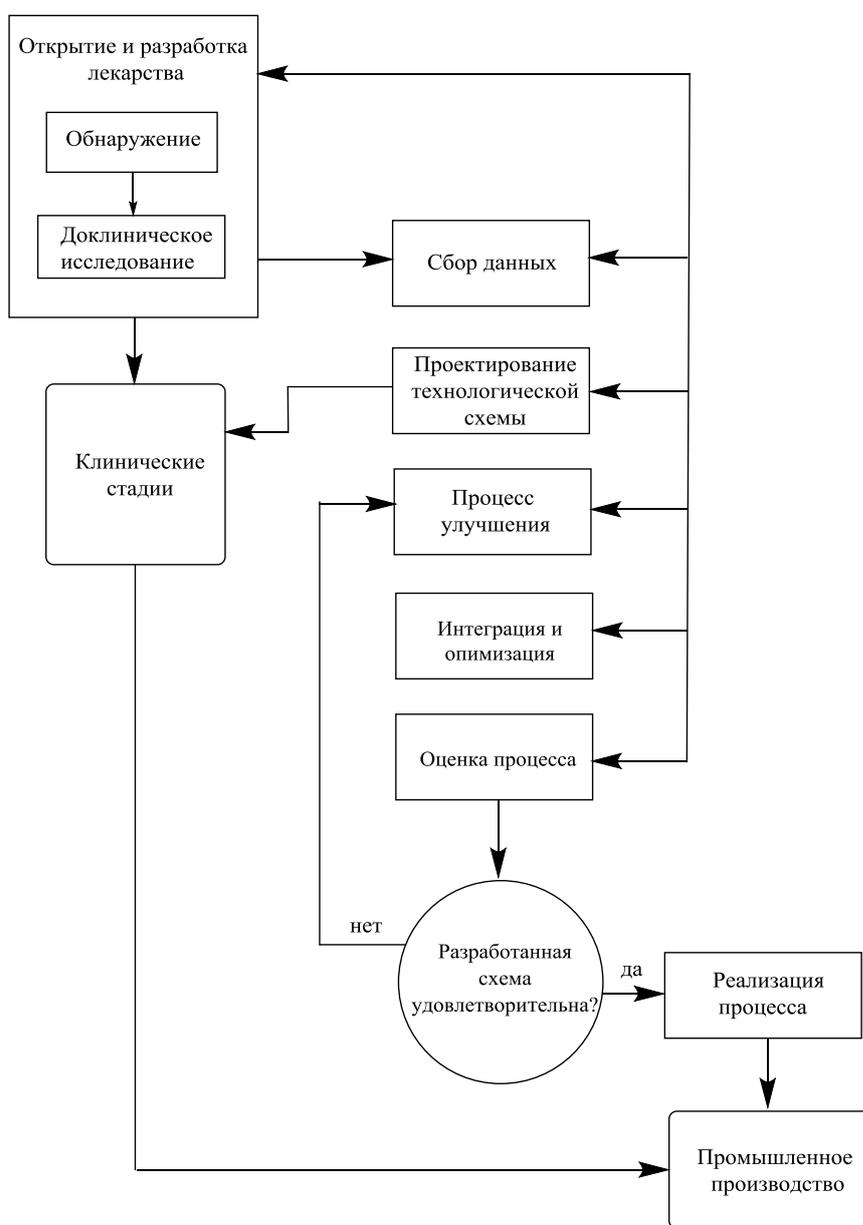


Рисунок 30 – Схема разработки технологического процесса производства лекарственных средств

Важным этапом является классификация реакции с точки зрения кинетики и требований к массе и теплопередаче [45]. Таким образом, становится возможным предложить подходящую конструкцию реактора. В качестве альтернативы могут быть использованы предложенные Hartman et al. критерии классификации в контексте лабораторных процессов и разработка процесса может быть распространена на крупномасштабные процессы [54].

Принимая во внимание многоцелевой характер фармацевтических ингредиентов, желательно использовать универсальные подходы к внедрению субстрата [63]. Поиск оптимальной сети реакторов был предметом интенсивных исследований, в то время как систематический поиск возможностей для интенсификации процессов - например, сочетания реакций и процессов разделения - мог бы быть рассмотрен на этом этапе [83], [58]. Чтобы найти решение проблемы конфигурации реактора, может потребоваться решение проблемы оптимизации. При практическом применении методологии необходимо учитывать ограничения, связанные со временем, оборудованием или пространством, которые зависят от имеющихся инфраструктур и ресурсов.

Если упрощенная технологическая схема процесса успешно подтверждена, далее необходимо продемонстрировать ее масштабируемость, то есть предложить конструкцию операционных блоков, способных удовлетворить желаемую пропускную способность промышленного масштаба, в то же время гибко реагируя на большие изменения спроса. Фармацевтическая промышленность справляется с сочетанием этих параметров, используя большие партии единиц и деление годового производства на ряд кампаний по мере необходимости. В отличие от этого, для непрерывно работающих блоков была предложена модульная концепция, в которой параллельные блоки могут быть реплицированы по мере необходимости (масштабирование или нумерационный подход) [81]. Согласно Kockmann et al., подход нумерации должен быть сохранен как

последний вариант [82]. Кроме того, обработка твердых частиц все еще является основным ограничением для технологии микрореакции. Следовательно, подход масштабирования по-прежнему может быть наиболее экономичным способом обработки больших скоростей потока в сложных процессах. Для достижения этих целей в работах Barthe et al. и Kockmann et al. показано, что масштабирование должно основываться на подробном описании массы и характеристик теплопередачи. Вычислительная гидродинамика также может быть полезна для исследования того, как неидеальное смешивание влияет на производительность реакции в больших масштабах [82], [61].

Далее следует этап оптимизации. На этом этапе либо предварительная технологическая схема со стадии проектирования, либо традиционный периодический процесс из уже существующего фармацевтического продукта модернизируется для устранения ненужных стадий разделения или очистки и оптимизации использования растворителя, селективности и выходов реакции. Далее может быть реализован проверенный упрощенный процесс, включающий непрерывные операционные блоки. Этот шаг должен быть достигнут одновременно с утверждением производства фармацевтического продукта. Внедрение систем непрерывного действия потребует обучения операторов, где ключевым фактором инноваций будет переход от ручного управления к контролю за автоматическим регулированием процессов посредством. Если на итог разработанный процесс производства удовлетворяет всем требованиям его пускают в промышленном масштабе.

В данном разделе была проиллюстрирована биологическая значимость производных 7-азаиндола, заключающаяся в широком спектре противоопухолевой, противогрибковой и антибактериальной активностей. Приведено описание основных химических свойств данных соединений, а также обобщены основные пути синтеза 7-азаиндолов. Наиболее распространенным методом получения является катализируемая металлами конденсация производных 2-аминопиридина с замещенными алкинами.

2 Синтетический подход к получению 7-азаиндолов

2.1 Молекулярный докинг

Ранее была сформирована виртуальная комбинаторная библиотека производных 7-азаиндола [81]. Был осуществлен молекулярный докинг скаффолда 7-азаиндола с последующим изучением особенностей связывания с киназной мишенью. Подбор заместителей осуществлялся по принципу высоких характеристик drug-like, соответствующим оптимальным параметрам правил Липински. Для оценки относительной аффинности лигандов используется метод молекулярной механики с обобщенной поверхностью (MM/GBSA). PrimeMM/GBSA модуль использовался для расчета свободной энергии связывания для каждой молекулы. Комплексы лиганд-белок, полученные из стыковки XP, были подвергнуты расчетам MM/GBSA [81].

2.2 Синтез 7-азаиндолов

В НИЛ «Функциональные-гетероциклические соединения» и НИЛ «Медицинская химия и низкомолекулярные ингибиторы киназ» Института химии и энергетики Тольяттинского государственного университета была показана перспектива использования азаиндольного скаффолда для разработки ингибитора EGFR, а также оптимизирован цепочка превращений для получения различных производных 7-азаиндола.

Ход реакций и чистоту целевых соединений оценивали с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Agilent 1220 м» с спектрофотометрическим детектором на колонке ZORBAX C-18; В качестве элюента использовали смесь ацетонитрила и воды в соотношении 8:2; скорость потока 1 мл/мин.

Обработку данных проводили с применением программы OpenLab. Результаты ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде на спектрометре Bruker Avance с рабочей частотой 600 МГц для ядер ^1H . В качестве стандарта применялся тетраметилсилан, сигналы химических сдвигов приведены в миллионных долях.

Предварительно провели подготовку растворителей.

Метанол: Высушивали, смешивая 5 г магниевых стружек с 50 мл метанола и добавляя эту смесь к 0.95 л метанола. Далее кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и отгоняли при нормальном давлении. $T_{\text{кип.}} = 63 - 64\text{ }^\circ\text{C}$, $d^{25} = 0.7918$, $n_D^{20} = 1.3286$.

Дихлорметан: Для удаления воды к 1 л дихлорметана добавляли 20 г пентоксида фосфора, кипятили 3 ч, после чего перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип.}} = 40\text{ }^\circ\text{C}$, $d^{25} = 1.3266$, $n_D^{20} = 1.4242$.

Первой стадией является основно-катализируемая конденсация 7-азаиндола с гидрохлоридом пиперидин-4-она посредством кипячения в метиловом спирте с получением замещенного амина 3 (рисунок 31).

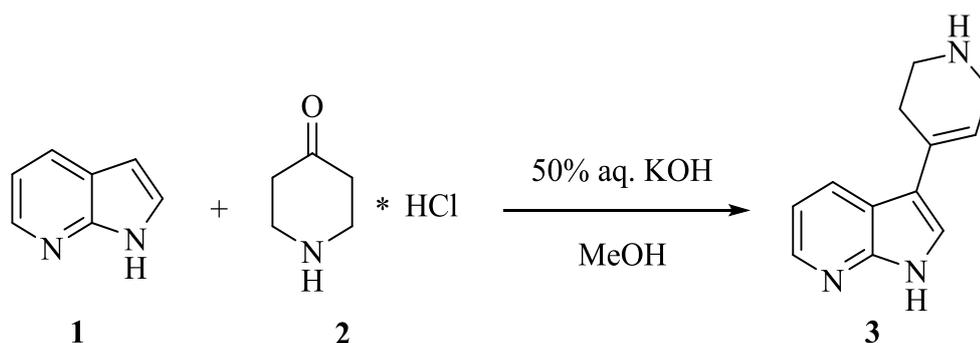


Рисунок 31 – Схема получения соединения 3

Методика получения 3-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина: к смеси 7-азаиндола (2.95 г, 25 ммоль) и пиперидин-4-он гидрохлорида (15.36 г, 100 ммоль) в 75 мл метанола

добавляли раствора гидроксида калия (8.42 г, 150 ммоль в 25 мл дистиллированной воды) и кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 36 часов. Затем смесь упаривали на роторном испарителе.

Полученное масло экстрагировали 500 мл дихлорметана (5 раз по 100 мл). Далее органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе. Выход продукта составил 95 %.

На второй стадии осуществлялось ацилирование 3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина 3 по атому азота тетрагидропиридинового фрагмента 3-фторбензоилхлоридом в дихлорметане с получением целевого продукта 5 (рисунок 32).

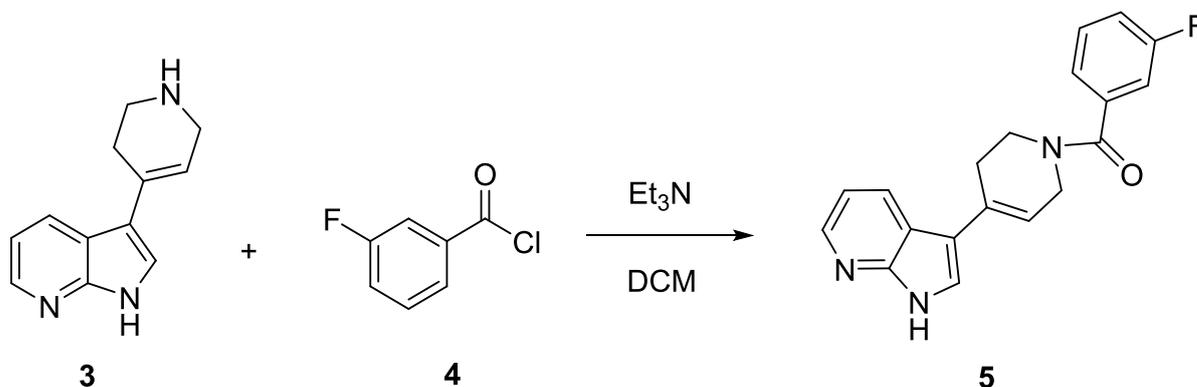


Рисунок 32 – Схема получения целевого соединения 5

Получение (4-(1H)-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1-(2H)-ил(3-фторфенил)метанона: к смеси полученного на первой стадии амина (1.00 г, 5 ммоль) и триэтиламина (0.61 г, 6 ммоль) в 35 мл DCM прикапывали при охлаждении 0-5°C раствор 3-фторбензоилхлорида (0.73 г, 5 ммоль) в 15 мл DCM. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов. Далее к смеси добавляли 100 мл холодной воды, отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали 60 мл DCM (2 раза по 30 мл). Объединяли органические слои, сушили над Na_2SO_4 и упаривали на роторном испарителе.

Выход продукта составил 85 %. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц) 9.02 – 8.79 (м, 1H), 8.33 – 8.11 (м, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.58 – 7.46 (м, 2H), 7.46 – 7.37 (м, 2H), 7.35 – 7.25 (м, 2H), 6.02 – 5.92 (м, 1H), 3.55 (т, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.37 – 3.30 (м, 2H), 3.23 – 3.18 (м, 2H).

Таким образом, в данном разделе была приведена методика синтеза целевых соединений, состоящая из 2 последовательных реакций. На первой стадии осуществлялась основно-катализируемая конденсация незамещенного 7-азаиндола с пиперид-4-оном гидрохлоридом при кипячении в метиловом спирте. Выход продукта реакции составил 95%.

Далее полученный на первой стадии 7-азаиндол был введен в реакцию N-ацилирования 3-фторбензоилхлоридом с получением целевого (4-(1H)-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1-(2H)-ил(3-фторфенил)метанона, выход которого составил 85%. Структура целевого соединения была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР.

3 Разработка принципиальной технологической схемы производственного процесса

3.1 Материальный баланс производства

Предварительным этапом перед созданием технологических схем и конструированием аппаратов является составление технотехимического расчёта процесса производства. В данном разделе производим технотехимический расчет процесса производства получения ингибитора EGFR-киназы на основе 7-азаиндольного скаффолда.

Технотехимический расчет основывается на законе сохранения массы вещества, основанном на том, что в любой замкнутой системе масса вещества остается постоянной, независимо от каких-либо изменений, которые претерпевают эти вещества. Относительно расчета материального баланса технологического процесса закон сохранения массы вещества несколько упрощается и принимает следующую формулировку: масса исходных продуктов равна массе конечных продуктов процесса. Итак, при составлении материального баланса процесса является необходимым учитывать массы всех поступающих компонентов в аппарат и массы всех уходящих из аппарата компонентов, т.е. приход и расход процесса. Независимо от претерпевающих веществами изменений в ходе процесса сумма прихода должна равняться сумме расхода.

В этом разделе приведен расчет теоретического материального баланса на основе стехиометрических уравнений реакции. Расчет материального баланса процесса производства ингибитора проводим на основе закона сохранения массы вещества по формуле (1):

$$\sum G_{\text{исх}} = \sum G_{\text{кон}}, \quad (1)$$

где $\sum G_{\text{исх}}$ – это сумма масс исходных веществ;

$\sum G_{\text{кон}}$ – это сумма масс продуктов реакции.

Для расчета материального баланса производства использовали формулы, показанные ниже.

Массу продукта с учетом потерь производства рассчитываем по формуле (2):

$$m_{\text{п}} = m_{\text{т}} \cdot \frac{100}{100 - n}, \quad (2)$$

где $m_{\text{т}}$ – масса продукта без учета потерь, [г];

n – потери производства, [%].

Массы реагентов, необходимые для получения заданного количества продукта рассчитываем по формуле (3):

$$m_{\text{р}}'' = m_{\text{п}} \cdot \frac{M_{\text{р}}}{M_{\text{п}}}, \quad (3)$$

где $M_{\text{р}}$ – молярная масса реагента, массу которого необходимо определить, [г/моль];

$M_{\text{п}}$ – молярная масса продукта, [г/моль].

Массы реагентов с учетом процентного выхода продукта рассчитываем по формуле (4):

$$m_{\text{р}}' = \frac{m_{\text{р}}''}{W_{\text{п}}}, \quad (4)$$

где $W_{\text{п}}$ – практический выход продукта реакции, [масс.доли].

Массы реагентов с учетом примесей находим по формуле (5):

$$m_{\text{р}} = \frac{m_{\text{р}}'}{\omega_{\text{р}}/100}, \quad (5)$$

где $\omega_{\text{р}}$ – чистота реагента, [%].

Массу примесей, содержащихся в реагенте находим по формуле (6):

$$m_p^{\text{прим.}} = m_p - m_p'' \quad (6)$$

Массу непрореагировавшего реагента находим по формуле (7):

$$m_p^{\text{непр.}} = m_p - m_p'' - m_p^{\text{прим.}}, \quad (7)$$

Для расчета количества растворителя применяли формулу (8):

$$n_{\text{р-ля}} = \frac{m_{\text{р-ля}}}{M_{\text{р-ля}}}, \quad (8)$$

где $n_{\text{р-ля}}$ – количество растворителя, [моль];

$m_{\text{р-ля}}$ – масса растворителя, [г];

$M_{\text{р-ля}}$ – молярная масса растворителя, [г/моль].

Объем растворителя из расчета на 1 кг продукта рассчитывали по формуле (9):

$$V_{\text{р-ля}} = \frac{n'_{\text{р-ля}} \cdot V'_{\text{р-ля}}}{n_{\text{р-ля}}}, \quad (9)$$

где $V'_{\text{р-ля}}$ – объем растворителя в лабораторных условиях, [л];

$n'_{\text{р-ля}}$ – количество растворителя в лабораторных условиях, [моль];

$n_{\text{р-ля}}$ – количество растворителя из расчета на 1 кг продукта, [моль].

Пересчет объема растворителя на массу проводили по формуле (10):

$$m_{\text{р-ля}} = V_{\text{р-ля}} \cdot \rho_{\text{р-ля}}, \quad (10)$$

где $\rho_{\text{р-ля}}$ – плотность растворителя, [г/см³].

Рассчитаем материальный баланс синтеза 1 кг целевого продукта с учетом потерь производства 2%. Расчет начнем с последней стадии – ацилирования (рисунок 33). Производство организовано как периодический процесс.

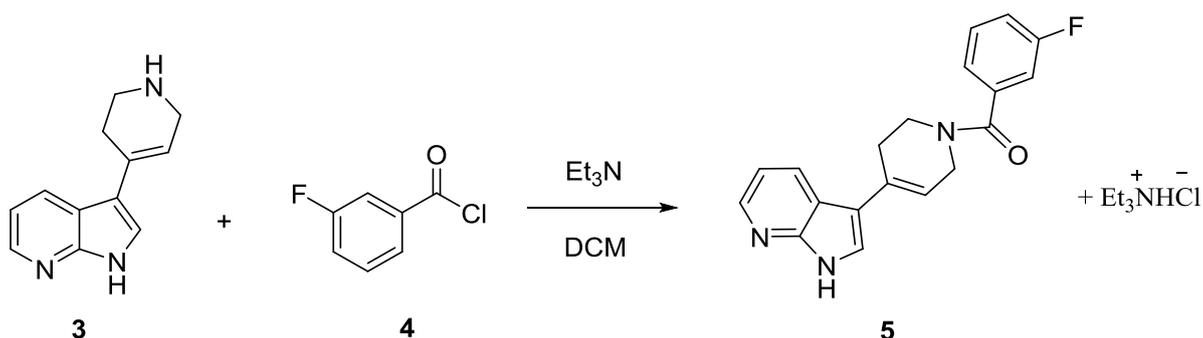


Рисунок 33 – Уравнение реакции II стадии

Исходные данные по реакции ацилирования приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Исходные данные по уравнению реакции II стадии

Вещество	3	4	Et ₃ N	5	Et ₃ N ⁺ HCl ⁻
Молярная масса, г/моль	199.26	158.56	101.19	321.36	137.65
Количество по уравнению, моль	1	1	1	1	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	97.0	99.0	99.7	96.5	-
Масса, г	-	-	-	1000.0	-

Рассчитаем массу продукта 5 с учетом потерь производства 2% по формуле (2):

$$m_5 = \frac{1000,0}{1-2/100} = 1020,4 \text{ г}$$

Рассчитаем массу амина 3 по формуле (3):

$$m_3'' = 1020 \cdot \frac{199,26}{321,36} = 632,5 \text{ г}$$

С учетом 95% выхода продукта вычислим по формуле (4) массу амина:

$$m_3' = \frac{632,5}{0,95} = 665,8 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном амине вычислим массу по формуле (5):

$$m_3 = \frac{665,8}{0,97} = 686,4 \text{ г}$$

Массу примесей, содержащихся в амине, найдем по формуле (6):

$$m_3^{\text{прим.}} = 686,4 - 665,8 = 20,6 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего амина 3 по формуле (7):

$$m_3^{\text{непр.}} = 686,4 - 632,5 - 20,6 = 33,3 \text{ г}$$

Рассчитаем массу 3-фторбензоилхлорида 4:

$$m_4'' = 1020 \cdot \frac{158,56}{321,36} = 503,3 \text{ г}$$

С учетом 95% выхода продукта 3-фторбензоилхлорида необходимо:

$$m_4' = \frac{503,3}{0,95} = 529,8 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном 3-фторбензоилхлориде:

$$m_4 = \frac{529,8}{0,99} = 535,2 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в 3-фторбензоилхлориде:

$$m_4^{\text{прим.}} = 535,2 - 529,8 = 5,4 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего 3-фторбензоилхлорида:

$$m_4^{\text{непр.}} = 535,2 - 503,3 - 5,4 = 26,8 \text{ г}$$

Рассчитаем массу триэтиламина:

$$m_{\text{Et}_3\text{N}}'' = 1020 \cdot \frac{101,19}{321,36} = 321,2 \text{ г}$$

С учетом 95% выхода продукта Et_3N необходимо:

$$m_{\text{Et}_3\text{N}}' = \frac{321,2}{0,95} = 338,1 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном Et_3N :

$$m_{\text{Et}_3\text{N}} = \frac{338,1}{0,997} = 339,1 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в Et₃N:

$$m_{\text{Et}_3\text{N}}^{\text{прим.}} = 339,1 - 338,1 = 1,0 \text{ г}$$

По условию триэтиламин берется в 1,2 избытке

$$m_{\text{Et}_3\text{N}}^{\text{изб.}} = 1,2 \cdot 338,1 - 338,1 = 67,6 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего триэтиламина:

$$m_{\text{Et}_3\text{N}}^{\text{непр.}} = 339,1 - 321,2 - 1,0 = 16,9 \text{ г}$$

Рассчитаем количество выделившегося гидрохлорида триэтиламина:

$$m_{\text{Et}_3\text{N}^+\text{HCl}^-} = 1020 \cdot \frac{137,65}{321,36} = 436,9 \text{ г}$$

Рассчитаем количество дихлорметана:

По условию реакции 6 ммоль триэтиламина растворяют в 35 мл дихлорметана. Из расчета на получение 1000 г продукта берется 405,7 г триэтиламина. Переведем это количество в моль по формуле (8):

$$n_{\text{Et}_3\text{N}} = \frac{405,7}{101,19} = 4,0 \text{ моль}$$

Необходимое количество дихлорметана из расчета на триэтиламин вычислим по формуле (9):

$$V_{\text{ДХМ}}^{\text{Et}_3\text{N}} = \frac{4,0 \cdot 35}{6 \cdot 10^{-3}} = 23,3 \text{ л}$$

По условию реакции в дихлорметане предварительно растворяется 3-фторбензоил хлорид 4: на 5 ммоль 3-фторбензоилхлорида приходится 15 мл дихлорметана. Из расчета на получение 1000 г продукта необходимо взять 529,8 г 3-фторбензоилхлорида. Переведем массу в количество моль:

$$n_4' = \frac{529,8}{158,56} = 3,3 \text{ моль}$$

Необходимо взять дихлорметана из расчета на 3-фторбензоилхлорид 4:

$$V_{\text{ДХМ}}^4 = \frac{3,3 \cdot 15}{5 \cdot 10^{-3}} = 9,9 \text{ л}$$

Суммарное количество дихлорметана, приходящееся на II стадию реакционного процесса:

$$\sum V_{\text{ДХМ}} = 23,3 + 9,9 = 33,2 \text{ л}$$

Плотность дихлорметана: $\rho_{\text{ДХМ}} = 1,33 \text{ г/см}^3$. Переведем объем в массу по формуле (10):

$$m_{\text{ДХМ}} = 33,2 \cdot 10^3 \cdot 1,33 = 44156,0 \text{ г}$$

Составим таблицу материального баланса (таблица 4):

Таблица 4 – Материальный баланс реакционного узла стадии получения ингибитора 5

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Амин 3	665,8	1,45	Продукт ацилирования 5	1020,0	2,23
Примеси 3	20,6	0,05	Амин 3	33,3	0,07
3-фтор-бензоилхлорид 4	529,8	1,16	Примеси 3	20,6	0,05
Примеси 4	5,4	0,01	3-фтор-бензоилхлорид 4	26,8	0,06
Et ₃ N	338,1	0,74	Примеси 4	5,4	0,01
Избыток Et ₃ N	67,6	0,15	Et ₃ N	16,9	0,04
Примеси Et ₃ N	1,0	0,002	Примеси Et ₃ N	1,0	0,002
ДХМ	44156,0	96,44	Избыток Et ₃ N	67,6	0,15
			Гидрохлорид триэтиламина	436,9	0,95
			ДХМ	44156,0	96,44
Итого:	45784,5	100,0		45784,5	100,0

Рассчитаем материальный баланс первой стадии процесса (рисунок 34).

Исходные данные по I стадии внесены в таблицу 5.

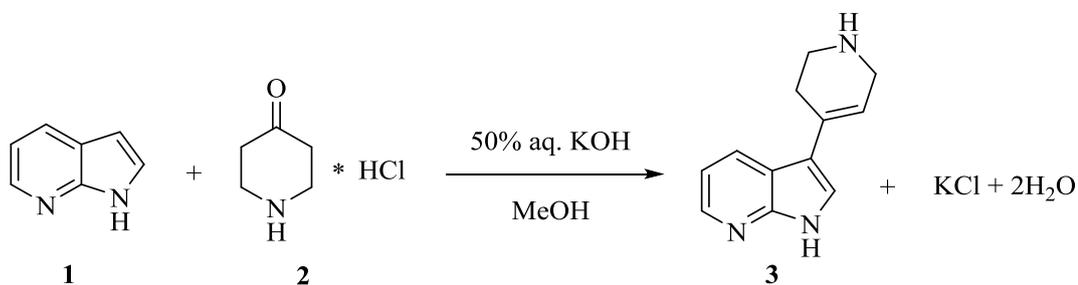


Рисунок 34 – Уравнение реакции I стадии

Таблица 5 – Исходные данные по уравнению реакции I стадии

Исходные данные						
Вещество	1	2	KOH	3	KCl	H ₂ O
Молярная масса, г/моль	118.14	135.59	56.11	199.26	74.55	18.02
Количество по уравнению, моль	1	1	1	1	1	2

Продолжение таблицы 5

Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	97.4	96.2	50	97.8	-	-
Масса, г	-	-	-	948.3	-	-

Рассчитаем массу продукта 3 с учетом потерь производства 2%:

$$m_3 = \frac{665,8}{1 - 2/100} = 679,4 \text{ г}$$

Рассчитаем массу 7-азаиндола 1:

$$m_1'' = 679,4 \cdot \frac{118,14}{199,26} = 402,8 \text{ г}$$

С учетом 85% выхода продукта 7-азаиндола необходимо:

$$m_1' = \frac{402,8}{0,85} = 473,9 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном 7-азаиндоле:

$$m_1 = \frac{473,9}{0,974} = 486,6 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в 7-азаиндоле:

$$m_1^{\text{прим.}} = 486,6 - 473,9 = 12,7 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего 7-азаиндола:

$$m_1^{\text{непр.}} = 486,6 - 402,8 - 12,7 = 71,1 \text{ г}$$

Рассчитаем массу пиперидин-4она гидрохлорида 2:

$$m_2'' = 679,4 \cdot \frac{135,59}{199,26} = 462,2 \text{ г}$$

С учетом 85% выхода продукта соединения 2 необходимо:

$$m_2' = \frac{462,2}{0,85} = 543,8 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном пиперидин-4-он гидрохлориде 2:

$$m_2 = \frac{543,8}{0,962} = 565,3 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в пиперидин-4-он гидрохлориде 2:

$$m_2^{\text{прим.}} = 565,3 - 543,8 = 21,5 \text{ г}$$

По условию реакции пиперидин-4-он гидрохлорид 2 берется в 4-кратном избытке:

$$m_2^{\text{изб.}} = 543,8 \cdot 4,0 - 543,8 = 1631,4 \text{ г}$$

Рассчитаем массу непрореагировавшего пиперидин-4-он гидрохлорида 2:

$$m_2^{\text{непр.}} = 565,3 - 462,2 - 21,5 = 81,6 \text{ г}$$

Для перевода пиперидин-4-он гидрохлорида 2 в свободное основание необходимо гидроксида калия:

$$m_{\text{KOH}}'' = 543,8 \cdot \frac{56,11}{135,59} = 225,0 \text{ г}$$

По условию реакции гидроксид калия берется в 6-кратном избытке:

$$m_{\text{KOH}}' = 225,0 \cdot 6 = 1350,0 \text{ г}$$
$$m_{\text{KOH}}^{\text{изб.}} = 1350,0 - 225,0 = 1125,0 \text{ г}$$

По условию реакции используется 50% раствор гидроксида калия. Тогда масса раствора:

$$m_{\text{KOH}} = 1350,0 \cdot 2 = 2700,0 \text{ г}$$

Где общая масса воды составляет:

$$m_{\text{H}_2\text{O}}' = m_{\text{KOH}}' = 1350,0 \text{ г}$$

Масса воды без избытка:

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = m_{\text{KOH}} = 225,0 \text{ г}$$

Масса избытка воды:

$$m_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{изб.}} = 1350,0 - 225,0 = 1125,0$$

Масса выделившегося хлорида калия:

$$m_{\text{KCl}} = 543,8 \cdot \frac{74,55}{135,59} = 288,3 \text{ г}$$

Масса выделившейся воды:

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = 679,4 \cdot \frac{2 \cdot 18,02}{199,26} = 122,9 \text{ г}$$

Общая масса воды:

$$\sum m_{\text{H}_2\text{O}} = 122,9 + 225,0 + 1125,0 = 1472,9$$

Рассчитаем количества метанола:

По условию реакции 0,1 моль пиперид-4-она гидрохлорида 2 растворяют в 75 мл метанола.

Из расчета на получение 1000 г целевого продукта необходимо взять 543,8 г пиперид-4-она гидрохлорида 2. Вычислим количество в моль:

$$n_2' = \frac{543,8}{135,59} = 4,0 \text{ моль}$$

Из расчета на это количество пиперид-4-она гидрохлорида 2 необходимо взять метанола:

$$V'_{\text{MeOH}} = \frac{4,0 \cdot 75}{0,1} = 3,0 \text{ л}$$

Плотность метанола: $\rho_{\text{ДХМ}} = 0,79 \text{ г/см}^3$. Переведем объем в массу:

$$m_{\text{ДХМ}} = 3,0 \cdot 10^3 \cdot 0,79 = 2370,0 \text{ г}$$

Составим таблицу материального баланса (таблица 6):

Таблица 6 – Материальный баланс реакционного узла стадии получения амина 3

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω , %	Вещество	m, г	ω , %
7-азаиндол 1	473,9	6,11	Амин 3	679,4	8,77
Примеси 1	12,7	0,16	7-азаиндол 1	71,1	0,92
Пиперид-4-он гидрохлорид 2	543,8	7,01	Примеси 1	12,7	0,16
Избыток Пиперид-4-он гидрохлорид 2	1631,4	21,02	Пиперид-4-он гидрохлорид 2	81,6	1,05
Примеси 2	21,5	0,28	Избыток Пиперид-4-он гидрохлорид 2	1631,4	21,02
КОН	225,0	2,91	Примеси 2	21,5	0,28
Избыток КОН	1125,0	14,52	КСl	288,3	3,72
H ₂ O	1350,0	17,42	H ₂ O	1472,9	19,00
Метанол	2370,0	30,57	Избыток КОН	1125,0	14,52
			Метанол	2370,0	30,57
Итого:	7753,3	100,0		7753,3	100,0

3.2 Технологическая схема производства

В данном разделе приведена разработанная принципиальная технологическая схема производства производного 7-азаиндола, полученного нами в лабораторных условиях, с полным описанием технологического процесса по каждой стадии. Разработанная технологическая схема приведена на рисунке 35.

Стадия I:

Азаиндол из емкости Е-2, 50%-ный раствор гидроксида калия из емкости Е-1 поступают в реактор Р-1, снабженный мешалкой, паровой рубашкой и обратным холодильником Х-1. Предварительно пиперид-4-он из емкости Е-3 и метанол из емкости Е-4 поступают в мешалку М-1, где происходит растворение пиперид-4-она, далее полученный раствор также поступает в реактор Р-1. Реакционная смесь кипятится 36 часов. Затем смесь при помощи насоса Н-1 подается в выпарной аппарат В-1.

Растворители собираются в конденсаторе К-1 откуда далее идут на регенерацию, а упаренный раствор в виде масла собирается в емкости Е-5, откуда далее при помощи насоса Н-2 поступает на экстракцию в аппарат Э-1. В экстракторе Э-1, снабженным мешалкой, упаренная смесь экстрагируется дихлорметаном (ДХМ), поступающим из емкости Е-6.

Органический и водный слои поступают в отстойник Е-7, где они отделяются друг от друга. Водный слой (рафинат) идет на утилизацию, органический слой с помощью насоса Н-3 поступает в колонну азеотропной осушки А-1, снабженную теплообменником Т-1. Сконденсированные растворители из конденсатора К-2 поступают в емкость Е-8, откуда водный слой удаляется, а органическая фаза возвращается в колонну А-1 в виде флегмы. Амин из А-1 собирается в емкости Е-9, откуда далее идет на вторую стадию реакционного процесса.

Стадия II:

Амин из емкости Е-9 и триэтиламин из емкости Е-10, смешиваясь с дихлорметаном из емкости Е-11, поступают в реактор Р-2, снабженный мешалкой и рубашкой, в которую подается хладагент с температурой 0-5 °С.

Предварительно 3-фторбензоилхлорид из емкости Е-12 и дихлорметан из емкости Е-11 поступают в мешалку М-2, где происходит растворение 3-фторбензоилхлорида, затем полученный раствор также поступает в реактор Р-2. Реакционная смесь перемешивается в реакторе 12 часов.

Далее смесь при помощи насоса Н-4 поступает на экстракцию в аппарат Э-2, снабженный мешалкой. В Э-2 подается холодная вода из

емкости Е-13. Экстрагируемая смесь поступает в отстойник Е-14, где водная и органическая фазы отделяются друг от друга.

Органический слой отправляется в емкость Е-17, водный – в экстракционный аппарат Э-3, снабженный мешалкой.

В экстрактор Э-3 из емкости Е-15 подается свежий дихлорметан. Затем смесь водной и органической фаз поступает в отстойник Е-16, откуда водный слой (рафинат) идет на утилизацию, а органический отправляется в емкость Е-17. Объединенные органические слои из емкости Е-17 с помощью насоса Н-5 подаются в выпарную установку В-2.

Дихлорметан конденсируется в конденсаторе К-3, откуда далее идет на очистку. Упаренная масса из выпарной установки В-2 при помощи насоса Н-6 подается в кристаллизатор К-1, в который снизу подается атмосферный воздух. Из кристаллизатора Г-1 продукт в виде гранул поступает на транспортер Л-1, откуда далее он готов для выгрузки.

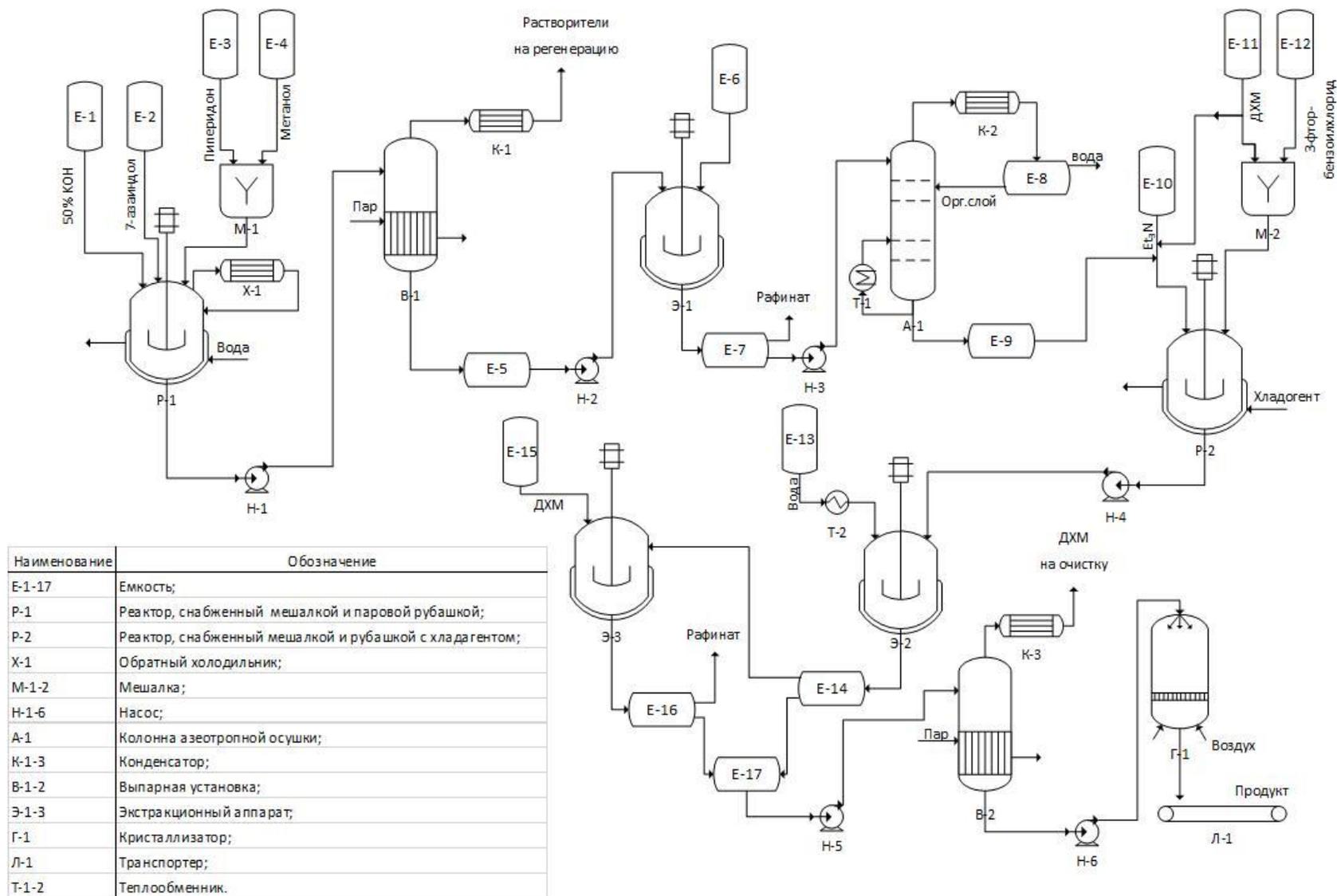


Рисунок 35 – Принципиальная технологическая схема производства 7-азаиндолов

3.3 Расчет размеров реакторов

Одной из основных задач технологического расчета является определение размеров и основных параметров аппаратов, обеспечивающих заданную производительность процесса. Исходными данными для расчета аппаратов являются: предварительная технологическая схема, иллюстрирующая характер аппаратов и их взаимосвязь в материальном потоке; длительность стадий технологического процесса; объемы исходного сырья и получаемых продуктов реакционного процесса. По завершению всех необходимых расчетов необходимо определить вид конструктивного материала, из которого должен быть изготовлен аппарат.

В данной работе технологический процесс разрабатывается в периодическом режиме. Поэтому рассмотрим основные аппараты, работающих в этом режиме. Исходя из уравнения материального баланса получено общее характеристическое уравнение реактора идеального смешения периодического действия (формула 11):

$$C_A - (C_A + dC_A) - r_A d\tau = 0, \quad (11)$$

где C_A – это концентрация основного реагента;

r_A – скорость химической реакции по этому компоненту.

Из данного выражения можно выразить уравнение для нахождения времени протекания химической реакции (формула 12):

$$d\tau = - \frac{dC_A}{r_A}, \quad (12)$$

В результате интегрирования этого выражения в пределах от 0 до τ и от $C_{A,0}$ до C_A находят уравнение для времени пребывания реагентов в реакционном пространстве (формула 13):

$$\tau = - \int_{C_{A,0}}^{C_A} \frac{dC_A}{r_A} = \int_{C_A}^{C_{A,0}} \frac{dC_A}{r_A} = \int_0^{X_A} \frac{dX_A}{r_A}, \#(13)$$

где X_A – это степень превращения основного уравнения.

Объем реактора смешения периодического действия будет определяться единовременной загрузкой реагентов, зависящей от средней годовой производительности (формула 14):

$$V = \frac{G}{\rho}, \quad (14)$$

где V – объем реакционной зоны, [м³];

G – разовая загрузка реагентов в реактор, [кг].

Однако у нас нет информации по кинетике протекаемых реакций, поэтому расчет реакторов будет проводиться исходя из объемов загружаемых реагентов.

Проведем расчет реактора смешения периодического действия Р-1, изображенного на разработанной технологической схеме (рисунок 5):

Определим объем реактора Р-1

Объем реактора в большой мере будет определяться объемом растворителя, т.к. он составляет большую часть от объема реакционной массы. Из расчета материального баланса в пункте 2.3 найдено, что объем растворителя – метанола составляет 3,0 л. Помимо метанола вклад вносит вода, входящая в состав 50%-ного раствора гидроксида калия и выделившаяся в результате химической реакции, что составляет примерно 1,5 л. Таким образом, суммарный объем растворителей составляет (формула 15):

$$V_p = V_{\text{MeOH}} + V_{\text{H}_2\text{O}}, \quad (15)$$

где V_{MeOH} – объем метанола, [л];

$V_{\text{H}_2\text{O}}$ – объем воды, [л].

$$V_p = 3,0 + 1,5 = 4,5 \text{ л}$$

Примем объем реактора Р-1 4,5 л.

Определим рабочую емкость аппарата Р-1 по формуле (16):

$$V_p = \frac{V}{\varphi}, \quad (16)$$

где V – принятый объем реактора;

φ – коэффициент заполнения аппарата.

По условию химическая реакция I стадии технологического процесса протекает 36 часов при кипячении. По справочным данным находим, что коэффициент заполнения аппарата для процессов, сопровождающихся пенообразованием (экзотермические реакции) составляет $0,4 \div 0,6$. Для расчетов возьмем значение – 0,5. Тогда рабочая емкость реактора Р-1 равна:

$$V_p = \frac{4,5}{0,5} = 9,0 \text{ л}$$

Определение диаметра аппарата

Пусть высота реактора составляет $H=1,5D$. Тогда из выражения объема аппарата, найдем его диаметр по формуле (17):

$$V = \pi R^2 H = \frac{\pi D^2 H}{4} = \frac{1,5 \cdot \pi D^3}{4}, \quad (17)$$

где R – радиус аппарата, [м];

H – высота аппарата, [м];

D – диаметр аппарата, [м].

Тогда формула (18) для расчета диаметра:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4V}{1,5\pi}}, \quad (18)$$

Подставив известные величины получаем:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 9,0 \cdot 10^{-3}}{1,5 \cdot 3,14}} \approx 0,2 \text{ м}$$

Отсюда высота аппарата составляет:

$$H = 1,5 \cdot 0,2 = 0,3 \text{ м}$$

Выбор конструктивного материала реактора Р-1

В малотоннажной фармацевтической промышленности нашли широкое применение стеклянные реакторы. В качестве конструктивного материала реактора Р-1 желательно использовать боросиликатное стекло. Данный материал обладает рядом преимуществ: химическая стойкость к различным кислотам, щелочам и растворителям; высокая коррозионная стойкость; способность выдерживать перепады температур в пределах ± 110 °С. Помимо этого, прозрачность материала обеспечивает удобство за наблюдением химического процесса.

Поиск по каталогам

В результате поиска было обнаружено, что реакторы с параметрами, определенными выше, предлагаются в каталогах компаний «МИДА» и «ВИЛИТЕК» [79], [75]. Анализ параметров предлагаемых ректоров, удовлетворяющих расчетным условиям, приводит к заключению следующих

характеристик аппарата Р-1: объем реактора Р-1 – 10 литров; габаритная высота реактора Р-1 – 0,2 метра; объем теплоносителя в рубашке – 3 литра; диаметр аппарата – 0,2 метра.

Проведем расчет реактора смешения периодического действия Р-2, изображенного на разработанной технологической схеме (рисунок 35):

Определим объем реактора Р-2

Объем реактора Р-2 также в большой мере будет определяться объемом растворителя, т.к. он составляет большую часть от объема реакционной массы. Из расчета материального баланса в пункте 2.3 найдено, что объем растворителя – DСМ составляет 33,2 л. Помимо DСМ вклад вносит жидкий реагент – триэтиламин, объем которого составляет примерно 0,6 л. Отсюда суммарный объем:

$$V_p = 33,2 + 0,6 = 33,8 \text{ л}$$

Примем объем реактора Р-2 34 л.

Определим рабочую емкость аппарата Р-2 по формуле (16):

По условию химическая реакция II стадии технологического процесса протекает 12 часов при охлаждении. Коэффициент заполнения аппарата для химических процессов без пенообразования составляет $0,75 \div 0,8$. Для расчетов возьмем значение – 0,8. Тогда рабочая емкость реактора Р-2 равна:

$$V_p = \frac{34}{0,8} = 42,5 \text{ л}$$

Определение диаметра аппарата

Пусть высота реактора составляет $H=1,5D$. Тогда из выражения объема аппарата, найдем его диаметр по формуле 18:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 45,2 \cdot 10^{-3}}{1,5 \cdot 3,14}} \approx 0,34 \text{ м}$$

Отсюда высота аппарата составляет:

$$H = 1,5 \cdot 0,34 = 0,51 \text{ м}$$

Выбор конструктивного материала реактора Р-2

В качестве конструктивного материала реактора Р-2 также лучше всего использовать боросиликатное стекло, т.к. этот материал обладает рядом преимуществ, по сравнению со сталью и чугуном.

Поиск по каталогам

В каталогах компаний «МИДА» и «ВИЛИТЕК» предлагаются аппараты, отвечающие вычисленным параметрам [79], [75]. В результате поиска по каталогам принимаем следующие характеристики аппарата Р-2: объем реактора Р-2 – 50 литров; габаритная высота реактора Р-2 – 0,5 метра; объем теплоносителя в рубашке – 16 литра; диаметр аппарата – 0,3 метра.

Выводы по разделу:

- Приведен расчет теоретического материального баланса по уравнениям реакций из расчета на получение 1 кг целевого продукта,
- В данном разделе была приведена разработанная принципиальная технологическая схема процесса производства целевых производных 7-азаиндола с постадийным описанием процессов,
- Приведен расчет размеров реакторов, а также рекомендации по выбору конструктивного материала каждого реактора, исходя из условий реакций и анализа каталогов производителей.

4 Расчет экономической эффективности производства

Для качественной оценки экономической эффективности химического производства важное значение имеют такие критерии и показатели, как себестоимость продукции, капитальные затраты и производительность труда. Между данными критериями имеется тесная связь, а также они во многом зависят от экономической структуры конкретного предприятия. В свою очередь основные фонды классифицируют на производственные и непроизводственные. Основные фонды составляют максимальную долю в производствах основной химии (порядка 50%), и минимальную – в предприятиях основного органического синтеза, красителей и пластмасс (4%). На долю оборудования, аппаратов и машин в составе основных фондов на химических производствах приходится 40% и выше [78].

Предметы труда, обращающиеся в сфере производства представляют собой оборотные производственные фонды. К этому типу относят энергозатраты, сырье, топливо и материалы. Оборотные средства предприятия – это оборотные производственные фонды, выраженные в денежном эквиваленте. В процентном соотношении по статистике 30% приходится на основные материалы и сырье, и 70% на долю производственных запасов в химическом производстве [78]. Данный аспект подчеркивает особую важность проблемы экономики и рационального потребления сырья в производстве химической отрасли.

Капитальными затраты представляют собой сумму всех финансовых затрат, произведенных при строительстве предприятия. Сюда входят затраты на покупку оборудования, аппаратов (активная часть) и на строительство (пассивная часть). От доли активной части зависит эффективность отдачи капитальных затрат, которую оценивают критерием удельных капитальных затрат, приходящихся на единицу выпускаемой продукции [81].

Одним из важнейших экономических показателей является рентабельность производства, которая определяется себестоимостью

производимой химическим предприятием продукции. Себестоимость продукции – это сумма денежных затрат предприятия, связанных с производством и реализацией единицы массы, производимой им продукции. Для различных химических производств соотношение затрат по различным статьям себестоимости меняется в широких пределах. Однако для всех химических предприятий характерно наличие высоких затрат на сырье.

Количество затрат на сырье определяется по формуле:

$$Z_c = \sum_{i=1}^{n_i} M_{c_i} \cdot C_{c_i}, \quad (19)$$

где Z_c -затраты на сырье, руб.;

M_{c_i} – количество компонентов, кг; C_{c_i} – цена за 1 кг компонента.

Рассчитаем затраты на сырье на 1 кг продукта.

Затраты на сырье по первой стадии процесса:

$$Z_c = 0,544 \cdot 70900 + 0,474 \cdot 10000 + 2,370 \cdot 25,0 + 0,225 \cdot 265,0 = 43428,5 \text{ руб.}$$

Затраты на сырье по второй стадии процесса:

$$Z_c = 0,530 \cdot 237500 + 0,338 \cdot 990 + 44,2 \cdot 580 = 151845,6 \text{ руб.}$$

Общая сумма затрат на сырье:

$$Z_c = 43428,5 + 151845,6 = 195274,1 \text{ руб}$$

Определим количество затрат на сырье побочной продукции по формуле:

$$Z_{п.п} = \sum_{i=1}^{n_i} M_{п.п_i} \cdot C_{п.п_i}, \quad (20)$$

где $Z_{п.п}$ - затраты на побочную продукцию, руб.;

$M_{п.п_i}$ – количество компонентов, кг;

$C_{п.п_i}$ – цена за 1 кг компонента, руб.

Затраты на побочную продукцию по первой стадии процесса:

$$Z_{п.п} = 0,288 \cdot 2460,8 + 2,370 \cdot 25,0 = 768,0 \text{ руб}$$

Затраты на сырье по второй стадии процесса:

$$Z_{п.п} = 0,437 \cdot 11078 = 514,8 \text{ руб}$$

Общая сумма затрат на побочную продукцию:

$$Z_{п.п} = 768,0 + 514,8 = 1282,8 \text{ руб.}$$

Сумма затрат на сырье, приходящаяся на выпуск целевой продукции за один цикл производства определяем по формуле:

$$Z_{ц.п} = Z_c - Z_{п.п}, \quad (21)$$

$$Z_{ц.п} = 195274,1 - 1282,8 = 193991,3 \text{ руб}$$

Полученные данные приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Расход сырья

Сырье	Расход на 1 кг продукции, [кг]	Цена на единицу, [руб]	Общая сумма, [руб]
7-азаиндол	0,474	70900,0	33606,6
Пиперид-4-он гидрохлорид	0,543	10000,0	5430,0
Гидроксид калия	0,225	265,0	59,6
Метанол	2370,0	25,0	59250,0
3-фтор-бензоилхлорид	0,530	237500,0	125875,0
Триэтиламин	0,338	990,0	334,6
Дихлорметан	44,2	580,0	25636,0
Итого:			250191,8

Капитальные затраты на приобретение (изготовление) и монтаж оборудования складываются из прямых затрат на его приобретение и сопутствующих затрат: формула (22):

$$K_{П.об} = K_{об} + K_{соп}, \quad (22)$$

где $K_{П.об}$ – капитальные затраты на оборудование;

$K_{об}$ – прямые затраты на приобретение (изготовление) оборудования;

$K_{соп}$ – сопутствующие затраты на оборудование.

Прямые капитальные вложения в основное оборудование приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Прямые капитальные вложения в основное оборудование

Наименование оборудования	Количество	Стоимость оборудования, руб.	
		за ед.	всего
Емкость, снабженная мешалкой (100 л)	2	34900	69800
Реактор, снабженный мешалкой (10 л)	1	70300	70300
Реактор, снабженный мешалкой (50 л)	1	255150	255150
Обратный холодильник	1	20100	20100

Продолжение таблицы 8

Экстракционный аппарат (50 л)	3	59890	179670
Емкость (10 мл)	15	33500	502500
Емкость (50 мл)	2	98600	197200
Сушилка	1	53800	53800
Конвейер	1	15600	15600
Итого:			$K_{об}=1364120$

Затраты на проектирование рассчитываются по формуле (23):

$$K_{пр} = T_{пр} \cdot Z_{час}, \quad (23)$$

где $T_{пр}$ – трудоёмкость проектирования (в часах) техники, технологии;

$Z_{час}$ – часовая заработная плата конструктора, руб.

$$K_{пр} = 640 \cdot 150 = 128000 \text{ руб}$$

Затраты на доставку и монтаж (демонтаж) оборудования, обвязку трубопроводами, оснащение КИП принимаются по укрупнённым нормам в процентах от стоимости оборудования:

- доставка – 2 % ($K_{дост}$),
- монтаж оборудования – 10...15% ($K_{монт}$),
- обвязка трубопроводами – 8...12% ($K_{труб}$),
- оснащение КИП – 3...5% ($K_{кип}$),
- пуско-наладочные работы – 2...3% ($K_{пн}$).

Сопутствующие капитальные затраты на оборудование рассчитываются по формуле (24):

$$K_{соп} = K_{пр} + K_{об} \frac{K_{дост} + K_{монт} + K_{труб} + K_{кип} + K_{пн}}{100\%}, \quad (24)$$

$$K_{\text{соп}} = 128000 + 1364120 \frac{2+13+10+3+2}{100\%} = 537236 \text{ руб}$$

$$K_{\text{п.об}} = 1364120 + 537236 = 1901356 \text{ руб}$$

В статье расходов на содержание и эксплуатацию оборудования учтены следующие затраты:

– амортизация оборудования (при отсутствии данных приняли норму амортизации 15% от стоимости оборудования). Амортизацию оборудования рассчитали по формуле:

$$H_{\text{ам}} = 0,15 \cdot C_{\text{об}}, \quad (25)$$

$$H_{\text{ам}} = 0,15 \cdot 1364120 = 204618 \text{ руб.}$$

– текущий ремонт и содержание оборудования (затраты на запасные части, материалы и накладные расходы) – составляет 30% от амортизации оборудования,

– износ и восстановление инструментов и приспособлений – 5% от амортизации оборудования,

– прочие расходы – 1% от амортизации оборудования.

Полученные данные свели в таблицу 9.

Таблица 9 - Расходы на содержание и эксплуатацию оборудования

Наименование статей	Сумма, руб., $P_{об}$
Амортизация оборудования. $H_{ам} = \%$	204618
Текущий ремонт и содержание оборудования	61385
Износ и восстановление инструментов	10231
Прочие расходы	2046
Итого:	278280

Затраты содержание и эксплуатацию оборудования исходя на 1 кг продукции находится по формуле:

$$P_{\text{Об.уд}} = \frac{P_{\text{об}}}{M}, \quad (26)$$

$$P_{\text{Об.уд}} = \frac{278280}{651,0} = 426 \text{ руб}$$

Далее проведем расчет расходов на топливо и энергию. Годовой расход электроэнергии рассчитывается по формуле:

$$P_{\text{э.год}} = \frac{\sum N_{\text{дв}} \cdot K_{\text{здв}} \cdot K_{\text{зN}} \cdot \Phi_{\text{эф}}}{\eta_{\text{дв}} \cdot \eta_{\text{с}}}, \quad (27)$$

где, $\sum N_{\text{дв}}$ – суммарная мощность электродвигателей;

$K_{\text{здв}}$ – коэффициент загрузки электродвигателей по времени;

$K_{\text{зN}}$ – коэффициент загрузки электродвигателей по мощности;

$\eta_{\text{дв}}$ – КПД электродвигателей (0,85...0,95);

$\eta_{\text{с}}$ – КПД электросети завода (0,9...0,95).

$$P_{\text{э.год}} = \frac{\sum 144 \cdot 1 \cdot 0,8 \cdot 8160}{0,85 \cdot 0,9} = 1228800 \text{ Вт/год} = 1228,8 \text{ МВт/год}$$

Расход электроэнергии на один килограмм продукции находится по формуле:

$$P_{\text{э.дв}} = \frac{P_{\text{э.год}}}{M}, \quad (28)$$

$$P_{\text{э.дв}} = \frac{1228,8}{651,0} = 1,88 \text{ МВт/кг}$$

Расчет фонда заработной платы производится в соответствии с принятой системой оплаты труда на установке и включает основную и дополнительную зарплату. В таблице 4 приведено штатное расписание установки.

Заработная плата обслуживающего персонала за год составляет:

$$\Phi_T = 784080 \cdot 12 = 9408960 \text{ руб.}$$

Доплата за работу в ночное время равна 40% от тарифной ставки, в вечернее – 20%. Фонд оплаты труда в ночное и вечернее время определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{н.и.в.}} = \frac{\Phi_T \cdot N_{\text{н}}}{3 \cdot 100\%} + \frac{\Phi_T \cdot N_{\text{в}}}{3 \cdot 100\%}, \quad (29)$$

где $\Phi_{\text{н.и.в.}}$ – фонд оплаты за ночное и вечернее время, руб.;

$N_{\text{н}}$ – норматив ночных, $N_{\text{н}} = 40\%$;

$N_{\text{в}}$ – норматив вечерних, $N_{\text{в}} = 20\%$.

$$\Phi_{\text{н.и.в.}} = \frac{9408960 \cdot 40}{3 \cdot 100\%} + \frac{9408960 \cdot 20}{3 \cdot 100\%} = 1881792 \text{ руб}$$

Фонд оплаты труда в праздничные дни определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{пр.д.}} = \text{Пр} \cdot C_{\text{т}}, \quad (30)$$

где $\Phi_{\text{пр.д.}}$ – фонд за работу в праздничные дни, руб.;

Пр. – количество праздников в году;

Ст. час. – часовая тарифная ставка.

$$\Phi_{\text{пр.д.}} = 10 \cdot 24 \cdot 102 = 24478 \text{ руб.}$$

Полученные данные свели в таблицу 10.

Таблица 10 - Штатное расписание установки

Наименование должностей	Количество в смену, чел.	Штат, чел.	Оклад, руб.	Разряд	Часовая тарифная ставка	Тариф за месяц
Начальник установки 1	1	1	31000			
Начальник установки 2	1	1	31000			
Заместитель начальника установки 1	1	1	27000			
Заместитель начальника установки 2	1	1	27000			
Старший механик	1	1	25000			
Механик	2	2	22000			
Старший оператор	1	5		7	54,6	196560
Оператор	6	12			48,9	422496
Машинист технологических насосов	1	6			38,2	165024
Итого:	15	30	163000			784080

Основной заработный фонд определяем по формуле (31):

$$\Phi_o = \Phi_T + \Phi_{н.и.в.} + \Phi_{пр.д}, \quad (31)$$

$$\Phi_o = 9408960 + 1881792 + 24478 = 11315230 \text{ руб.}$$

Дополнительный заработный фонд определяем по формуле (32):

$$\Phi_d = \frac{\Phi_T \cdot N_d}{100\%}, \quad (32)$$

где Φ_d – дополнительный фонд, руб.;

N_d – норматив дополнительной зарплаты.

$$\Phi_{\text{д}} = \frac{9408960 \cdot 67.6}{100\%} = 6360456 \text{ руб}$$

Годовой фонд заработной платы рабочих определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{год.р}} = \Phi_{\text{о}} + \Phi_{\text{д}}, \quad (33)$$

где $\Phi_{\text{год.р}}$ – годовой фонд рабочих, руб.

$$\Phi_{\text{год.р}} = 11315230 + 6360456 = 17675686 \text{ руб.}$$

Зарплата ИТР определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{итр}} = (\Phi_{\text{ну}} + \Phi_{\text{му}}) \cdot 12, \quad (34)$$

где $\Phi_{\text{н.у}}$ – среднемесячная зарплата начальника установки;

$\Phi_{\text{м.у}}$ – среднемесячная зарплата механика установки.

$$\Phi_{\text{итр}} = (31000 \cdot 2 + 27\,000 \cdot 2 + 25\,000 + 22000) \cdot 12 = 1956000 \text{ руб.}$$

Годовой фонд заработной платы определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{год}} = \Phi_{\text{год.р}} + \Phi_{\text{год.итр}}, \quad (35)$$

$$\Phi_{\text{год}} = 11315230 + 1956000 = 13271230 \text{ руб.}$$

Среднемесячную заработную плату определяем по формуле:

$$\Phi_{\text{ср.м}} = \frac{\Phi_{\text{год}}}{12 \cdot K_{\text{чел}}}, \quad (36)$$

где $\Phi_{\text{ср.м}}$ – среднемесячная зарплата, руб.

$$\Phi_{\text{ср.м}} = \frac{13271230}{12 \cdot 30} = 36864 \text{ руб}$$

Рассчитаем единый социальный налог по формуле:

$$З_{\text{с.н.}} = \frac{\Phi_{\text{год}} \cdot N_{\text{с.н.}}}{100\%}, \quad (37)$$

где $N_{\text{с.н.}}$ – норматив на социальные нужды, %.

$$З_{\text{с.н.}} = \frac{13271230 \cdot 22\%}{100\%} = 2919670 \text{ руб}$$

По статье цеховых расходов учитываются следующие затраты:

- амортизация зданий (норма амортизации зданий принимается по данным базового предприятия или 2% его стоимости),
- содержание зданий (стоимость содержания одного квадратного метра здания определяется по данным базового предприятия),
- затраты на научно-исследовательские, опытно-конструкторские работы и рационализацию (по данным базового предприятия или 2% от общей заработной платы всех работников),
- затраты на охрану труда – 5% от зарплаты всех работающих,
- прочие расходы – 1% от зарплаты всех работающих.

Результаты расчётов сводятся в таблицу 11.

Таблица 11 – Расчёт цеховых расходов

Наименование статей расхода	Сумма, руб., $P_{ц}$	Наименование статей расхода	Сумма, руб., $P_{ц}$
Амортизация зданий	50000	Затраты на охрану труда	663561
Содержание зданий	2000	Прочие расходы	132712
Затраты на НИОКР	265424	-	-

Расчет цеховых расходов на 1 кг продукции:

$$P_{\text{Об.уд}} = \frac{1113697}{652,8} = 1706 \text{ руб}$$

Анализ себестоимости одного килограмма продукции сводит все рассчитанные величины и производит окончательный расчет для нахождения себестоимости одного килограмма продукции. Данные приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Себестоимость продукции

Наименование статей	Сумма, руб	Наименование статей	Сумма, руб
Сырьё и материалы	250191	Общезаводские расходы	92160
Топливо и энергия	6580	Производственная себестоимость	387927
Основная заработная плата	36864	Внепроизводственные расходы	19396
Расходы на содержание и эксплуатацию оборудования	426	Полная себестоимость	407323

Стоимость годовой продукции определяется произведением цены единицы продукции на ее количество (формула 38):

$$R = Ц \cdot N, \quad (38)$$

где стоимость продукции - R рублей.

Для расчета прибыли берем стоимость продукции как 120% от ее себестоимости.

$$R = 407323 \cdot 1,2 \cdot 652,8 = 319080545 \text{ руб}$$

Прибыль рассчитывается по формуле (39):

$$\text{Пр} = R - C_{\text{п}}, \quad (39)$$

Рентабельность производства находится по формуле (40):

$$\text{РП} = \frac{R - C_{\text{п}}}{C_{\text{п}}}, \quad (40)$$

Индекс доходности рассчитывается по формуле (41):

$$\text{ИД} = \frac{R}{C \cdot M}, \quad (41)$$

$$\text{ИД} = \frac{319080545}{407323 \cdot 652,8} = 1,2$$

$$\text{Пр} = 319080545 - (407323 \cdot 652,8) = 53180090 \text{ руб}$$

$$\text{РП} = \frac{319080545 - (407323 \cdot 652,8)}{(407323 \cdot 652,8)} = 0,2 \text{ руб/руб}$$

Далее определим налог на прибыль по формуле (42):

$$H_{\text{пр}} = \frac{\text{Пр}_{\text{ож}} \cdot K_{\text{нал}}}{100}, \quad (42)$$

где $K_{\text{нал}}$ – ставка налога на прибыль (20%).

$$H_{\text{пр}} = \frac{53180090 \cdot 20}{100} = 20636018 \text{ руб}$$

Определим чистую ожидаемую прибыль по формуле (43):

$$\begin{aligned} \text{Пр}_{\text{чист}} &= \text{Пр}_{\text{ож}} - H_{\text{пр}}, \\ \text{Пр}_{\text{чист}} &= 53180090 - 20636018 = 32544072 \text{ руб} \end{aligned} \quad (43)$$

После определения чистой прибыли определили расчётный срок окупаемости капитальных вложений (инвестиций), необходимых для осуществления проектируемого варианта, по формуле (44):

$$T_{\text{ок}} = \frac{K_{\text{общ}}}{\text{Пр}_{\text{чист}}}, \quad (44)$$

где $T_{\text{ок}}$ – срок окупаемости капитальных вложений.

$$T_{\text{ок}} = \frac{1901356 + 278280}{32544072} = 0,1 \text{ года} = 37 \text{ дней}$$

Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели экономической эффективности предлагаемой технологии

Наименование показателя	Сумма за 1 кг продукции, руб
Ожидаемая прибыль	33443112
Налог на прибыль	6688622
Чистая прибыль	26754490
Рентабельность производства	0,2

В заключении составили таблицу технико-экономических показателей (таблица 14).

Таблица 14 – Техничко-экономические показатели представленной разработки

Показатели	Значение показателя
Производственная мощность	651 кг/год
Себестоимость продукции	407323 руб/кг
Капитальные вложения	1901356 руб
Чистая прибыль	32544072 руб/год
Срок окупаемости	0,1 года

В данном разделе приведен анализ экономической эффективности предлагаемого производственного процесса. Расчеты были проведены по статьям калькуляции. Был произведен расчет себестоимости продукции, рентабельности производства и срока окупаемости капитальных затрат, данные по которым приведены в таблице 14. Полученные технико-экономические показатели иллюстрируют выгоду представленной технологии.

Заключение

На основании проделанной работы можно сделать следующие выводы:

– В данной работе представлен синтез новых производных 7-азаиндола, состоящий из двух последовательных стадий: основно-катализируемой конденсации 7-азаиндола с пиперид-4-оном гидрохлоридом, и реакции ацилирования, полученного на первой стадии амина, 3-фторбензоилхлоридом. Выходы продуктов по первой и второй стадии составили 95% и 85%, соответственно. Чистота полученных соединений была проанализирована методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структуры соединений подтверждены методом ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H ;

– Проведен расчет материального баланса исходя из теоретических уравнений реакций и практических данных по выходу полученных соединений. Рассчитаны параметры основных реакторов производственной установки с мощностью 1 кг/день.

– Определено, что для получения 7-азаиндолов, представленными в данной работе методами, необходимы 2 реактора емкостью 10 и 50 л из боросиликатного стекла;

– Исходя из лабораторного метода проведения реакций была разработана принципиальная технологическая схема получения производных 7-азаиндола, позволяющая в дальнейшем разработать полную технологическую схему малотоннажного производства целевых соединений;

– Проведен анализ экономической эффективности производственного процесса. Расчет произведен исходя из мощности установки 1 кг готовой продукции в день. Чистая прибыль от продажи 1 кг продукции при стоимости продукта в 120% от полной себестоимости составит 50000 рублей. Из полученных данных видна выгодность и окупаемость предлагаемой технологии.

Список используемой литературы

1. Abbott F. M. Trends in local production of medicines and related technology transfer // World Health Organization. 2011. P. 15–16.
2. Aharonovich S., Kapon M., Botoshanski M. Crystal structures of amidinolithiums Botoshanski // *Organometallics*. 2008. № 27. P. 1869–1870.
3. Alvarez M., Fernandez D., Joule J.A. Variolins and Related Alkaloids // *Synthesis*. 1999. P. 615–617.
4. Antonini I. et al. Synthesis of 4-amino-1-beta-D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-deazatubercidin) as a potential antitumor agent // *J. Med. Chem.* 1982. № 25. P. 1258–1260.
5. Barthe P. et al. Continuous multi-injection reactor for multipurpose production // *Chem. Eng. Technol.* 2008. № 31. P. 1146–1154.
6. Blache Y., Hichour M., Chavignon O. Application of the mercuric acetate-edetic acid oxidation method to the synthesis of 11-aza-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizines // *Heterocycles*. 1997. № 45. P. 57–65.
7. Brodrick A., Wibberley D.G. 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridines. Part III. A Novel Synthetic Route from 1-Substituted 2-Aminopyrroles // *J. Chem. Soc.* 1975. P. 1910–1913.
8. Cacchi S. et al. Synthesis and functionalization of indoles through palladium-catalyzed reactions // *J. Comb. Chem.* 2005. № 7. P. 510–512.
9. Carbone A. et al. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology // *J. Med. Chem.* 2013. № 56. P. 7060–7072.
10. Carvalho A. et al. Design of sustainable chemical processes: systematic retrofit analysis generation and evaluation of alternatives // *Process Saf. Environ. Prot.* 2008. № 86. P. 328–346.
11. Chen Y., Rich R.L., Gai F. Fluorescent species of 7-azaindole and 7-azatryptophan in water // *J. Phys. Chem.* 1993. № 97. P. 1770–1780.

12. Chou P.T., Martinez M.L., Cooper W.C. Monohydrate catalysis of excited-state double-proton transfer in 7-azaindole // *J. Phys. Chem.* 1992. № 96. P. 5203–5210.
13. Christensen K.M. Design and operation of a filter reactor for continuous production of a selected pharmaceutical intermediate // *Chem. Eng. Sci.* 2012. № 71. P. 111–117.
14. Fang Y.Q., Yuen J., Lautens M.J. A general modular method of azaindole and thienopyrrole synthesis via Pd-catalyzed tandem couplings of gem-dichloroolefins // *Org. Chem.* 2007. № 72. P. 5152–5160.
15. Franceschini G., Macchietto S. Model-based design of experiments for parameter precision: state of the art // *Chem. Eng. Sci.* 2008. № 63. P. 4846–4872.
16. Fuke K., Yoshiuchi K., Kaya K. Electronic spectra and tautomerism of hydrogen-bonded complexes of 7-azaindole in a supersonic jet // *J. Phys. Chem.* 1984. № 88. P. 5840–5845.
17. Galvez C., Viladoms P. Reactivity of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine. I. Synthesis of 3-acetyl-7-azaindole and related compounds // *J. Heterocyclic Chem.* 1982. № 19. P. 665–669.
18. Gernaey K.V., Cervera-Padrell A.E., Woodley J.M. A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation // *Comput. Chem. Eng.* 2012. № 42. P. 15–29.
19. Gernaey K.V., Gani R. A model-based systems approach to pharmaceutical product-process design and analysis // *Chem. Eng. Sci.* 2010 № 65. P. 5757–5769.
20. Gourdain S. et al. Development of DANDYs, New 3,5-Diaryl-7-azaindoles Demonstrating Potent DYRK1A Kinase Inhibitory Activity // *J. Med. Chem.* 2013. P. 1256-1261.
21. Groves M.J., Olson W.P. Steril pharmaceutical manufacturing. USA, Interpharm Press. 1991. 244 p.

22. Guillard J. et al. Synthesis and biological evaluation of 7-azaindole derivatives, synthetic cytokinin analogues // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. № 7. P. 1934–1937.
23. Hartman R.L. et al. Deciding whether to go with the flow: evaluating the merits of flow reactors for synthesis // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2011. № 50. P. 7502–7519.
24. Hartman R.L. et al. Overcoming the challenges of solid bridging and constriction during Pd-catalyzed C–N bond formation in microreactors // *Org. Process Res. Dev.* 2010. № 14. P. 1347–1357.
25. Henderson R.K. et al. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry // *Green Chem.* 2011. № 13. P. 854–862.
26. Hoffmann R. W. et al. Stereoselective synthesis of alcohols. Part III.(E)- γ -Alkoxyallylboronates: generation and application in intramolecular allylboration reactions // *New. J. Chem.* 2001. № 25. P. 102–104.
27. Hogan M. et al. Synthesis and cytotoxicity studies of new dimethylamino-functionalised and 7-azaindole-substituted anticancer agents // *Helv. Chim. Acta.* 2008. № 91. P. 1787–1797.
28. Hong S., Kim J., Seo H. Design, synthesis, and evaluation of 3,5-disubstituted 7-azaindoles as Trk inhibitors with anticancer and antiangiogenic activities // *J. Med. Chem.* 2012. № 55. P. 5337–5349.
29. Huang Z. et al. Discovery of 5-(3,4-Difluorophenyl)-3-(pyrazol-4-yl)-7-azaindole (GNF3809) for β -cell survival in type 1 diabetes // *ACS Omega.* 2019. № 4. P. 3571–3581.
30. Hwang S. J., Cho S., Chang S. Synthesis of condensed pyrroloindoles via Pd-catalyzed intramolecular C–H bond functionalization of pyrroles // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. № 130. P. 16158–16159.
31. Hwang, S. J. Cho S., Chang S. Synthesis of Condensed Pyrroloindoles via Pd-Catalyzed Intramolecular C–H Bond Functionalization of Pyrroles // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. № 130. P. 16165.

32. Jimenez-Gonzalez C. et al. Key green engineering research areas for sustainable manufacturing: a perspective from pharmaceutical and fine chemicals manufacturers // *Org. Process Res. Dev.* 2011. № 15. P. 900–911.
33. Jimenez-Gonzalez C. et al. Using the right green yardstick: why process mass intensity is used in the pharmaceutical industry to drive more sustainable processes, *Org. Process Res. Dev.* 2011. №15. P. 912–917.
34. Joseph B. Synthesis and Reactivity of 7-Azaindoles // *Chem. Abst.* 1988. № 108. P. 2609–2615.
35. Joseph B., Merour J.Y. Synthesis and reactivity of 7-azaindoles // *Curr. Org. Chem.* 2001. № 5. P. 471–476.
36. Kang L., Chung B.G. Microfluidics for drug discovery and development: from target selection to product lifecycle management // *Drug Discov. Today* 2008. № 13. P. 1–13.
37. Kato M. Synthesis and Reactivity of 7-Azaindoles // *Chem. Pharm. Bull.* 1995. № 45. P. 1351–1355.
38. Kockmann N. Concept of microreactors from process development to industrial production // *Chem. Eng. J.* 2011. № 167. P. 718–726.
39. Kockmann N., Roberge D.M. Harsh reaction conditions in continuous-flow microreactors // *Chem. Eng. Technol.* 2009. № 21. P. 1682–1694.
40. Koolman H. et al. Syntheses of novel 2,3-diaryl-substituted 5-cyano-4-azaindoles exhibiting c-Met inhibition activity // *Med. Chem. Lett.* 2009. № 19. P. 1879–1882.
41. Kupchevskaya I. P. Synthesis and reactivity of 7-azaindoles(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridine) // *Ukr. Khim. Zh.* 1986. № 52. P. 1085–1090.
42. Lachance N., April M., Jole M.A. Synthesis of substituted 4-, 5-, 6-, and 7-azaindoles from aminopyridines via a cascade C-N cross-coupling/Heck /reaction // *Synthesis.* 2005. P. 2571–2577.
43. Laughlin M., Palucki M. Synthesis of azaindoles, diazaindoles, and advanced carbazole alkaloid intermediates via palladium-catalyzed reductive N-heteroannulation // *Org. Lett.* 2006. № 8. P. 3307–3310.

44. Leboho T.C. et al. Double Sonogashira reactions on dihalogenated aminopyridines for the assembly of an array of 7-azaindoles bearing triazole and quinoxaline substituents at C-5: Inhibitory bioactivity against *Giardia* // *Org. Biomol. Chem.* 2014. № 12. P. 307–315.
45. Lee H. Y. et al. Azaindolylsulfonamides, with a More Selective Inhibitory Effect on Histone Deacetylase 6 Activity, Exhibit Antitumor Activity in Colorectal Cancer HCT116 Cells // *Med. Chem.* 2014. № 57. P. 4009–4022.
46. Lohray B. B., Bhushan V., Rao B.P. Studies on non-thiazolidinedione antidiabetic agents. Discovery of novel oxyiminoacetic acid derivatives // *J. Med. Chem.* 1998. № 41. P. 1619–1625.
47. Mahadevan I., Rasmussen M. Synthesis of pyrrolopyridines (azaindoles) // *J. Heterocyclic Chem.* 1992. № 29. P. 359–361.
48. Mendiola J., Minguez J.M. Reaction of 2-bromomethylazoles and TosMIC: a domino process to azolopyrimidines. Synthesis of Core Tricycle of the variolins alkaloids // *Org. Lett.* 2000. № 2. P. 3253–3259.
49. Merour J.Y. Design, synthesis, and biological activity of pyridopyrimidine scaffolds as novel PI3K/mTOR dual inhibitors // *Tetrahedron.* 2013. № 69. P. 4767–4834.
50. Okuda S., Robison M.M. 7-Azaindole. V. Investigations of Alternative Syntheses of the Ring System // *J. Am. Chem. Soc.* 1959. № 81. P. 740–742.
51. Perkin Jr. W. H., Robinson J. R. Synthesis and biological evaluation of 7-azaindole // *J. Chem. Soc.* 1912. P. 1175–1180.
52. Pires M.J. et al. Synthesis of Substituted 4-, 5-, 6-, and 7-Azaindoles from Aminopyridines via a Cascade C–N Cross-Coupling/Heck Reaction // *Tetrahedron Lett.* 2007. № 48. P. 483–4833.
53. Reisch J., Dittmann S. Acetylenic chemistry. Part 24. N-vinylation of N-H acid heterocycles // *J. Heterocyclic Chem.* 1993. № 30. P. 379–386.
54. Ren H., Knochel P. Chemoselective benzylic C-H activations for the preparation of condensed N-heterocycles // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. № 45. P. 3462.

55. Roberge D.M. An Integrated approach combining reaction engineering and design of experiments for optimizing reactions // *Org. Process Res. Dev.* 2004. № 8. P. 1049–1053.

56. Roberge D.M. Microreactor technology and continuous processes in the fine chemical and pharmaceutical industry: is the revolution underway // *Org Process Res. Dev.* 2008. № 8. P. 905–910.

57. Robinson M. M., Robinson B. L. Synthesis and biological evaluation of 7-azaindole derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. № 77. P. 457–463.

58. Robison M. M., Robison B.L. 7-Azaindole. III. Syntheses of 7-aza analogs of some biologically significant indole derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 1956. № 78. P. 1247–1253.

59. Robison M. M., Robison B.L. Butler F.P. 7-Azaindole. VI. Preparation of 5- and 6-substituted 7-azaindoles // *J. Am.Chem. Soc.* 1959. № 81. P. 743–750.

60. Saify Z. S., Sultana N. Role of acetylcholinesterase inhibitors and alzheimer disease // *Pak. J. Sci. Ind. Res.* 1994. P. 1065–1074.

61. Schirok H. Microwave-assisted flexible synthesis of 7-azaindoles // *J. Org. Chem.* 2006. P. 512–514.

62. Song J.J. et al. Organometallic methods for the synthesis and functionalization of azaindoles // *Song Chem. Soc. Rev.* 2007. P. 1120–1131.

63. Song J.J. et al. Organometallic methods for the synthesis and functionalization of azaindoles // *Song Chem. Soc. Rev.* 2007. P. 1120–1122.

64. Sonogashira K. A. et al. Convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines // *Tetrahedron Lett.* 1975. P. 4467–4468.

65. Spergel S. H. et al. One-pot synthesis of azaindoles via palladium-catalyzed α -heteroarylation of ketone enolates // *Org. Chem.* 2010. № 75. P. 5316–5319.

66. Sudhamani H. et al. Synthesis and evaluation of biological activities of new sulfonamide and carbamate derivatives of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine(7-azaindole) // *Res. Chem. Intermediates.* 2016. P. 2015-2026.

67. Sun H. et al. On-Water Silver(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Acetylenic Free Amines/Amides towards 7-Azaindole/Indole/Isoquinolone Derivatives // *Synthesis*. 2017. № 49. P. 4845–4852.

68. Uchiyama M. For calculated open dimer-based additions of methyllithium to nitriles // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007 № 46. P. 926–930.

69. Wang K., Stringfellow S., Dong S. Synthesis and fluorescence study of 7-azaindole in DNA oligonucleotides replacing a purine base // *Spectrochim. Acta Part A*. 2002. № 58. P. 2595–2598.

70. Wang M., Ye C., Liu M. Synthesis and antitumor activity of 5-(5-halogenated-2-oxo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-(3Z)-ylidenemethyl)-pyrrole-3-carboxamides // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015 № 25. P. 2782–2787.

71. Webb D., Jamison T.F. Continuous flow multi-step organic synthesis // *Chem. Sci.* 2010. № 1. P. 675–680.

72. Whelligan D.K. et al. Two-step synthesis of aza- and diazaindoles from chloroamino-N-heterocycles using ethoxyvinylborolane // *Org. Chem.* 2010. № 75. P. 11–15.

73. Whelligan D.K., Thomson D.W. two-step synthesis of aza- and diazaindoles from chloroamino-N-heterocycles using ethoxyvinylborolane // *J. Org. Chem.* 2010. № 75. P. 11–15.

74. Бекетов Б.Н. Биотехнология лекарственных средств: методическое пособие. Тюмень: Химия, 1998. 37 с.

75. Вилитек. Каталог оборудования [Электронный ресурс]. URL: <https://vilitek.ru/catalogs> (дата обращения: 10.12.2020).

76. Ищенко В.И. Промышленная технология лекарственных средств. Витебск: ВГМУ, 2012. 261 с.

77. Калашникова Н.А. Выпускная квалификационная работа бакалавра. ТГУ. 2019.

78. Меньшова В.П. Экономика химической промышленности: Высшая школа. 1982. С. 280-310

79. Мида. Каталог оборудования [Электронный ресурс]. URL: <https://mida.ru/catalogs/catalogs> (дата обращения: 10.12.2020).

80. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. 448 с.

81. Михайличенко А.И. Основы проектирования химических производств: Академкнига. 2005. С. 256-258

82. Плановский А.Н., Николаев П.И. Процессы и аппараты химической и нефтехимической технологии: учебник для вузов. М.: Химия, 1987. 495 с.

83. Романков П.Г., Курочкина М. И. Процессы и аппараты химической промышленности: учебник для техникумов. М.: Химия, 1989. 560 с.