УДК 547.495

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ КАРБАМАТОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОЛЕКАРСТВ

Шустова Е.А., Степкина Н.Н., Ковалев В.Б.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Астрахань, e-mail: org@asu.edu.ru

Проведен анализ литературных данных по изучению O- и N-замещенных арил- и гетарилкарбаматов в качестве пролекарств, из которых в процессе метаболизма образуются биологически активные фенолы и амины. Найдено, что карбаматы, полученные на основе 5-замещенных 8-хлор-7-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепинов, имеют высокую способность к ингибированию холинэстеразы. Выявлены количественные соотношения между молекулярной структурой и лабильностью метаболитического гидролиза карбаматов. Разработаны синтетические подходы к синтезу новых функционально замещенных ароматических и гетероциклических карбаматов, которые позволяют создавать банки замещенных в ароматическом ядре карбаматов, спиросоединений, 3,5-дизамещенных изоксазолов, изоксазолинов, изоксазолидинов, а также индолов, тиазолов, 1,2,3-тиа(селена)диазолов, 1,3,4-окса(тиа)диазолов, пиразолов, 1,2-оксазинов, 1,4-бензоксазинов, карбаматов с дигидрокумариновым, 2H-, 4H-хромен-2-оновым, хиноксалиновым, пиридиновым, бензимидазольным, бензоксазольным, азетидиновым и другими фрагментами на основе реакций замыкания цикла, циклоприсоединения, 1,4-присоединения по Михаэлю, что, в свою очередь, позволяет более эффективно осуществлять целенаправленный биоскрининг этих соединений.

Ключевые слова: арил- и гетарилкарбаматы, производные карбаматов, функционально замещенные карбаматы, пролекарства, реакции гетероциклизации, биологическая активность

SYNTHESIS OF FUNCTIONAL SUBSTITUTED CARBAMATES AS POTENTIAL PRODRUGS

Shustova E.A., Stepkina N.N., Kovalev V.B.

Astrakhan State University, Astrakhan, e-mail: org@asu.edu.ru

It is carried out the analysis of the literary data on studying O- and N-substituted aryl-and hetarylcarbamates as prodrugs of which during a metabolism biologically active phenols and amines are formed. It is found, that carbamates, prepared on the basis of 5-substituted *8*-chlor-7-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines have high ability to inhibition of cholinesterazes. Quantitative ratio between molecular structure and lability of metabolic hydrolysis of carbamates are revealed. Synthetic approaches to synthesis of new functionally substituted aromatic and heterocyclic carbamates which allow to create banks of substituted in aromatic nucleus carbamates, spirocompounds, 3,5-disubstituted isoxazoles, isoxazolines, isoxazolidines, and also indoles, thiazoles, 1,2,3-thia(selena)diazoles, 1,3,4-oxa(thia)diazoles, pyrazoles, 1,2-oxazines, 1,4-benzoxazines, carbamates with dihydrocoumarine, 2H-,4H-chromene-2-one, quinoxaline, pyridine, benzimidazole, benzoxazole, azetidine and other fragments are developed on the basis of ring closure reactions, cycloaddition reactions, Michael 1,4-addition reactions, that, in turn, allows to carry out purposeful bioscreening of these compouns more effectively.

Keywords: aryl- и hetarylcarbamates, carbamate derivatives, functional substituted carbamates, prodrugs, heterocyclization reactions, biological activity

O- и *N*-замещенные карбаматы интенсивно исследуются в качестве пролекарств [42–50], генерирующих в процессе метаболизма биологически активные фенолы и амины. С целью защиты исходных фенолов синтезированы эфиры карбаминовой кислоты на основе 5-замещенных 8-хлор-7-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепинов, относящиеся к классу допаминергических препаратов, и изучены в качестве пролекарств, образующие фенолы в результате первичного метаболизма при пероральном введении [44]. Найдено, что монозамещенные карбаматы являются нестабильными соединениями при pH 7,4 и 37°C, их период полураспада составил 4–40 мин. В то же время N,N-дизамещенные карбаматы оказались устойчивыми к гидролизу как в буферных растворах, так и в плазме. Они проявили высокую способность к ингибированию бутирилхолинэстеразы, но оказались менее мощными ингибиторами ацетилхолинэстеразы эритроцитов. *In vitro* N,N-дизамещенные карбаматы в присутствии микросом печени мыши и крысы превращались в заметных количествах в исходные фенолы. Метаболизм карбаматов, вероятно, происходит через стадию гидроксилирования при участии цитохрома P-450 с образованием N-гидроксиметильного производного, которое самопроизвольно распадается до N-монометилкарбамата. На основании проведенного исследования авторы данной работы сделали вывод, что изученные N,N-дизамещенные карбаматы являются потенциальными пролекарствами 7-гидрокси-3-бензазепинов.

Торберг с сотр. [49] синтезировали ряд защищенных фенолов и протестировали их в качестве допаминергических пролекарств, при этом карбаматные эфиры оказались наиболее подходящими для этих целей.

Карбаматная связь по сравнению со сложноэфирной связью является более устойчивой в плазме, что обуславливает высокую вероятность конъюгата достигать мишени [43, 44]. Камптотецин и комбретастатин были присоединены к аналогу пептидов, соматостатину, с использованием карбаматной связи между лекарством и линкером. Линкер, в свою очередь, содержал метил-аминометильный фрагмент, который присоединялся к карбаматному атому азота. В результате атаки вторичного амина по карбонильному атому углерода карбаматной группировки происходит образование пятичленной циклической мочевины и освобождение лекарства. Величина PK_a гидроксильной группы при этом оказывает существенное влияние на скорость освобождения лекарства из конъюгата. Конъюгат камптотецина проявил высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам нейробластомы линии IMR32.

Авторы статьи [43] приводят результаты изучения ингибирования роста клеток опухоли при использовании доксазолидиновых карбаматов в качестве пролекарств. Карбаматы синтезировались и применялись с целью селективного гидролиза их карбоксиэстеразами человека и высвобождения доксазолидина (Doxaz), формальдегидаоксазолидин доксорубицина, что приводит к кросс-связыванию ДНК и гибели опухолевых клеток.

Проведен анализ литературных данных по гидролизу карбаматов, применяемых в качестве лекарств, с целью выявления количественных соотношений между молекулярной структурой и лабильностью метаболитического гидролиза [50]. Установлено, что метаболитическая активность карбаматов уменьшается в следующем ряду: арил-OCO-алкил NHAlkyl >> –OCO-NHAlkyl ~ алкил-OCO-N(алкил)$_2$ ≥ алкил-OCO-N (эндоциклическая) ≥ арил-OCO-N (алкил) 2 ~ арил-OCO-N (эндоциклическая) ≥ алкил-OCO-NHAryl ~ алкил-OCO-алкилNHAcyl >> –OCO-NH_2 > циклические карбаматы. Найденная зависимость может быть полезной при разработке новых карбаматов в качестве лекарств и пролекарств.

Таким образом, синтез новых представителей замещенных ароматических и гетероциклических карбаматов и их производных и последующее изучение их биологической активности и метаболизма является важной и актуальной задачей современной органической и медицинской химии.

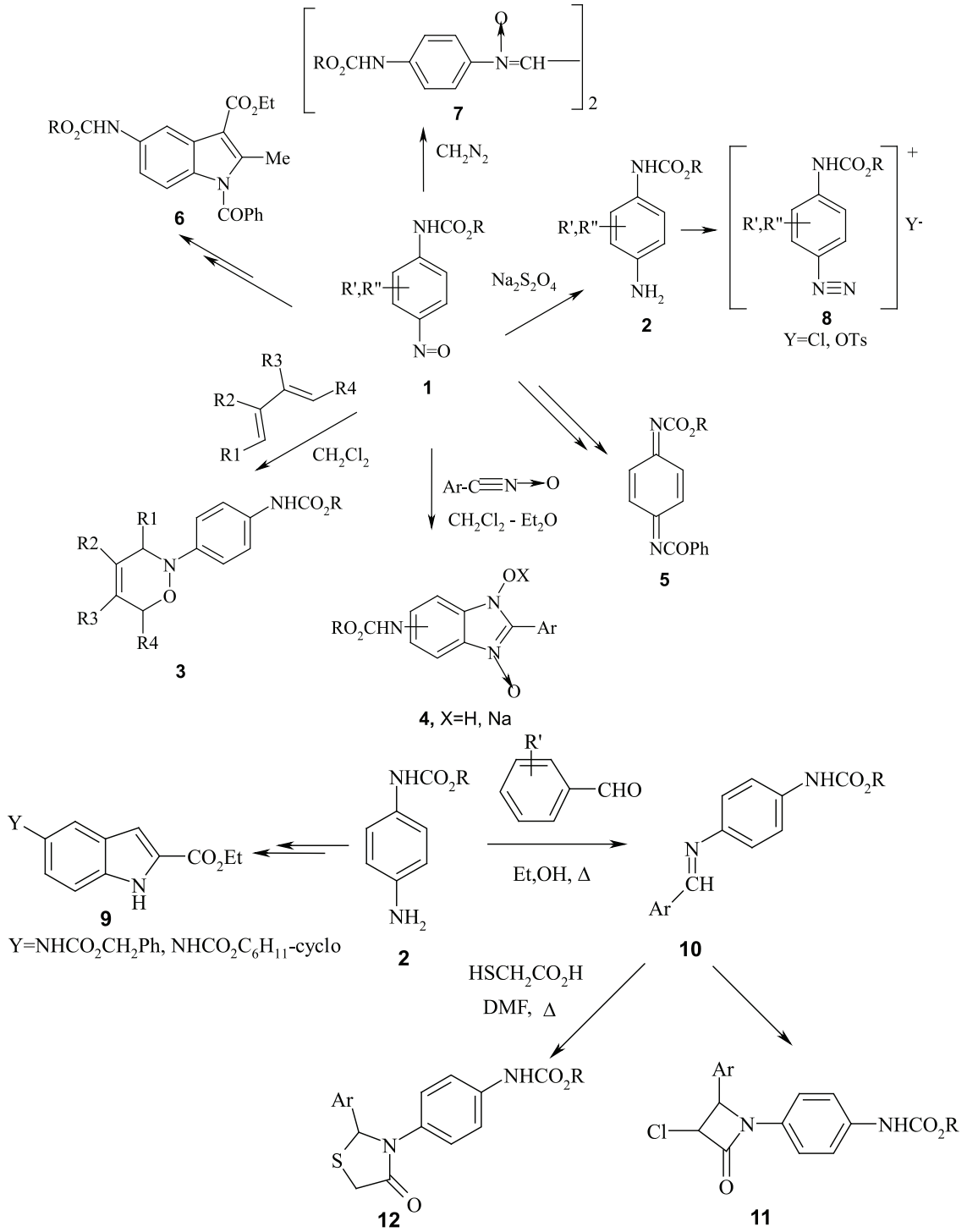
В настоящем миниобзоре обобщаются литературные данные по синтезу и дальнейшим химическим превращениям функционально замещенных *N*-арилкарбаматов, а также изучению их биологической активности.

Реакции электрофильного ароматического замещения в N-замещенных карбаматах и дальнейшая функционализация полученных соединений

Разработаны способы получения нитро-, нитрозо-, хлорметильных производных N-арилкарбаматов. Эти реакции, а также реакции конденсации алкил-N-арилкарбаматов с ароматическими альдегидами иллюстрируют аналогию в химическом поведении с фенолами и простыми эфирами фенолов [2]. В то же время в отличие от фенолов ароматические N-замещенные карбаматы реагируют с дихлоркарбеном в условиях реакции Раймера – Тимана в присутствии межфазного катализатора (триэтилбензиламмонийхлорида) не по бензольному кольцу, а по атому азота карбаматной группы с образованием соответствующих N-формильных производных [3], что объяснено таутомерным превращением карбаматной группы в данных условиях в имидолятную форму.

Найдено, что С-нитро-алкил-*N*-арилкарбаматы проявляют противомикробные свойства [4]. Нитрозопроизводные *N*-арилкарбаматов (**1**) были использованы для получения аминопроизводных *N*-арилкарбаматов (**2**), 1,2-оксазинов (**3**), производных бензимидазола (**4**, X=H, Na), *N*-алкоксикарбонилпроизводных *n*-бензохинондиимина (**5**) и индола (**6**), бис(N-*n*-метоксикарбоксамидофенилнитрона) (**7**) и других соединений с карбаматным фрагментом [2].

Показано, что 1,2-оксазины (**3**) и натриевые соли и гидрохлориды таутомерных 5(6)-алкоксикарбоксамидопроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксида (**4**), полученные на основе нитрозопроизводных *N*-арилкарбаматов, проявляют высокую противогрибковую активность в отношении ряда микроорганизмов [4, 5, 39], обладают противоишемическим действием [6, 7], а 1,2-оксазины с карбаматной функцией, а также триазены, полученные конденсацией изониазида с нитрозопроизводными карбаматов, проявляют значительную антимикобактериальную активность в отношении *M. lufu* и *M. tuberculosis* [8, 9].

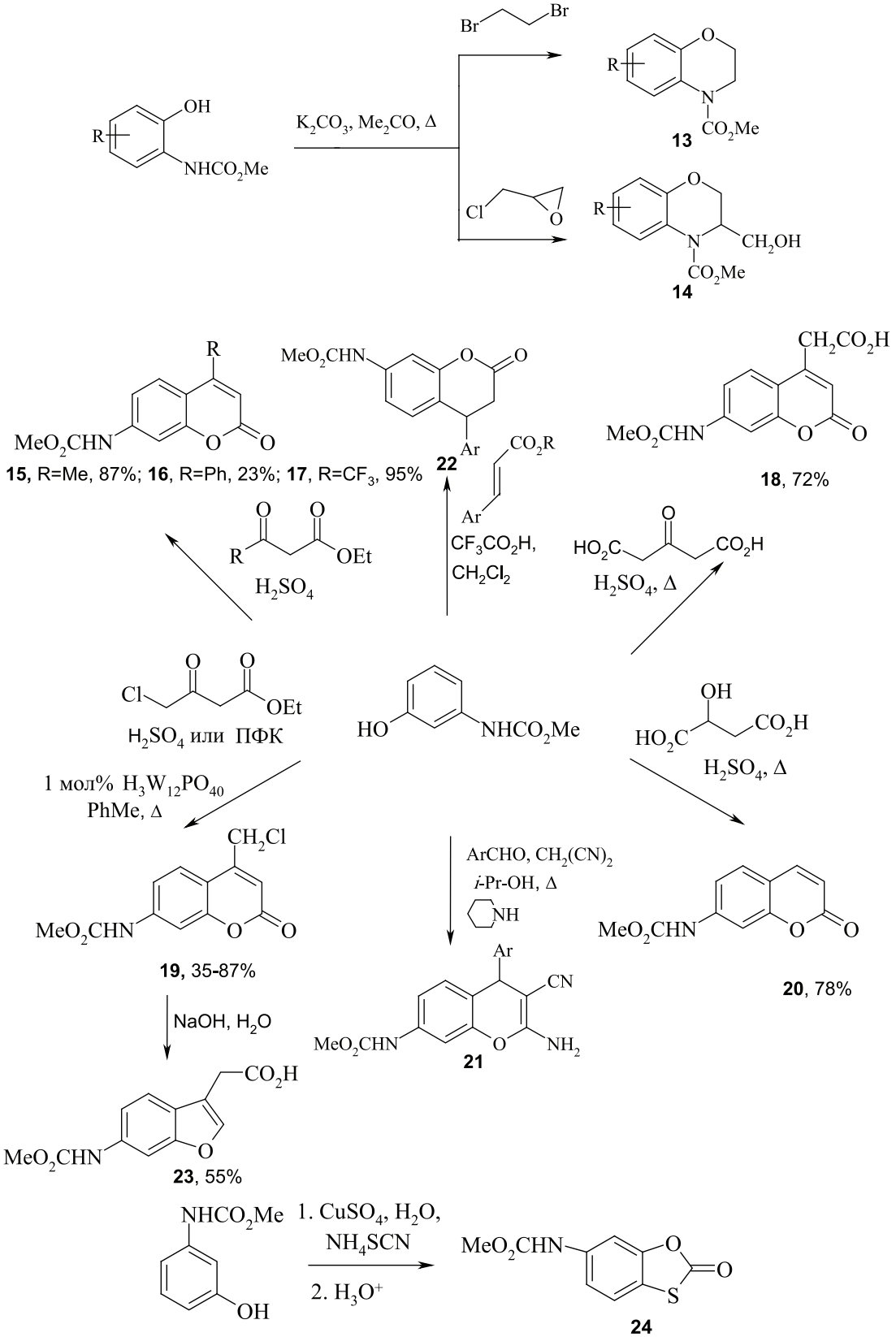


Аминопроизводные карбаматов (**2**) были превращены в тозилатные и хлоридные соли арилдиазония (**8**), 1,3-незамещенные производные индола (**9**) с карбаматной функцией при C^5, основания Шиффа (**10**), а также производные 4-оксоазетидина (**11**) и 1,3-тиазолидинона-4 (**12**) с фенилкарбаматным фрагментом [10].

Синтез гетероциклических соединений на основе гидроксизамещенных N-арилкарбаматов

На основе гидроксизамещенных карбаматов были получены производные 1,4-бензоксазина (**13, 14**) [11], метил-*N*-[3-(3-R-амино-2-гидроксипропокси)фенил]

карбаматы [12], производные 2*H*-хромена (**15-20**), 4*H*-хромена (**21**) [13, 14], дигидрокумарина (**22**) [38], бензофурана (**23**), а также производные бензо[*d*][1,3]оксатиол-2-она (**24**) и алкоксифенилкарбаматов. Среди *O*-алкиламинопроизводных карбаматов найдены вещества с гипо- и гипертензивной активностью [15].



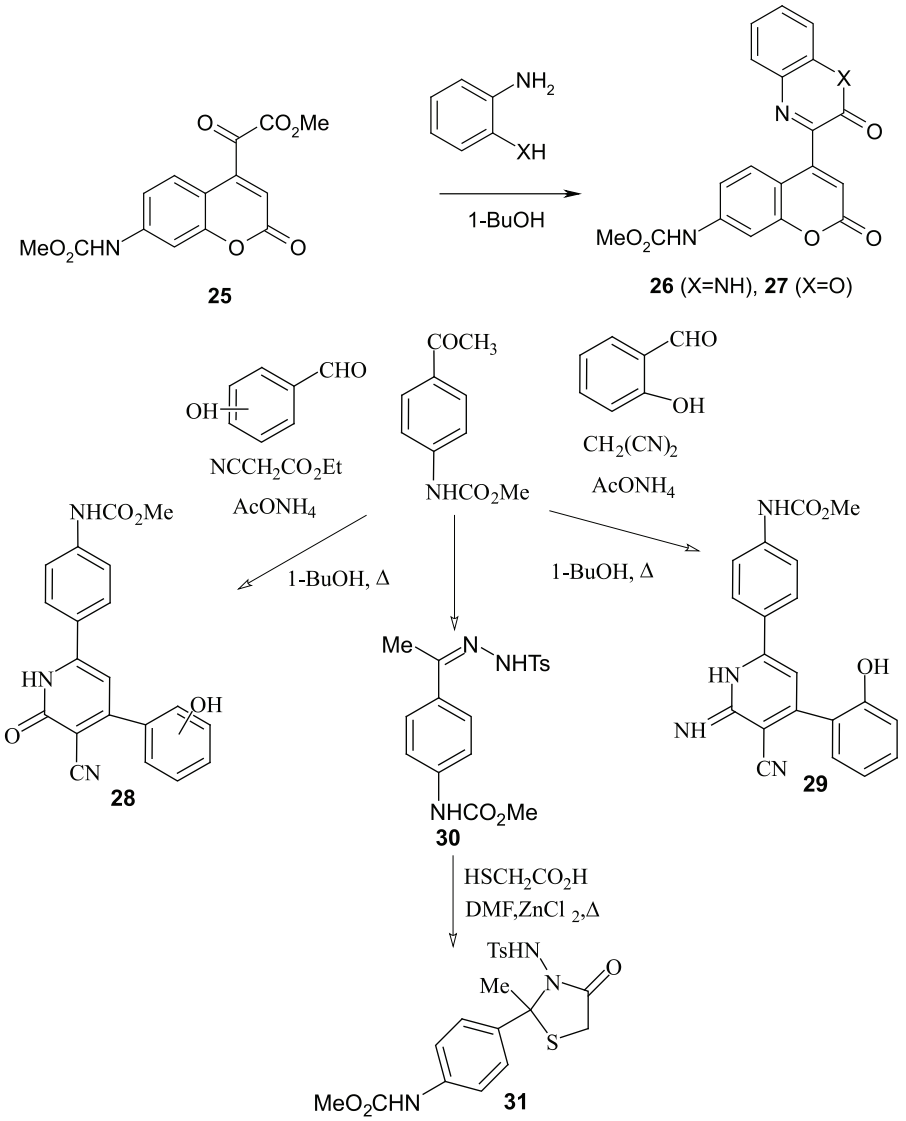
Атом хлора в производном **19** легко замещается на морфолиновый остаток в безводном диоксане при 20 °C в течение 24 ч с образованием метил *N*-[4-(морфолинометил)-2-оксо-2*H*-хромен-7-ил]карбамата. Окислением метильной группы соединения **15** диоксидом селена получен соответствующий альдегид. Нагреванием хромена **18** с метанолом в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты получен соответствующий сложный эфир, метиленовая группа которого была превращена в оксогруппу при окислении диоксидом селена с получением α-кетоэфира **25**.

и 2-оксо-2*H*-1,4-бензоксазиновым (**27**) фрагментами [16].

Ацильные производные N-арилкарбаматов в синтезе новых полифункциональных ароматических и гетероциклических соединений

Осуществлен синтез 1,2,3-тиа(селена)диазолов, тиазола, 1,3,4-тиа(окса)диазола с фенилкарбаматным фрагментом на основе метил-*N*-(4-ацетилфенил)карбамата [17].

Конденсацией метил-N-(4-ацетилфенил)карбамата с салициловым альдегидом и малононитрилом (или этилцианоацетатом) в присутствии ацетата аммония получены



Конденсацией соединения **25** с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом получены производные хромена с 3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалиновым (**26**) производные пиридина (**28, 29**), а реакцией тозилгидразона (**30**) с тиоуксусной кислотой получено производное 1,3-тиазолидона (**31**) [18].

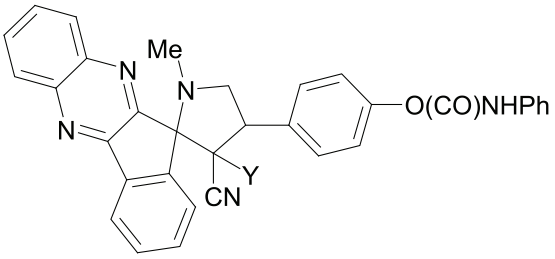
Халконы в синтезе новых спиро- и полигетероциклических соединений

Халконы находят широкое применение в синтезе разнообразных гетероциклических соединений. Закономерности синтеза халконов с карбаматной функцией, а также примеры синтеза на их основе новых гетероциклических соединений показаны в работе [19].

Индолиноновые халконы, полученные конденсацией метил (4(3)-ацетилфенил) карбаматов с изатином в этаноле в присутствии диэтиламина, использовались для получения спиросоединений с разнообразными гетероциклическими фрагментами, в частности пирролидиновым [20], *N*-метилпирролидиновым, изохинолиновым, изоксазольным, циклопропановым и пиррольным [21]. Найдено, что спиросоединения с карбаматной функцией проявляют антимикробную и противогрибковую активность в отношении ряда микроорганизмов [22].

Конденсация метил (2-ацетилфенил)карбамата с изатином в аналогичных условиях сопровождается гетероциклизацией с образованием метилового эфира 2,4′-диоксо-1,2,3′,4′-тетрагидро-1′*H*-спиро[индол-3,2′-хинолин]-1′-карбоновой кислоты (**48**) [23]. Кипячением в смеси толуол – абсолютный этанол метил{4(3)-[2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден) ацетил]фенил}карбаматов с этил 3-аминокротонатом получены соответствующие 3-пиррол-3′-илоксиндолы с карбаматной функцией. Показано, что более эффективным способом синтеза этих соединений является использование вместо енамина смеси этилацетоацетата и безводного ацетата аммония и проведение процесса в этаноле в присутствии 20 мол.% ионных жидкостей – хлорида 1-метил-3-бутилмимидазолия и тетрафторбората 1-метил-3-октилимидазолия [24].

С целью получения производного индено[1,2-*b*]хиноксалина, спиросочленного с пиррольным кольцом, изучена пятикомпонентная реакция 1,2,3-индантриона, *o*-фенилендиамина, *N*-метилглицина, малононитрила (или этилцианоацетата) и 4-формилпроизводного фенил *N*-фенилкарбамата в присутствии ионной жидкости в этаноле при кипячении. Установлено [25], что реакция протекает региоспецифично с образованием спиросоединений (**32, 33**).



32 (X=CN), **33** (X=CO_2Et)

Синтез новых гетарилкарбаматов за счет олефинового и ацетиленового фрагмента карбаматной группировки

Важным реакционным центром *N*-замещенных ароматических карбаматов является алкоксильная часть карбаматной группировки с алкенильным и алкинильным фрагментами, обеспечивающими возможность протекания реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. *One-pot* реакцией *N*-оксидов бензонитрила, генерированных из оксимов соответствующих альдегидов, с карбаматами с олефиновым и алкинильным фрагментами, получены 3,5-дизамещенные изоксазолины и изоксазолы [2], а циклоприсоединением к аллил-*N*-фенилкарбамату нитрилиминов, генерированных из фенилгидразонов аренкарбальдегидов, получены соответствующие 3,5-дизамещенных производные пиразолина [26]. Среди синтезированных соединений найдены вещества с высокой антимикробной и противогрибковой активностью [27, 28].

Циклоприсоединение арилдиазометанов, полученных из натриевых солей тозилгадразонов бензальдегида, 4-метокси-, 2,4-диметокси- и 4-нитро- бензальдегидов по терминальной тройной связи пропаргил-*N*-фенилкарбамата протекает региоселективно с образованием 3,5-дизамещенных пиразолов [29].

Изучены закономерности реакций [3 + 2]-циклорисоединения к аллил-*N*-фенилкарбамату нитронов, включая нитроны бенздиазепинового ряда [30], а также к пропаргил-*N*-фенилкарбамату азометинилида, генерированных из саркозина и аценафтехинона. Изучено катализируемое L-пролином 1,3-диполярное циклоприсоединение к метил *N*-4-[2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден) ацетил]фенил}карбамату некоторых азометинов [31].

N,N′-диалкоксикарбонилпроизводные бензохинондииминов в синтезе новых функционально замещенных арил- и гетарилкарбаматов

Химия *N,N′*-диалкоксикарбонилпроизводных бензохинондииминов в отличие от соответствующих ароил- и сульфонильных производных изучена в недостаточной степени. Учитывая перспективность использования *N*-алкоксикарбонилпроизводных бензохинондиимина в качестве полупродуктов в реакциях синтеза азагетероциклов, авторами работы [32] был разработан метод синтеза метоксикарбонилпроизводных *пара*- и *орто*-бензохинондиимина посредством окисления соответствующих аренкарбаматов тетраацетатом свинца в инертных органических растворителях.

Взаимодействие *N,N′*-диметоксикарбонил-*п*-бензохинондиимина с β-дикетонами, β-кетоэфирами, диэтилмалонатом, β-тозилзамещенными кетонами в диоксане в присутствии метоксида натрия приводит к получению аддуктов 1,4-присоединения по Михаэлю ароматической структуры [32]. Реакция *N,N′*-диметоксикарбонил-*п*-бензохинондиимина с алкилиденмалонатами в аналогичных условиях вместо ожидаемых аддуктов 1,4-присоединения по Михаэлю приводит к получению соответствующих замещенных в ядре *N,N′*-диметоксикарбонил-*п*-бензохинондииминов [33]. Закономерности индольных циклизаций аддуктов 1,4-присоединения по Михаэлю выявлены в работах [34, 35]. Поведение *N,N′*-диметоксикарбонил-*п*-бензохинондиимина в реакции Неницеску описано в работах [1, 35]. Разработаны способы модификации карбаматных производных индола, приводящие к получению в положении *3* 1,3,4-тиадиазольного, гидразоно-1,3-тиазольного и 1,2,3-селена(тиа)диазольного фрагментов [35].

Изучено поведение *N,N′*-диметоксикарбонил-*п*(*о*)-бензохинондииминов в реакции Дильса – Альдера. Установлено [36], что взаимодействие *N,N′*-диметоксикарбонил-*о*-бензохинондиимина в хлороформе *in situ* с циклопентадиеном-1,3, циклогексеном и стиролом при 20°С протекает как реакция Дильса-Альдера с обращенным электронным механизмом и приводит к получению соответствующих тетрагидрохинонксалиновых производных.

Описаны реакции *N,N′*-диметоксикарбонилбензохинондииминов с различными 1,3-диполярными соединениями, приводящие к получению производных индазола, 2*H*-бензимидазола и бицикло[4.1.0] гепт-3-ена [2].

Установлено, что взаимодействие *N,N′*-диметоксикарбонил-*п*-бензохинондиимина и 2-хлор-*N,N′*-диметоксикарбонил-*п*-бензохинондиимина с тиоуксусной кислотой в метиленхлориде при комнатной температуре протекает как реакция 1,4-присоединения по системе сопряженных связей N=C–C=C хинондиимина с образованием продуктов ароматической структуры, кипячение которых в этаноле в присутствии концентрированной соляной кислоты в течение 5 ч сопровождается гетероциклизацией и образованием метил-*N*-(4-R-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-6-ил)карбаматов [37, 40]. 1,3-Бензтиазол-2(3Н)-он получен кипячением диметил 2,2′-дисульфандиилбис(2,1-фенилен)дикарбамата с цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте [41], на основе которого были получены новые его функциональные производные.

Заключение

Приведенные в обзоре данные показывают современные достижения и основные направления изучения функционально замещенных ароматических и гетероциклических карбаматов в качестве потенциальных пролекарств с широким спектром фармакологической активности.

Список литературы

1. Борисов А.М., Каманина Н.Н., Великородов А.В. N,N′-диметоксикарбонил-п-бензохинондиимин в синтезе карбаматных производных индола по методу Неницеску // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43. – № 3. – С. 415–417.

2. Великородов А.В. N-Замещенные арил- и гетарилкарбаматы: методы синтеза, строение, реакционная способность и применение. – Астрахань: Изд-во Астраханского гос. ун-та, 2003. – 189 с.

3. Великородов А.В., Максимова Т.Н., Мочалин В.Б. Изучение реакции дихлоркарбена с ароматическими карбаматами // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 1992. – Т. 35. – № 11–12. – С. 133–135.

4. Великородов А.В., Сухенко Л.Т. Синтез и противомикробная активность С-нитро-алкил-N-арилкарбаматов // Хим.-фарм. журнал. – 2001. – Т. 35. – № 4. – С. 24–25.

5. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Дегтярев О.В., Титова О.Л. Синтез и противогрибковая активность некоторых азагетероциклов с карбаматной функцией // Хим.-фарм. журнал. – 2010. – Т. 44, № 10. – С. 15–18.

6. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Тюренков И.Н., Тимченко М.В. Синтез и изучение противоишемической активности натриевых солей таутомерных 5(6)-алкоксикарбониламинопроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксидов // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: сб. науч. тр. / под ред. А.П. Кривенько. – Саратов: Научная книга, 2004. – С. 73–75.

7. Великородов А.В., Тюренков И.Н., Тимченко М.В., Перфилова В.Н. Синтез и сердечно-сосудистая активность некоторых азагетероциклов с карбаматной функцией // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – Т. 40. – № 4. – С. 8–11.

8. Великородов А.В., Урляпова Н.Г., Даудова А.Д. Синтез и антимикобактериальная активность карбаматных производных 1,2-оксазина // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – Т. 40. – № 7. – С. 32–34.

9. Великородов А.В., Урляпова Н.Г., Даудова А.Д. Синтез и антимикобактериальная активность триазеновых производных N-арилкарбаматов // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – Т. 39. – № 3. – С. 16–17.

10. Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Суворова М.А. Некоторые химические превращения алкил (4-аминофенил)карбаматов // ЖОрХ. – 2013. – Т.49. – № 7. – С. 1020–1025.

11. Великородов А.В., Имашева Н.М. Синтез карбаматных производных 2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоксазина // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – № 3. – С. 375–378.

12. Великородов А.В. Синтез метил-N-[4-(3-R-амино-2-гидроксипропокси)фенил]карбаматов // ЖОрХ. – 2004. – Т.40. – № 2. – С. 215–217.

13. Великородов А.В., Имашева Н.М. Синтез карбаматных производных кумарина и хромена // ЖОрХ. – 2008. – Т.44. – № 9. – С. 1389–1392.

14. Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И. Синтез некоторых кислородсодержащих гетероциклов на основе метил 3-гидроксифенилкарбамата // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – № 9. – С. 1254–1256.

15. Великородов А.В., Тюренков И.Н., Тимченко М.В., Перфилова В.Н. Гипер- и гипотензивная активность О-алкиламинопроизводных N-арилкарбаматов // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – Т.39. – № 7. – С. 17–19.

16. Великородов А.В., Ионова В.А., Мелентьева Е.А., Степкина Н.Н., Старикова А.А. Синтез производных ароматических карбаматов с хромен-2-оновым фрагментом // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – № 8. – С. 1131–1135.

17. Великородов А.В., Ионова В.А., Мелентьева Е.А., Темирбулатова С.И., Титова О.Л. Тиосемикарбазон и семикарбазон метил N-(4-ацетилфенил)карбамата в синтезе азотистых гетероциклов с фенилкарбаматным фрагментом // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2013. – Т.56. – № 8. – С. 18–21.

18. Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Титова О.Л., Тихонов Д.А. Синтез на основе метил-N-(4-ацетилфенил)карбамата новых азагетероциклических соединений с фенилкарбаматным фрагментом // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2013. – Т. 56. – № 2. – С. 26–29.

19. Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Титова О.Л., Степкина Н.Н. Синтез и использование халконов для получения гетероциклических структур // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – № 11. – Р. 1631−1637.

20. Великородов А.В., Поддубный О.Ю., Кривошеев О.О., Титова О.Л. Трехкомпонентный синтез спиропроизводных с карбаматной функцией // ЖОрХ.- 2011. – Т.47. – № 3. – С. 409–411.

21. Великородов А.В., Поддубный О.Ю., Куанчалиева А.К., Кривошеев О.О. Синтез спиросоединений с карбаматной функцией // ЖОрХ. – 2010. – Т.46. – № 12. – С. 1816–1819.

22. Великородов А.В., А.В. Ионова А.В., Дегтярев О.В., Сухенко Л.Т. Синтез, антимикробная и противогрибковая активность спиросоединений с карбаматной функцией // Хим.-фарм. журнал. – 2012. – Т. 46. – № 12. – С. 19–23.

23. Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Ионова В.А. Удобный метод синтеза метилового эфира 2,4′-диоксо-1,2,3′,4′-тетрагидро-1′Н-спиро[индол-3,2′-хинолин]-1′-карбоновой кислоты // ХГС. – 2011. – № 5. – С. 780–781.

24. Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Ионова В.А. Синтез 3-пиррол-3′-илоксиндолов с карбаматной функцией // ЖОрХ. – 2011. – Т.47. – № 11. – С. 1679–1681.

25. Великородов А.В., Степкина Н.Н., Ионова В.А. Синтез новых спиросоединений на основе 11Н-индено[1,2-b] хиноксалин-2-она // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – № 5. – С. 693–697.

26. Великородов А.В. Взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата с фенилгидразонами аренкарбальдегидов в присутствии N-натрийбензолсульфонилхлорамида // ЖОрХ. – 2004. – Т.40. – № 10. – С. 1539–1541.

27. Великородов А.В., Сухенко Л.Т. Синтез и антимикробные свойства 3,5-дизамещенных изоксазолинов и изоксазолов, содержащих карбаматные группы // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – № 1. – С. 24–26.

28. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Дегтярев О.В., Титова О.Л. Синтез и противогрибковая активность некоторых азагетероциклов с карбаматной функцией // Хим.-фарм. журнал. – 2010. – Т.44. – № 10. – С. 15–18.

29. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Кривошеев О.О. Синтез 3,5-дизамещенных производных пиразола с карбаматной функцией // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45. – № 8. – С. 1217–1218.

30. Великородов А.В., Зубков Ф.И., Ковалев В.Б. Взаимодействие аллил-N-фенилкарбамата с N-оксидом 5-метил-4,5-дигидро-3Н-бензазепин-3-спироциклогексана // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – № 7. – С. 1115–1116.

31. Великородов А.В., Поддубный О.Ю., Ионова В.А., Титова О.Л. Катализируемое L-пролином 1,3-диполярное циклоприсоединение к метил N-4-[2-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)ацетил]фенил}карбамату некоторых азометинов // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – № 10. – С. 1566–1567.

32. Великородов А.В. Ароматические N-замещенные карбаматы и их производные как полупродукты в синтезе азагетероциклов. – автореф. дис. ... докт. хим. наук. – М., 2004. – 50 с.

33. Великородов А.В. Взаимодействие N,N′-диметоксикарбонил-п-бензохинондиимина с кислотой Мельдрума и ее аналогами // ЖОрХ. – 2004. – Т.40. – № 5. – С. 723–726.

34. Великородов А.В. Хиноны и хиноидные соединения в синтезе и модификации индолов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Химия синтетических индольных систем, под ред. В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2004. – Т. 3. – С. 60–85.

35. Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Титова О.Л. Синтез новых карбаматных производных индола и их модификация // ЖОрХ. – 2010. – Т.46. – № 7. – С. 1061–1066.

36. Великородов А.В., Бабайцев Д.Д., Мочалин В.Б. Некоторые реакции гетероциклизации N,N′-диметоксикарбонил-о-бензохинондиимина // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39. – № 8. – С. 1271–1272.

37. Великородов А.В., Куанчалиева А.К., Ионова В.А. Синтез 1,3-бензотиазол-2(3Н)-онов с карбаматной функцией при атоме С-6 // ХГС. – 2012. – № 11. – С. 1808–1812.

38. Имашева Н.М., Великородов А.В., Кривошеев О.О. Синтез карбаматных производных дигидрокумарина // ЖОрХ. – 2008. – Т.44. – № 11. – С. 1672–1674.

39. Пат. РФ № 2427574. Моногидрохлориды и натриевые соли таутомерных 5(6)-алкоксикарбониламинопроизводных 2-арил-1-гидроксибензимидазол-3-оксида с высокой противогрибковой активностью и способ их получения / А.В. Великородов, В.Б. Ковалев, О.В. Дегтярев. – Опубл. 27.01.2011. Бюл. № 24.

40. Пат. РФ № 2461552. Способ получения 2(3Н)-бензотиазолонов с карбаматной функцией при С6 / А.В. Великородов, А.К. Куанчалиева, В.А. Ионова. – Опубл. 20.09.2012. Бюл. № 26.

41. Пат. РФ № 2435765. Способ получения 2(3Н)-бенозтиазолона и некоторых производных на его основе / А.В. Великородов, А.К. Куанчалиева, В.А. Ионова. – Опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.

42. Burkhart D.J., Barthel B.L., Post G.C., Kalet B.T., Nafie J.W., Shoemaker R.K., Koch T.H. Design, Synthesis, and preliminary evaluation of doxazolidine carbamates as prodrugs activated by carboxylesterases // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – № 24. – P. 7002–7012.

43. Fuselier J.A., Sun L., Woltering S.N., Murphy W.A., Vasilevich N., Coy D.H. An adjustable release rate linking strategy for cytotoxin-peptide conjugates // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – № 13. – P. 799–803.

44. Hansen K.T., Faarup P., Bundgaard H. Carbamate ester prodrugs of dopaminergic compounds: Synthesis, stability, and bioconversion // J. Pharm. Sci. – 1991. – Vol. 80. – № 8. – P. 793–798.

45. Kumpulainen N. Novel prodrug structures for improved drug delivery. Doctoral Dissertation. Pharmaceutical Sciences – Kuopio: University Publications, 2007. – 129 p.

46. Ribeiro L., Silva N., Iley J., Rautio J., Järvinen T., Mota-Filipe H., Moreira R., Mendes E. Aminocarbonyloxymethyl ester prodrugs of flufenamic acid and diclofenac: suppressing the rearrangement pathway in aqueous media // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2007. – Vol. 340. – P. 32–40.

47. Shahrokh Z., Lee E., Olivero A.G., Matamoros R.A., Robarge K.D., Lee A., Weise K.G., Blackburn B.K., Powell M.F. Stability of Alkoxycarbonylamidine Prodrugs // Pharm. Res. – 1998. – Vol. 15. – № 3. – P. 434–441.

48. Simplício A.N., Clancy J.M., Gilmer J.F. Prodrugs for amines // Molecules. – 2008. – № 13. – P. 519–547.

49. Thorberg S.O., Berg S., Lundstrom J., Pettersson B., Wijkstrom A., Sanchez D., Lindberg P., Nilsson J.L. Carbamate ester derivatives as potential prodrugs of the presynaptic dopamine autoreceptor agonist (-)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-propylpiperidine // J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 30. – P. 2008–2012.

50. Vacondio F., Silva C., Mor M., Testa B. Qualitative structure-metabolism relationships in the hydrolysis of carbamates // Drug Metabolism Rev. – 2010. – Vol. 42. – № 4. – P. 551–589.