

К. В. Кулешов, К. Ю. Боровков, О. Г. Родин, В. П. Первалов

**СИНТЕЗ НОВЫХ 5-ПИПЕРИДИЛЗАМЕЩЕННЫХ
7-ГИДРОКСИ-3Н-1,2,3-ТРИАЗОЛО[4,5-*d*]ПИРИМИДИНОВ**

Синтезирован ряд производных 8-азапурин-6-онов, имеющих в положении 5 пиперидиновые заместители, исходя из эфиров пипекколиновых кислот, бензилазидов и цианацетамида.

Ключевые слова: 8-азапурин-6-он, бензилазиды, пиперидин, триазол, дофаминовые рецепторы.

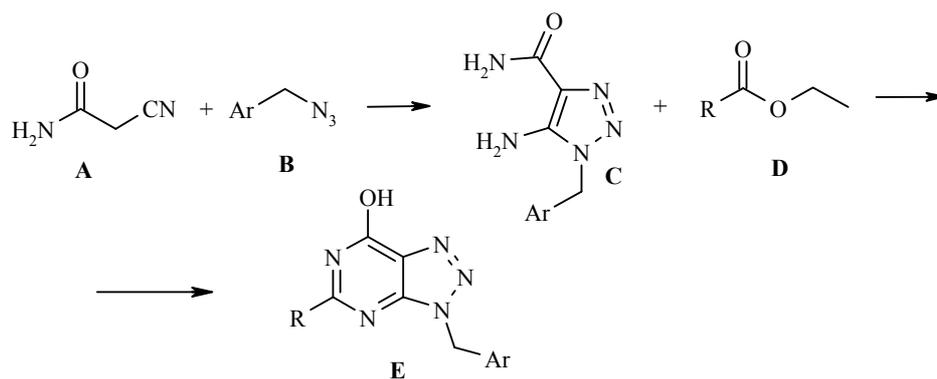
В последние двадцать лет было получено большое количество различных аналогов природных нуклеозидов. Многие из подобных соединений обладают определенной антивирусной, противораковой [1] и антигистаминной активностью [2]. Так, например, 9-(2,3-дигидрокси-пропил)аденин и 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин (ацикловир, Zovirax®) способны ингибировать репликацию ДНК и РНК вирусов и обладают селективной активностью против *Herpes Simplex I* и *II* соответственно [3, 4].

В литературе имеется множество примеров биологически активных соединений, в которых пиримидиновый фрагмент соединен связью С–С с пиперидиновым остатком [5–7]. Исходя из этого был предпринят синтез новых соединений, в которых пиримидиновый фрагмент азапуринового цикла соединен с пиперидиновыми остатками, а именно с остатками 3- и 4-пиперидинкарбоновых кислот.

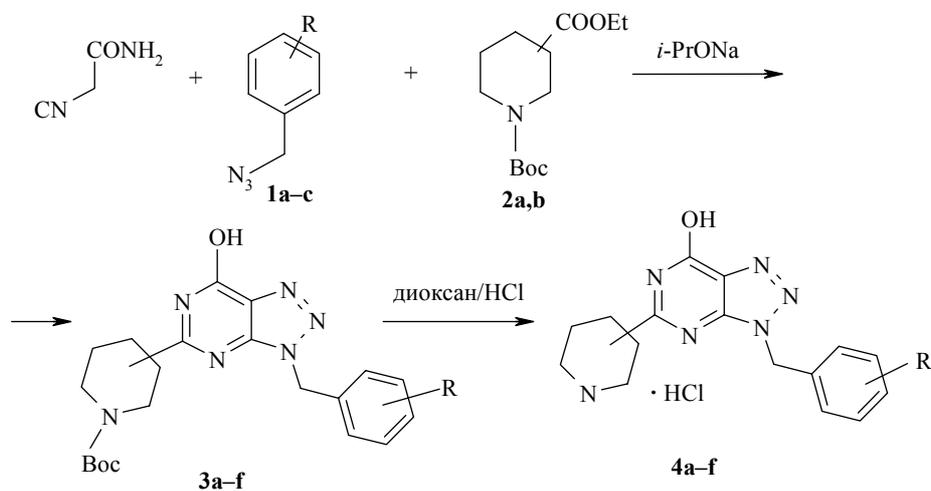
Пиперидиновый фрагмент придает основной характер полученным соединениям и наряду с пиримидиновым фрагментом способен принимать участие в образовании водородных связей между пуриновыми основаниями РНК и ДНК. Также подобные производные могут служить лигандами для дофаминовых рецепторов и, следовательно, могут быть использованы для лечения расстройств, связанных с дофаминовой системой, таких как шизофрения, болезнь Паркинсона, депрессия, побочных эффектов, вызванных лечением нейрореплетиками и т. д.

За основу был принят метод получения азапуринового цикла из 4-амино-3-бензил-5-карбоксамида, приведенный в работе [6] и основанный на построении пиримидинового фрагмента в результате трехкомпонентной реакции.

В ходе реакции между цианацетамидом **A** и бензилазидом **B** промежуточно образуется 4-амино-3-бензилтриазол-5-карбоксамид **C**, который далее взаимодействует с эфирной составляющей **D** и образует конденсированную азапуриновую систему **E**.



В качестве эфирной составляющей были использованы Вос-защищенные этиловые эфиры пиперидинкарбоновых кислот (этилпипекотат и этилизонипекотат) **2a,b**.



Исходные соединения		Продукты реакции
1	2	3, 4
a R = 2-Cl	a 4-CO ₂ Et b 3-CO ₂ Et	a R = 2-Cl, 4-пиперидил b R = 2-Cl, 3-пиперидил
b R = H	a 4-CO ₂ Et b 3-CO ₂ Et	c R = H, 4-пиперидил d R = H, 3-пиперидил
c R = 4-F	a 4-CO ₂ Et b 3-CO ₂ Et	e R = 4-F, 4-пиперидил f R = 4-F, 3-пиперидил

По данным работы [6], в качестве азидной составляющей целесообразно использовать бензилазиды. В силу стерических затруднений, вызываемых бензильными заместителями, исключается возможность протекания перегруппировки Димрота, как это происходит в случае обычных алкильных и арильных заместителей.

Аналитические данные синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Масс-спектр [M+1], m/z*
		С	Н	Н	
1	2	3	4	5	6
4a	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O·HCl	<u>50.90</u>	<u>4.72</u>	<u>22.21</u>	345
		50.41	4.76	22.04	
4b	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O·HCl	<u>55.88</u>	<u>5.40</u>	<u>24.39</u>	311
		55.41	5.52	24.23	
4c	C ₁₆ H ₁₇ FN ₆ O·HCl	<u>52.91</u>	<u>4.99</u>	<u>23.22</u>	329
		52.68	4.97	23.04	
4d	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O·HCl	<u>50.90</u>	<u>4.80</u>	<u>22.23</u>	345
		50.41	4.76	22.04	
4e	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O·HCl	<u>55.89</u>	<u>5.41</u>	<u>24.02</u>	311
		55.41	5.52	24.23	
4f	C ₁₆ H ₁₇ FN ₆ O·HCl	<u>52.25</u>	<u>5.10</u>	<u>23.20</u>	329
		52.68	4.97	23.04	
5a	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₂ S	<u>56.81</u>	<u>4.41</u>	<u>17.79</u>	470
		56.35	4.51	17.92	
5b	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	<u>62.53</u>	<u>5.10</u>	<u>18.35</u>	463.9
		62.27	5.01	18.15	
5c	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	<u>58.42</u>	<u>5.01</u>	<u>20.53</u>	413.8
		58.18	5.13	20.35	
5d	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂	<u>63.10</u>	<u>5.79</u>	<u>22.39</u>	379.5
		63.48	5.86	22.21	
5e	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₆ O ₂ S	<u>59.51</u>	<u>4.89</u>	<u>20.19</u>	421.3
		59.98	4.79	19.99	
5f	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂	<u>58.51</u>	<u>4.00</u>	<u>17.75</u>	469.3
		58.97	4.09	17.94	
5g	C ₂₁ H ₂₃ FN ₆ O ₂	<u>61.05</u>	<u>5.75</u>	<u>20.68</u>	411.3
		61.45	5.65	20.47	
5h	C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O ₂ S	<u>58.10</u>	<u>4.77</u>	<u>18.40</u>	453.6
		58.39	4.68	18.57	
6a	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	<u>59.51</u>	<u>5.31</u>	<u>19.50</u>	428
		59.08	5.43	19.69	
6b	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O ₂ S	<u>55.89</u>	<u>4.10</u>	<u>18.32</u>	456
		55.44	4.21	18.47	
6c	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	<u>61.74</u>	<u>4.62</u>	<u>18.58</u>	450
		61.54	4.72	18.72	
6d	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₂	<u>67.30</u>	<u>5.59</u>	<u>19.79</u>	429.7
		67.27	5.65	19.61	
6e	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂	<u>63.90</u>	<u>5.80</u>	<u>22.04</u>	379.5
		63.48	5.86	22.21	
6f	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₂	<u>66.85</u>	<u>5.45</u>	<u>20.42</u>	415.3
		66.65	5.35	20.28	
6g	C ₂₂ H ₂₇ FN ₆ O ₂	<u>61.75</u>	<u>6.47</u>	<u>19.88</u>	427.5
		61.96	6.38	19.70	
6h	C ₂₀ H ₂₁ FN ₆ O ₂	<u>60.10</u>	<u>5.22</u>	<u>21.00</u>	397.6
		60.60	5.34	21.20	
6i	C ₂₃ H ₂₁ FN ₆ O ₂	<u>63.44</u>	<u>4.81</u>	<u>19.61</u>	433.6
		63.88	4.89	19.43	
7a	C ₂₂ H ₂₀ ClFN ₆ O ₃ S	<u>52.91</u>	<u>3.94</u>	<u>16.60</u>	504
		52.54	4.01	16.71	

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6
7b	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₃	<u>50.54</u>	<u>3.80</u>	<u>16.37</u>	520.3
		50.87	3.88	16.18	
7c	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₃ S	<u>48.72</u>	<u>4.40</u>	<u>19.70</u>	424
		48.28	4.53	19.87	
7d	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	<u>59.00</u>	<u>5.28</u>	<u>18.27</u>	465.6
		59.47	5.21	18.09	
7e	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	<u>58.24</u>	<u>4.80</u>	<u>18.93</u>	451.6
		58.65	4.92	18.65	
7f	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	<u>52.94</u>	<u>5.10</u>	<u>21.42</u>	389.6
		52.57	5.19	21.63	
7g	C ₂₄ H ₂₃ FN ₆ O ₅ S	<u>54.54</u>	<u>4.49</u>	<u>15.78</u>	527.7
		54.75	4.40	15.96	
7h	C ₂₂ H ₂₀ ClFN ₆ O ₃ S	<u>52.11</u>	<u>4.10</u>	<u>16.50</u>	504
		52.54	4.01	16.71	
8a	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₃ S	<u>50.43</u>	<u>3.80</u>	<u>16.00</u>	520.5
		50.87	3.88	16.18	
8b	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₃ S	<u>55.91</u>	<u>4.45</u>	<u>17.50</u>	486.1
		55.49	4.36	17.33	
8c	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₃ S	<u>55.74</u>	<u>4.56</u>	<u>16.70</u>	500.1
		55.36	4.65	16.84	
8d	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	<u>59.10</u>	<u>5.30</u>	<u>18.29</u>	465.6
		59.47	5.21	18.09	
8e	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S	<u>54.90</u>	<u>4.30</u>	<u>17.21</u>	485.9
		54.49	4.36	17.33	
8f	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	<u>58.20</u>	<u>5.05</u>	<u>18.85</u>	451.6
		58.65	4.92	18.65	
8g	C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O ₃ S	<u>57.73</u>	<u>4.71</u>	<u>17.30</u>	483.5
		57.25	4.80	17.42	
8h	C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O ₃ S	<u>57.61</u>	<u>4.69</u>	<u>17.21</u>	483.6
		57.25	4.80	17.42	
8i	C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O ₄ S	<u>55.00</u>	<u>4.58</u>	<u>16.70</u>	499.6
		55.41	4.65	16.86	
9a	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₂	<u>58.43</u>	<u>6.10</u>	<u>20.71</u>	471
		58.78	6.01	20.86	
9b	C ₂₁ H ₂₄ ClN ₇ O ₃	<u>55.53</u>	<u>5.20</u>	<u>21.60</u>	458.9
		55.08	5.28	21.41	
9c	C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O ₃	<u>59.13</u>	<u>6.03</u>	<u>23.30</u>	424.5
		59.56	5.95	23.15	
9d	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂	<u>63.90</u>	<u>6.60</u>	<u>22.32</u>	436.6
		63.43	6.71	22.51	
10a	C ₂₂ H ₂₁ ClFN ₇ O ₂	<u>57.53</u>	<u>4.32</u>	<u>20.51</u>	483
		57.32	4.39	20.35	
10b	C ₂₄ H ₂₁ ClF ₃ N ₇ O ₂	<u>54.66</u>	<u>4.11</u>	<u>18.21</u>	532.9
		54.19	3.98	18.43	
10c	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₂	<u>58.50</u>	<u>6.10</u>	<u>20.71</u>	471
		58.78	6.01	20.86	
10d	C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₂	<u>58.40</u>	<u>4.40</u>	<u>19.90</u>	498.6
		57.95	4.46	19.71	
10e	C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₂	<u>65.50</u>	<u>5.52</u>	<u>22.30</u>	444.6
		65.00	5.68	22.11	
10f	C ₂₆ H ₂₈ FN ₇ O ₂	<u>63.31</u>	<u>5.85</u>	<u>20.20</u>	490.7
		63.79	5.77	20.03	
10g	C ₂₅ H ₂₆ FN ₇ O ₂	<u>63.66</u>	<u>5.40</u>	<u>20.71</u>	476.6
		63.15	5.51	20.62	

* $I_{\text{отн}}$ = 100%.

Спектры ЯМР ^1H соединений 4–10

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)						
	CH_2 пиперидил	CH_2N пиперидил и/или CHN пиперидил	CH пиперидил	CH_2Ar	Ar	NH , OH	Другие сигналы
1	2	3	4	5	6	7	8
4a	1.4 (2H, м), 2.2 (2H, м)	2.9 (2H, м), 3.4 (2H, м)	3.2 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.6 (4H, м)	9.2 (1H, уш. с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	
4b	1.9 (2H, м), 2.1 (2H, м)	3.2 (1H, м), 3.4 (1H, м)	3.3 (1H, м)	5.8 (2H, с)	7.2 (5H, м)	9.1 (1H, уш. с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	
4c	1.6 (2H, м), 2.1 (2H, м)	3.0 (2H, м), 3.5 (2H, м)	3.2 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.1 (2H, м), 7.5 (2H, м)	9.2 (1H, уш. с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	
4d	2.0 (4H, м)	2.8 (2H, м), 3.2 (2H, м)	2.9 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.6 (4H, м)	9.2 (1H, уш. с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	
4e	2.0 (4H, м)	2.9 (2H, м), 3.4 (2H, м)	3.0 (1H, м)	5.8 (2H, с)	7.2 (5H, м)	9.2 (1H, уш. с, NH), 12.9 (1H, уш. с, OH)	
4f	2.0 (4H, м)	2.9 (2H, м), 3.2 (2H, м)	3.0 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.2 (2H, м), 7.5 (2H, м)	10.0 (1H, уш. с, NH), 12.9 (1H, уш. с, OH)	
5a	1.9 (4H, м)	2.6 (2H, м), 4.2 (1H, м), 4.4 (1H, м)	3.0 (1H, м)	4.0 (2H, м, CH_2 -тиофен), 5.8 (2H, с)	6.9 (2H, м, тиофен), 7.4 (4H, м), 7.5 (1H, д, $J = 8.5$)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
5b	1.1–2.0 (4H, м)	2.7 (2H, м), 4.0 (1H, м), 4.2 (1H, м), 4.3 (1H, м), 4.5 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.9 (2H, с)	7.0–7.4 (8H, м), 7.5 (1H, д, $J = 8.5$)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
5c	1.7–2.1 (4H, м)	2.6 (2H, м), 4.1 (1H, м), 4.2 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.8 (2H, с)	7.2 (3H, м), 7.5 (1H, д, $J = 8.5$)	12.5 (1H, уш. с, OH)	0.7 (4H, м, CH_2CH_2 , c -Pr), 1.5 (1H, м, c -Pr)

5d	1.9 (2H, м), 2.2 (2H, м)	2.9 (2H, м), 4.1 (1H, м), 4.5 (1H, м)	3.5 (1H, м)	5.7 (2H, с)	7.2 (5H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	0.9 (4H, м, CH ₂ CH ₂ , <i>c</i> -Pr), 1.5 (1H, м, <i>c</i> -Pr)
5e	1.7–2.1 (4H, м)	2.9 (1H, м), 3.5 (1H, м), 4.0 (1H, м), 4.5 (1H, м)	3.1 (2H, м)	5.7 (2H, с)	7.0 (1H, д. д, <i>J</i> = 3.6, <i>J</i> = 1.8), 7.4 (6H, м), 7.7 (1H, д, <i>J</i> = 1.8)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
5f	1.4–2.1 (4H, м)	3.1 (1H, м), 3.4 (1H, м), 3.6 (1H, м), 4.5 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.1 (3H, м), 7.5 (4H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
5g	1.2–2.1 (10H, м, алиф.)*	2.9 (2H, м), 3.4 (1H, м), 3.7 (1H, м), 4.2 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.0 (2H, м), 7.3 (2H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
5h	1.5–1.9 (4H, м)	2.6 (2H, м), 4.0–4.5 (2H, м)	3.0 (1H, м)	4.0 (2H, м, CH ₂ тиофена), 5.5 (2H, с)	6.9 (2H, м), 7.2 (2H, м), 7.4 (1H, д, <i>J</i> = 1.8), 7.5 (2H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
6a	1.5–2.1 (10H, м, алиф.)*	2.6 (1H, м), 3.5 (1H, м), 3.7 (1H, м), 4.4 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.3 (3H, м), 7.5 (1H, д, <i>J</i> = 8.5)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
6b	2.0 (2H, м)	3.0 (3H, м), 4.2 (2H, м)		5.8 (2H, с)	7.1 (1H, д. д, <i>J</i> = 3.6, <i>J</i> = 1.8), 7.3 (4H, м), 7.5 (1H, д, <i>J</i> = 3.6), 7.7 (1H, д, <i>J</i> = 1.8)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
6c	1.6 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.9 (3H, м), 4.2 (2H, м)		5.9 (2H, с)	7.4 (9H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
6d	1.5 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.9 (1H, м), 4.0 (1H, м), 4.4 (1H, м)	2.4 (1H, м)	3.7 (2H, с) 5.6 (2H, с)	7.3 (10H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
6e	2.0 (4H, м)	2.4 (1H, м), 4.2 (2H, м)	3.1 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.2 (5H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	0.9 (4H, м, CH ₂ CH ₂ , <i>c</i> -Pr), 1.7 (1H, м, <i>c</i> -Pr)
6f	1.4 (2H, м), 1.9 (2H, м)	3.0 (3H, м), 4.0 (2H, м)		5.6 (2H, с)	7.4 (10H, м)	12.3 (1H, уш. с, OH)	
6g	0.9 (6H, м, алиф.), 1.2–2.0 (13H, м, алиф.)** мало протонов!	2.7 (2H, м), 4.1 (1H, м), 4.4 (1H, м)	2.9 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.1 (2H, м) 7.4 (2H, м)	12.3 (1H, уш. с, OH)	
6h	1.5–2.0 (5H, м)***	2.6 (2H, м), 3.4 (1H, м), 4.4 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.5 (2H, с)	7.0 (2H, м) 7.4 (2H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	0.9 (4H, м, CH ₂ CH ₂ , <i>c</i> -Pr)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
6i	1.6 (2H, м), 2.0 (2H, м)	3.0 (3H, м), 4.0 (2H, уш. с)		5.5 (2H, с)	7.2 (2H, м) 7.5 (7H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
7a	1.4 (2H, м), 1.6–2.0 (2H, м)	2.55 (1H, м), 2.8 (1H, м), 3.6 (1H, м), 3.9 (1H, м)	2.85 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.3–7.55 (6H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
7b	1.5 (1H, м), 1.8 (1H, м), 2.0 (1H, м)	2.4 (1H, м), 3.0 (1H, м), 3.6 (1H, м), 3.8 (1H, м)	2.6 (1H, м)	5.8 (2H, с)	7.4 (3H, м), 7.5 (1H, д, $J = 8.5$), 7.7–7.85 (4H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
7c	1.5 (1H, м), 1.9 (1H, м), 2.0 (1H, м), 2.9 (1H, м)	3.0 (2H, м) ^{*4} , 3.5 (1H, м), 3.9 (1H, м)		5.8 (2H, с)	7.4 (3H, м), 7.5 (1H, д, $J = 8.5$)	12.5 (1H, уш. с, OH)	3.0 (CH ₃) ^{*4}
7d	1.1–2.0 (4H, м)	3.0 (2H, м), 3.5 (1H, 3.7 м), 3.7 (1H, м)	2.7 (1H, м)	4.4 (2H, с), 5.6 (2H, с)	7.2 (10H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
7e	1.5 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.3 (1H, м), 2.5 (1H, м), 3.6 (1H, м), 3.9 (1H, м)	2.9 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.4 (5H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
7f	1.5–2.0 (4H, м)	3.0 (2H, м), 3.6 (1H, м), 3.7 (1H, м)	2.7 (1H, м)	5.7 (2H, с)	7.2 (5H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	2.9 (3H, с, CH ₃)
7g	1.5 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.1 (2H, м), 3.5 (1H, м), 3.9 (1H, м)	3.0 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.1 (2H, м), 7.2 (3H, м), 7.4 (2H, м)	12.5 (1H, уш. с)	4.2 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O)
7h	1.5 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.6 (2H, м), 3.6 (1H, м), 3.9 (1H, м)	2.9 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.1 (2H, м), 7.45 (2H, м), 7.8 (4H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
8a	1.6 (2H, м), 2.0 (2H, м)	2.5 (2H, м), 3.6 (2H, м)	2.6 (1H, м)	5.6 (2H, с)	7.4 (3H, м), 7.5 (1H, д, $J = 8.5$), 7.75 (4H, м)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
8b	1.7 (2H, м), 2.0 (2H, м)	2.4 (2H, м), 3.8 (2H, м)	2.6 (1H, м)	5.7 (2H, с)	7.3 (3H, м), 7.6 (1H, т, $J = 8.5$), 7.7 (1H, т, $J = 8.5$), 7.8 (1H, д, $J = 8.5$)	12.4 (1H, уш. с, OH)	

8c	1.8 (2H, m), 1.9 (2H, m)	3.8 (2H, m), 2.4 (2H, m)* ⁴	2.7 (1H, m)	5.8 (2H, c)	7.45 (6H, m), 7.7 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)	12.5 (1H, уш. с, OH)	2.4 (3H, CH ₃)* ⁴
8d	1.7 (2H, m), 2.0 (2H, m)	3.5 (2H, m), 2.6 (2H, m)		5.5 (2H, c)	7.45 (10H, m)	12.5 (1H, уш. с, OH)	2.7 (3H, CH ₃)
8e	1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m)	2.45 (2H, m), 3.8 (2H, m)	2.75 (1H, m)	5.6 (2H, c)	7.3 (5H, m), 7.7 (4H, m)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
8f	1.8 (2H, m), 1.9 (2H, m)	2.4 (2H, m), 3.8 (2H, m)	2.9 (1H, m)	5.5 (2H, c)	7.2 (5H, m), 7.6 (3H, m), 7.9 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
8g	1.7 (2H, m), 1.9 (2H, m)	2.9 (3H, m), 3.56 (3H, m)		4.45 (2H, c), 5.55 (2H, c)	7.0 (7H, m), 7.5 (7H, m)	12.5 (1H, уш. с, OH)	
8h	1.7 (2H, m), 1.9 (2H, m)	2.4 (2H, m), 3.6 (2H, m)	2.55 (1H, m)	5.6 (2H, c)	7.1 (2H, m), 7.5 (4H, m), 7.55 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)	12.5 (1H, уш. с, OH)	2.5 (3H, CH ₃)* ⁴
8i	1.6 (2H, m), 1.9 (2H, m)	2.4 (2H, m), 3.6 (2H, m)	2.55 (1H, m)	5.5 (2H, c)	7.2 (4H, m), 7.4 (2H, m), 7.6 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)	12.4 (1H, уш. с, OH)	3.7 (3H, c, OCH ₃)
9a	1.0–2.0 (14H, m)* ⁵	2.65 (1H, m), 3.4 (1H, m) 3.9 (1H, m), 4.0 (1H, m)	3.0 (1H, m)	5.7 (2H, c)	6.0 (1H, d, <i>J</i> = 5.5), 7.4 (3H, m), 7.5 (1H, d, <i>J</i> = 8.5)	12.4 (1H, уш. с, OH)	2.6 (1H, m, c-Hex)
9b ^{*6}	1.5 (1H, m), 1.9 (2H, m) 2.0 (1H, m)	3.9 (1H, m)		5.8 (2H, c)	7.4 (3H, m) 7.5 (1H, d, <i>J</i> = 8.5)	12.5 (1H, уш. с, OH)	2.9 (2H, m), 3.0 (5H, m), 3.5 (5H, m)
9c ^{*7}	1.4–1.9 (4H, m)	3.7 (1H, m)		5.5 (2H, c)	7.45 (5H, m)	11.5 (1H, уш. с, OH)	2.9 (2H, m), 3.0 (5H, m), 3.5 (5H, m)
9d	1.1–2.0 (14H, m)* ⁵	2.6 (2H, m), 4.0 (1H, m), 4.1 (1H, m)	2.55 (1H, m)	5.6 (2H, c)	6.0 (1H, d, <i>J</i> = 5.5), 7.45 (5H, m)	11.5 (1H, уш. с, OH)	2.9 (1H, m, c-Hex)
10a	1.5 (2H, m), 1.9 (2H, m)	2.9 (3H, m), 4.1 (2H, m)		5.8 (2H, c)	7.0 (2H, m), 7.5 (6H, m)	8.5 (1H, c, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
10b	1.7 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.9 (3H, м), 4.1 (2H, м)		5.9 (2H, с)	7.35 (4H, м), 7.1 (2H, м), 7.5 (2H, м)	8.0 (1H, с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	
10c	1.5 (8H, м)* ⁵	2.6 (2H, м), 4.0 (2H, м)	3.45 (1H, м)	5.6 (2H, с)	6.0 (1H, д, $J = 5.5$), 7.45 (3H, м), 7.55 (1H, д, $J = 8.5$)	11.5 (1H, уш. с, OH)	1.1 (6H, м, <i>c</i> -Hex)
10d	1.8 (2H, м), 1.9 (2H, м)	3.0 (3H, м), 4.1 (2H, м)		5.6 (2H, с)	7.2 (5H, м), 7.5 (2H, д, $J = 8.5$), 7.7 (2H, д, $J = 8.5$)	8.9 (1H, с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	
10e	1.7 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.9 (3H, м), 4.1 (2H, м)		5.6 (2H, с)	6.7 (1H, д, $J = 8.5$), 7.05 (1H, т, $J = 8.5$), 7.2 (8H, м)	8.2 (1H, с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	2.1 (3H, с, CH ₃)
10f	1.7 (2H, м), 1.9 (2H, м)	2.9 (4H, м)* ⁸ , 4.1 (2H, м)		5.6 (2H, с)	7.2 (1H, м), 7.38 (2H, д, $J = 8.5$), 7.45 (2H, м)	8.2 (1H, с, NH), 12.5 (1H, уш. с, OH)	1.1 (6H, д, $J = 8.5$, 2CH ₃)
10g	1.9 (2H, м), 2.0 (2H, м)	2.9 (3H, м), 4.1 (2H, м)		5.6 (2H, с)	7.2 (6H, м), 7.5 (2H, м)	8.0 (1H, с, NH), 12.3 (1H, уш. с, OH)	1.0 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₂ CH ₃), 2.6 (2H, к, $J = 7.5$, CH ₂ CH ₃)

* 2CH₂ пиперидина + 6H *c*-Bu.

** 2CH₂ пиперидина + протоны диэтилпентила.

*** 2CH₂ пиперидина + 1H *c*-Pr.

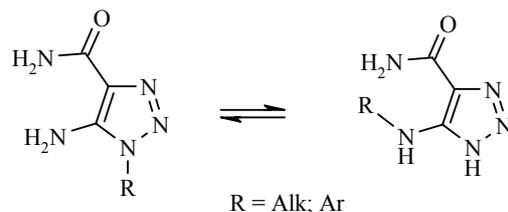
*⁴ Сигналы перекрываются.

*⁵ 2CH₂ пиперидина + 10H *c*-Hex.

*⁶ Сигналы протонов CH₂, CH и CH₂N пиперидина перекрываются с сигналами протонов морфолина.

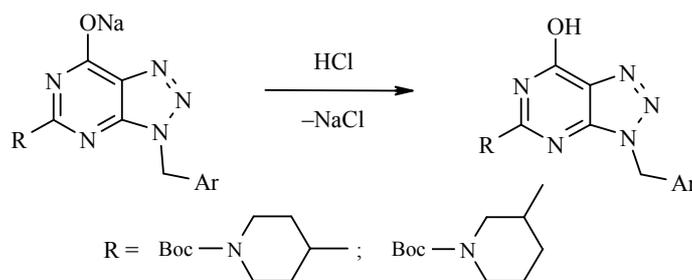
*⁷ Сигналы протонов CH и CH₂N пиперидина перекрываются с сигналами протонов морфолина.

*⁸ Сигналы протонов CH и CH₂N пиперидина и CH(CH₃)₂.



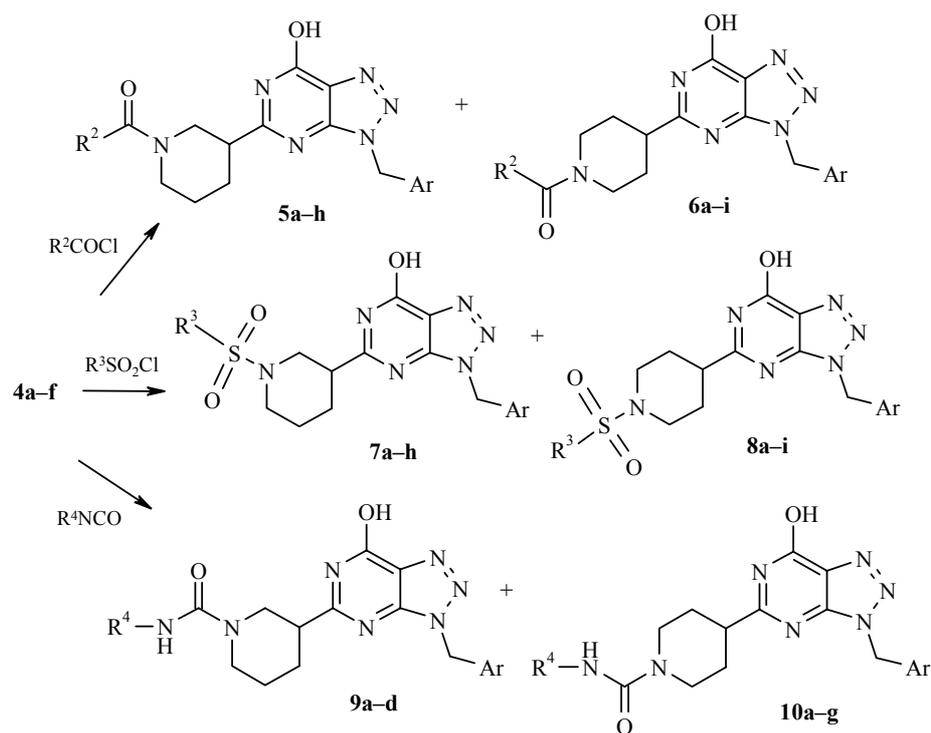
Исходные бензилазиды **1a–c** были получены по реакции соответствующих бензилхлоридов с азидом натрия и использовались в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. Было найдено, что наиболее высокие выходы бензилазидов достигаются в результате протекания реакции между компонентами в течение 4–5 ч в смеси ацетон–ацетонитрил. Для получения бензилазидов возможно также использование и других полярных растворителей, таких как ДМФА и ДМСО, однако, в этом случае выходы бензилазидов значительно снижаются.

При выделении N-Вос-производных **3a–f** из реакционной смеси подкислением соляной кислотой следует учитывать, что слишком сильное подкисление приводит к удалению защитной группы и потере целевого вещества:



Удаление Вос-защиты мы проводили в диоксане, насыщенном хлороводородом (кипячение до 2 ч), так как использование другой известной методики (в трифторуксусной кислоте) не привело к желаемому результату [8].

Полученные гидрохлориды аминов **4a–f** представляют собой, как правило, соединения с высокой температурой плавления, плохо растворимые в органических растворителях и ограниченно в горячей воде. Эти свойства гидрохлоридов вызывают определенные трудности при ацилировании аминов. Для получения амидов и сульфамидов первоначально использовалась гетерофазная система, хлористый метилен–ацилирующий агент–вода–поташ–гидрохлорид амина. Однако в данных условиях продукты реакции – амиды и сульфамиды – были загрязнены непрореагировавшим амином. Поэтому вместо поташа в качестве основания наиболее целесообразно использовать сильное органическое основание, такое как ДБУ (диазабициклоундекан). В присутствии ДБУ растворимость гидрохлоридов в органических растворителях повышается и в образовавшейся гомогенной системе реакция ацилирования протекает полностью. По этим же причинам возникают определенные трудности и при реакции аминов **4a–f** с изоцианатами. Использование для данной



3-Пиперидил						
	5		7		9	
	R ²	Ar	R ³	Ar	R ⁴	Ar
a	Тиофенметил	2-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -Hex	2-ClC ₆ H ₄
b	CH ₂ Ph	2-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	Морфолил	2-ClC ₆ H ₄
c	<i>c</i> -Pr	2-ClC ₆ H ₄	Me	2-ClC ₆ H ₄	Морфолил	Ph
d	<i>c</i> -Pr	Ph	CH ₂ Ph	Ph	<i>c</i> -Hex	Ph
e	SPh	Ph	Ph	Ph		
f	2,6-F ₂ C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	Me	Ph		
g	<i>c</i> -Bu	4-FC ₆ H ₄	2,3-(OC ₂ H ₄ O)C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄		
h	Тиофенметил	4-FC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄		

4-Пиперидил						
	6		8		10	
	R ²	Ar	R ³	Ar	R ⁴	Ar
a	<i>c</i> -Bu	2-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄
b	SPh	2-ClC ₆ H ₄	Ph	2-ClC ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄
c	Ph	2-ClC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -Hex	2-ClC ₆ H ₄
d	CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ Ph	Ph	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph
e	<i>c</i> -Pr	Ph	3-ClC ₆ H ₄	Ph	3-MeC ₆ H ₄	Ph
f	Ph	Ph	Me	Ph	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
g	2,2-Дигэтилпентил	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ Ph	4-FC ₆ H ₄	2-EtC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
h	<i>c</i> -Pr	4-FC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄		
i	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄		

реакции гетерофазной системы, содержащей воду и поташ, исключается из-за легкости гидролиза изоцианатов, сопровождающегося образованием симметричных арилмочевин. Использование триэтиламина в качестве основания не привело к растворению исходных гидрохлоридов аминов, поэтому, как и в предыдущих случаях, был использован ДБУ.

Также было найдено, что ацилирование аминов **4a–f** необходимо проводить в апротонных, полярных растворителях. Мы использовали для ацилирования различные растворители: ДМФА, ДМСО, ацетонитрил, диоксан, ацетон, хлористый метилен. Оказалось, что наиболее приемлемым растворителем является ацетонитрил в присутствии органического основания (ДБУ). Выбор ацетонитрила обусловлен его достаточно высокой растворяющей способностью, относительно небольшой температурой кипения и полярностью. Использование таких растворителей как ДМФА и ДМСО затруднительно ввиду сложностей возникающих при выделении продуктов реакций из реакционных растворов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury, USA (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт TMC. Масс-спектры получали на спектрометре Surveyor MSQ, Thermo Finnigan, USA; колонка WatersXterra MS C18, 2.1 × 30 мм. Детектор: фотодиодная матрица (PDA), 190–800 нм.

Аналитические ТСХ осуществляли на пластинках Sorbfil UV-254 в системах хлористый метилен, хлористый метилен–метанол, 10:1.

Температуры плавления измерены в запаянном капилляре на приборе Gallenkamp, Sanyo, UK и не исправлены. Все коммерчески доступные реагенты использовали в синтезах без предварительной очистки. Растворители, используемые в синтезах, очищали и осушали по известным методикам. Соединения **5–10** перекристаллизовывают из смеси ацетон–изопропиловый спирт. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Бензилазиды 1a–c (общая методика). К раствору 100 ммоль соответствующего бензилхлорида в 500 мл ацетонитрила добавляют 150 ммоль азида натрия и кипятят 2 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в воде и экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают. Полученные бензилазиды используют в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

2-Хлорбензилазид (1a), выход 15 г (89%).

Бензилазид (1b), выход 10 г (75%).

4-Фторбензилазид (1e), выход 12 г (79%).

N-Вос-Замещенные этиловые эфиры пиперидинкарбоновых кислот 2a–b (общая методика). К раствору этилового эфира 100 ммоль соответствующей пиперидинкарбоновой кислоты в хлористом метиле добавляют 100 ммоль *трет*-бутоксипирокарбоната и перемешивают 1 ч. Растворитель отгоняют, остаток используют для дальнейших реакций без дополнительной очистки.

N-Вос-Этилизонипекотат (этиловый эфир *N-трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидинкарбоновой кислоты) (**2a**), выход 22 г (86%).

N-Вос-Этилнпекотат (этиловый эфир *N-трет*-бутоксикарбонил-3-пиперидинкарбоновой кислоты) (**2b**), выход 20 г (78%).

N-Вос-5-Пиперидилзамещенные 7-гидрокси-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидины 3a–f (общая методика). В 500 мл изопропилового спирта растворяют при нагревании 300 ммоль натрия. В образовавшийся раствор изопропилата натрия вносят при перемешивании 100 ммоль цианацетамида и 100 ммоль соответствующего бензилазида. Полученную суспензию нагревают 2 ч, к полученному раствору добавляют 100 ммоль этилового эфира соответствующей *N-Вос*-пиперидинкарбоновой кислоты **2a–b** и продолжают нагревание 20 ч. Растворитель отгоняют, остаток разбавляют водой и осторожно подкисляют разбавленной соляной кислотой. Образовавшиеся масла закрас-

таллизобывают в метаноле.

5-[(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (3а), выход 20 г (45%), т. пл. 69–71.5 °С. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 446 [M+H] (100).

5-[(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]-3-бензил-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (3b), выход 16 г (39%), т. пл. 60.5–62 °С. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 411.5 [M+H] (100).

5-[(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (3с), выход 18 г (42%), т. пл. 75–76.5 °С. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 429.6 [M+H] (100).

5-[(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (3d), выход 19 г (43%), т. пл. 68–69.5 °С. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 446.1 [M+H] (100).

3-Бензил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (3е), выход 15 г (36%), т. пл. 60–62 °С. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 411.6 [M+H] (100).

5-[(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (3f), выход 17 г (40%), т. пл. 71.5–72.5 °С. Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 429.7 [M+H] (100).

7-Гидрокси-5-пиперидил-3Н-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидины (общая методика). Раствор 100 ммоль полученного в предыдущем опыте N-Вос-производного 3 в 100 мл диоксана, насыщенного хлороводородом, кипятят 1 ч, растворитель отгоняют, маслообразный остаток растворяют в изопропиловом спирте и кипятят, образовавшийся осадок гидрохлорида амина отфильтровывают.

Гидрохлорид 5-(пиперидин-3-ил)-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ола (4а), выход 35 г (92%), т. пл. 215–217 °С.

Гидрохлорид 3-бензил-5-пиперидин-3-ил-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ола (4b), выход 31 г (89%), т. пл. 210–211.5 °С.

Гидрохлорид 5-пиперидин-3-ил-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ола (4с), выход 33 г (90%), т. пл. 230–232 °С.

Гидрохлорид 5-пиперидин-4-ил-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ола (4d), выход 34 г (89%), т. пл. 220–222 °С.

Гидрохлорид 3-бензил-5-пиперидин-4-ил-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ола (4е), выход 30 г (86%), т. пл. 217–219.5 °С.

Гидрохлорид 5-пиперидин-4-ил-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ола (4f), выход 32 г (87%), т. пл. 250–252 °С.

Получение амидов 5 (общая методика). В суспензию 1 ммоль гидрохлорида амина в 5 мл ацетонитрила добавляют 2 ммоль ДБУ, в образовавшийся раствор вносят 1 ммоль хлорангидрида, реакционную смесь кипятят, затем разбавляют водой, выпавший осадок или масло кристаллизуют из подходящего растворителя.

5-[(1-Тиофенилметилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5а), выход 0.3 г (60%), т. пл. 160.5–161.5 °С.

5-[(Бензилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5b), выход 0.35 г (70%), т. пл. 170–172 °С.

3-(2-Хлорбензил)-5-[(циклопропилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5с), выход 0.29 г (73%), т. пл. 139–141.5 °С.

3-Бензил-5-[(циклопропилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5d), выход 0.28 г (73%), т. пл. 134.5–136.5 °С.

3-Бензил-5-[(1-тиофенилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5е), выход 0.35 г (83%), т. пл. 149–151.5 °С.

5-[(2,6-Дифторфенилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5f), выход 0.43 г (91%), т. пл. 139–140.5 °С.

3-(4-Фторбензил)-5-[(циклобутилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5g), выход 0.32 г (78%), т. пл. 139–141.5 °С.

5-[(1-Тиофенилметилкарбонил)пиперидин-3-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (5h), выход 0.3 г (67%), т. пл. 158–160 °С.

3-(2-Хлорбензил)-5-[(циклобутилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6а), выход 0.4 г (93%), т. пл. 137–139 °С.

5-[(1-Тиофенилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6b), выход 0.42 г (93%), т. пл. 145–147.5 °С.

5-[(Фенилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6с), выход 0.42 г (93%), т. пл. 169–171 °С.

3-Бензил-5-[(бензилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6d), выход 0.4 г (93%), т. пл. 165–167 °С.

3-Бензил-5-[(циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6е), выход 0.3 г (79%), т. пл. 145–146.5 °С.

3-Бензил-5-[(фенилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6f), выход 0.35 г (85%), т. пл. 174–176 °С.

5-[(2,2-Диэтилпентилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6g), выход 0.3 г (70%), т. пл. 120–122 °С.

3-(4-Фторбензил)-5-[(циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6h), выход 0.3 г (75%), т. пл. 141–143.5 °С.

5-[(Фенилкарбонил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (6i), выход 0.33 г (77%), т. пл. 178–180 °С.

Получение сульфамидов 7 (общая методика). В суспензию 1 ммоль гидрохлорида амина в 10 мл хлористого метилена добавляют раствор 4 ммоль поташа в 5 мл воды, в образовавшуюся двухфазную систему при перемешивании вносят 1 ммоль соответствующего сульфохлорида. Хлористый метилен упаривают, остаток отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ацетон–изопропиловый спирт.

5-[(2-Фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7a), выход 0.4 г (82%), т. пл. 182–184 °С.

3-(2-Хлорбензил)-5-[(3-хлорфенилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7b), выход 0.42 г (84%), т. пл. 179–180.5 °С.

5-[(Метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7с), выход 0.33 г (79%), т. пл. 165–167 °С.

3-Бензил-5-[(бензилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7d), выход 0.39 г (83%), т. пл. 169–171.5 °С.

3-Бензил-5-[(фенилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7е), выход 0.33 г (73%), т. пл. 181–182.5 °С.

3-Бензил-5-[(метилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7f), выход 0.29 г (74%), т. пл. 157–159.5 °С.

3-(4-Фторбензил)-5-[(2,3-этилендиоксифенилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7g), выход 0.36 г (72%), т. пл. 187–189 °С.

3-(4-Фторбензил)-5-[(3-хлорфенилсульфонил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (7h), выход 0.26 г (52%), т. пл. 174–175.5 °С.

3-(2-Хлорбензил)-5-[(3-хлорфенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8a), выход 0.3 г (60%), т. пл. 169–171 °С.

5-[(Фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8b), выход 0.33 г (67%), т. пл. 166–168 °С.

5-[(4-Метилфенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8с), выход 0.35 г (70%), т. пл. 169.5–171 °С.

3-Бензил-5-[(бензилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8d), выход 0.33 г (70%), т. пл. 168–170 °С.

3-Бензил-5-[(3-хлорфенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8е), выход 0.37 г (74%), т. пл. 174.5–176 °С.

3-Бензил-5-[(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8f), выход 0.34 г (75%), т. пл. 167–169 °С.

5-[(Бензилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8g), выход 0.33 г (69%), т. пл. 168–170.5 °С.

5-[(4-Метилфенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8h), выход 0.36 г (75%), т. пл. 173.5–175.5 °С.

5-[(4-Метоксифенилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (8i), выход 0.37 г (74%), т. пл. 170–172 °С.

Получение мочевины 9 (общая методика). В суспензию 1 ммоль гидрохлорида амина в 5 мл ацетонитрила добавляют 2 ммоль ДБУ, в образовавшийся раствор вносят 1 ммоль

соответствующего изоцианата, реакционную смесь кипятят, затем разбавляют водой, выпавший осадок или масло кристаллизуют из подходящего растворителя.

3-(2-Хлорбензил)-5-[(циклогексилкарбамоил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (9а), выход 0.25 г (53%), т. пл. 165–167 °С.

5-[(Морфолилкарбамоил)пиперидин-3-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (9б), выход 0.21 г (46%), т. пл. 127–129 °С.

3-Бензил-5-[(морфолилкарбамоил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (9с), выход 0.21 г (50%), т. пл. 124.5–126.5 °С.

3-Бензил-5-[(циклогексилкарбамоил)пиперидин-3-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (9д), выход 0.26 г (59%), т. пл. 164–166 °С.

5-(4-Фторфенилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10а), выход 0.3 г (62%), т. пл. 161–163 °С.

5-(2-Трифторметилфенилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3-(2-хлорбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10б), выход 0.27 г (51%), т. пл. 145–147.5 °С.

3-(2-Хлорбензил)-5-[(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10с), выход 0.25 г (53%), т. пл. 167–169 °С.

3-Бензил-5-[(4-трифторметилфенилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10д), выход 0.3 г (60%), т. пл. 148–150 °С.

3-Бензил-5-[(3-метилфенилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10е), выход 0.35 г (78%), т. пл. 169–171 °С.

5-[(4-Изопропилфенилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3-(4-фторбензил)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10ф), выход 0.36 г (74%), т. пл. 168–170 °С.

3-(4-Фторбензил)-5-[(2-этилфенилкарбамоил)пиперидин-4-ил]-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-ол (10г), выход 0.3 г (63%), т. пл. 144–146 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. A. Montgomery, A. T. Shortnacy, J. A. Secrist, *J. Med. Chem.*, **26**, 1483 (1983).
2. C. J. Coulson, R. E. Ford, S. Marshall, J. L. Walker, K. R. H. Wooldridge, K. Bouden, T. J. Coombs, *Nature*, **265**, 545 (1977).
3. E. De Clercq, A. Holy, *J. Med. Chem.*, **22**, 510 (1979).
4. A. Holy, I. Votruba, E. De Clercq, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **50**, 245 (1985).
5. W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U. Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2223 (1997).
6. G. Biagi, O. Livi, V. Scartoni, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1607 (1985).
7. A. Tanaka, Y. Motoyama, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1828 (1994).
8. А. А. Гершкович, В. К. Кибирев, *Синтез пептидов. Реагенты и методы*, Киев, Наукова думка, 1987.

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047
e-mail: kuleshov76@list.ru

Поступило в редакцию 15.03.2004