

## Реакция циклоприсоединения илидов бензотиазолия с $\alpha$ -цианоцианнамидами: синтез структурных аналогов ингибиторов постинтеграционной репарации ВИЧ-1

Марина В. Молчанова<sup>1,2</sup>, Виктория А. Иконникова<sup>1</sup>, Андрей Н. Анисенко<sup>2,3</sup>,  
Марина Б. Готтих<sup>3</sup>, Михаил С. Баранов<sup>1,4</sup>, Андрей А. Михайлов<sup>1,4\*</sup>

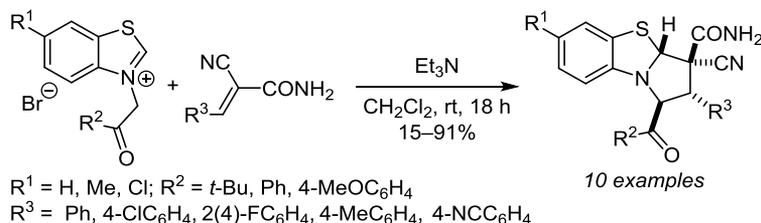
<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия; e-mail: mikhaylov\_andrey@yahoo.com

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119992, Россия

<sup>3</sup> НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 40, Москва 119902, Россия

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н. И. Пирогова,  
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия

Поступило 23.08.2024  
Принято после доработки 31.10.2024



Илиды бензотиазолия, генерируемые *in situ* из бензотиазолиевых солей под действием триэтиламина, стереоселективно взаимодействуют с  $\alpha$ -цианоцианнамидами с образованием 1,2,3,3а-тетрагидропирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазолов с выходами 15–91%. Полученные соединения значительно более стабильны, по сравнению с аналогами, полученными из илидов хинолиния (KuINin), ингибиторами постинтеграционной репарации ВИЧ-1.

**Ключевые слова:** азометинилиды, бензотиазолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение, ингибиторы ВИЧ-1, стереоселективность.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает распространение одной из опаснейших социально значимых инфекций, несмотря на успехи последнего времени, связанные с развитием высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).<sup>1</sup> В силу высокой приспособляемости вируса к ингибиторам его репликации типичная антиретровирусная терапия использует комбинацию из нескольких препаратов, воздействующих на различные молекулярные мишени во избежание возникновения резистентности.<sup>2</sup> Среди основных классов препаратов ВААРТ значатся ингибиторы обратной транскриптазы трех типов (нуклеозидные, нуклеотидные и ненуклеозидные), ингибиторы протеазы, а также ингибиторы интегразы. Ингибиторы вирусной интегразы являются перспективными и рекомендуемыми препаратами, благодаря своей высокой эффективности, хорошей переносимости и лучшей совместимости с

другими лекарствами, по сравнению с ингибиторами обратной транскрипции и протеазы.<sup>3</sup>

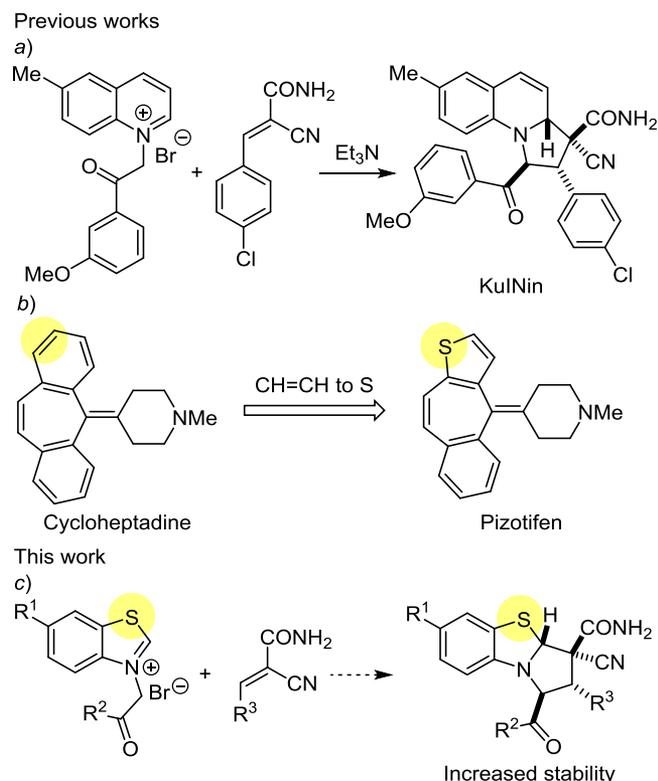
Поиск альтернативных молекулярных мишеней, препятствующих проникновению и распространению ВИЧ-1, является актуальной задачей. Одним из направлений является разработка ингибиторов, препятствующих связыванию белков ВИЧ-1 с клеточными мишенями. Недавно было показано, что соединения, названные KuINin,<sup>4</sup> способны подавлять постинтеграционную репарацию (ПИР) ДНК и таким образом останавливать развитие вируса ВИЧ-1. KuINin эффективно связываются с клеточным гетеродимерным белком Ku70/Ku80, препятствуя его взаимодействию с интегразой, необходимому для репарации повреждений в геномной ДНК, вызванных интеграцией в нее ДНК ВИЧ-1, образованной в процессе обратной транскрипции. KuINin представляют собой 1,2,3,3а-тетрагидропирроло[1,2-*a*]-

хинолины, которые могут быть получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения илидов хинолина с цианоциннамоамидами (схема 1а).

В настоящей работе мы рассмотрели возможность применения подхода замены скаффолда (scaffold hopping)<sup>5–8</sup> для разработки потенциально более эффективных ингибиторов ПИР. Мы предположили, что замена двух  $sp^2$ -гибридных атомов углерода на крупный атом серы не сильно скажется на геометрических параметрах молекулы и способности связываться с белковым комплексом. В то же время такая замена должна значительно увеличить кинетическую стабильность циклоаддуктов ввиду меньшей ароматичности бензотиазольной системы, по сравнению с хинолиновой, а следовательно, затруднит их реароматизацию – основную проблему низкой стабильности предыдущего поколения KuINin. Стоит отметить, что подобного рода замена уже ранее показала свою эффективность для препаратов от мигрени: замена фрагмента  $CH=CH$  в циклопептадине на атом серы привела к открытию пизотифена, обладающего улучшенными свойствами (схема 1b).<sup>9</sup>

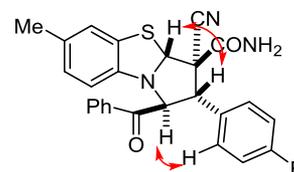
Суммируя вышесказанное, целью настоящей работы стала разработка подхода к синтезу изоструктурных аналогов KuINin – 1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b]-[1,3]бензотиазолов с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения илидов бензотиазолия с цианоциннамоамидами.

**Схема 1.** а) Ингибиторы ПИР ВИЧ-1 KuINin и их синтез; б) литературный пример успешной замены скаффолда – двух  $sp^2$ -гибридных атомов углерода на атом серы; в) получение пирроло[2,1-b][1,3]бензотиазольных аналогов KuINin (цель настоящей работы)

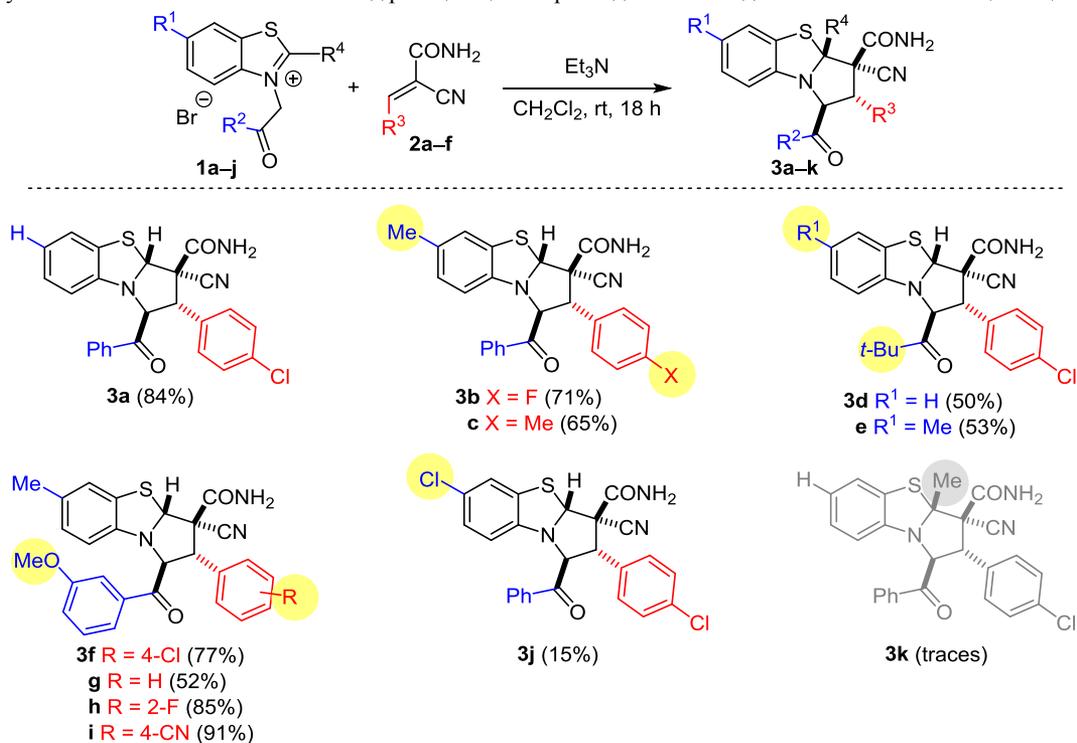


Циклоприсоединение илидов бензотиазолия – достаточно хорошо изученная реакция,<sup>10–17</sup> однако для каждого диполярофила требуется оптимизация условий реакции ввиду высокой реакционной способности промежуточного азометинилада.  $Et_3N$  является оптимальным основанием для генерации илидов бензотиазолия. Для модельной пары бензотиазолиевого предшественника **1a** и хлорзамещенного цианоциннамоамида **2a** были подобраны оптимальные условия превращения (схема 2): использование двукратного избытка исходного **1a**, растворитель –  $CH_2Cl_2$ , комнатная температура. Основные побочные процессы, снижающие выход целевого продукта, представляли собой димеризацию и олигомеризацию илидов бензотиазолия<sup>18</sup> и протекали параллельно с целевой реакцией. Повышение температуры и использование полярных растворителей, таких как спирты, ускоряло эти процессы, в то время как понижение температуры негативно сказывалось на протекании целевой реакции. Поскольку полностью подавить данные процессы не представлялось возможным, полная конверсия цианоциннамоамида **2a** оказалась достижимой только при использовании большого избытка второго реакционного партнера. С использованием найденных условий целевой циклоаддукт **3a** был получен с выходом 84% в виде одного диастереомера. На основании данных спектроскопии ЯМР NOESY (рис. 1) и литературных данных о стереохимии родственных циклоприсоединений установлена относительная конфигурация стереоцентров, которая соответствует изомеру с объемными заместителями во вновь образованном пятичленном цикле, расположенными в *транс*-конфигурации относительно друг друга.

Найденные условия были распространены на серию бензотиазолиевых предшественников **1a–j** и цианоциннамоамидов **2a–f** (схема 2). Введение метильного заместителя в положение 6 бензотиазола практически не оказывало влияния на протекание реакции: взаимодействие соли **1b** с диполярофилами **2b** ( $X = F$ ) и **2c** ( $X = Me$ ) приводило к продуктам **3b,c** с выходами 72 и 65% соответственно. Следующим было исследовано влияние заместителя при карбонильной группе в азометиниладе. Нам удалось получить продукты **3d,e**, содержащие алифатический *tert*-бутильный заместитель ( $R^2 = t-Bu$ ), с выходами 50 и 53% соответственно по реакции бензотиазолиевых солей **1c** ( $R^1 = H$ ) и **1d** ( $R^1 = Me$ ) с алкеном **2a**. Стоит отметить, что ранее реакции циклоприсоединения илидов бензотиазолия с алкильной группой описаны не были. На следующем этапе была получена серия соединений **3f–i**, структурно схожих с ингибиторами ПИР: содержащими метильный заместитель в положении 6 и *m*-метокси-



**Рисунок 1.** Ключевые взаимодействия в спектре NOESY соединения **3b**.

Схема 2. Изучение влияния заместителей на ход реакции циклоприсоединения илидов бензотиазолия с  $\alpha$ -цианоциннамоидами

фенильную группу при карбонильном атоме углерода ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ). Алкены **2a** ( $\text{R}^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ), **2d** ( $\text{R}^3 = \text{Ph}$ ), **2e** ( $\text{R}^3 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$ ) и **2f** ( $\text{R}^3 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ ) взаимодействовали без каких-либо особенностей с илидом бензотиазолия, полученным из соли **1e**, с выходами продуктов 52–91%. Наконец, исследование циклоприсоединения галогензамещенной бензотиазолиевой соли **1f** ( $\text{R}^1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ) в реакции с алкеном **2a** показало, что такое превращение принципиально возможно, однако, ввиду большого количества побочных процессов, выход целевого продукта **3j** составил всего лишь 15%. Стоит отметить, что бензотиазолиевые соли, замещенные по положению 2, на примере 2-метилпроизводного вообще не вступали в реакцию циклоприсоединения, возможно, из-за депротонирования метильной группы и образования соответствующего енамина.

Полученные продукты **3a–j** проявляли значительную стабильность. Раствор соединения **3f** в  $\text{CDCl}_3$  (0.05 M) не показывал признаков разложения после двух недель при комнатной температуре, кроме того в чистом виде это соединение может храниться при комнатной температуре более 3 месяцев (<5% разложения).

Таким образом, нами была исследована реакция илидов бензотиазолия с  $\alpha$ -цианоциннамоидами и получена представительная серия замещенных 1,2,3,3-тетрагидропирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазолов – потенциальных ингибиторов ПИР ВИЧ-1 (аналогов KuInin).

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборах Bruker Avance II (800 и 201 МГц соответственно), Bruker Avance III (600 и 150 МГц соответ-

ственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в  $\text{DMCO-}d_6$  или  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (для ядер  $^1\text{H}$ :  $\text{DMCO-}d_6$  – 2.50 м. д.,  $\text{CDCl}_3$  – 7.26 м. д., для ядер  $^{13}\text{C}$ :  $\text{DMCO-}d_6$  – 39.5 м. д.,  $\text{CDCl}_3$  – 77.16 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе TripleTOF 5600+ ф. AB Sciex, ионизация электро-распылением. Температуры плавления определены на століке Кофлера.

**Методика синтеза бензотиазолиевых солей на примере бромида 6-метил-3-фенацил-1,3-бензотиазол-3-ия (1b).** Раствор 745 мг (5 ммоль, 1 экв.) 6-метил-1,3-бензотиазола и 1.19 г (6 ммоль, 1.2 экв.) фенацил-бромида в 20 мл  $\text{EtOH}$  кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. Полученную суспензию остужают до комнатной температуры, растворитель упаривают до 1/4 объема. Добавляют 50 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и полученный осадок отфильтровывают. Выход 1.25 г (72%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.59 (1H, с, H Ar); 8.36 (1H, с, H Ar); 8.28 (1H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 8.12 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.80 (2H, т,  $J = 7.4$ , H Ar); 7.76–7.60 (3H, м, H Ar); 6.79 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.55 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 190.5; 165.8; 139.3; 138.8; 134.7; 133.7; 131.2; 131.1; 129.0 (2C); 128.5 (2C) 124.3; 116.8; 58.5; 21.0. Найдено,  $m/z$ : 268.0792  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 268.0791.

**Получение циклоаддуктов 3a–j** (общая методика). К суспензии 0.12 ммоль (1.5 экв.) бензотиазолиевой соли **1a–j** и 0.08 ммоль (1 экв.)  $\alpha$ -цианоциннамоида **2a–f** в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре по каплям добавляют раствор 20 мкл (0.12 ммоль, 1.5 экв.)  $\text{Et}_3\text{N}$ . После полного добавления основания осадок раство-

ряется, и раствор желтеет. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 2:1) выделяют целевой циклоаддукт **3a–j**.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-1-Бензил-2-(4-хлорфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3a)**. Выход 31 мг (84%), желтый порошок,  $R_f$  0.50 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (800 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.90 (2H, д,  $J = 7.0$ , H Ar); 7.58 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.43 (2H, т,  $J = 7.8$ , H Ar); 7.37 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.29 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.16 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.02 (1H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 6.89 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 6.48 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 6.11 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.05 (1H, с, CH); 5.75 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.35 (1H, д,  $J = 10.0$ , CH); 4.53 (1H, д,  $J = 10.0$ , CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (201 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 197.7; 163.8; 147.4; 135.6; 135.4; 134.2; 130.8; 130.4 (2C), 129.5 (2C); 129.1 (2C); 128.8 (2C); 126.6; 125.5; 122.5; 122.4; 116.3; 110.1; 78.5; 71.8; 64.1; 55.5. Найдено,  $m/z$ : 460.0887  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 460.0881.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-1-Бензил-6-метил-2-(4-фторфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3b)**. Выход 26 мг (71%), желтый порошок,  $R_f$  0.56 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (800 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.89 (2H, д,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.56 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.43–7.39 (4H, м, H Ar); 7.02–6.97 (3H, м, H Ar); 6.81 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.39 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.11 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.01 (1H, с, CH); 5.76 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.31 (1H, д,  $J = 10.1$ , CH); 4.53 (1H, д,  $J = 10.1$ , CH); 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (201 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 197.9; 164.0; 163.3 (д,  $J = 249.1$ ); 145.4; 135.6; 134.1; 132.3; 130.9 (д,  $J = 8.3$ , 2C); 129.0 (2C); 128.8 (2C); 128.2 (д,  $J = 3.2$ ); 127.0; 125.5; 123.0; 116.4; 116.3 (д,  $J = 21.7$ , 2C); 110.0; 78.6; 72.4; 64.2; 55.5; 20.9. Найдено,  $m/z$ : 458.1331  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 458.1333.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-1-Бензил-6-метил-2-(*n*-толил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3c)**. Выход 23.5 мг (65%), желтый порошок,  $R_f$  0.48 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.20 (2H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.84 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.69 (2H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.60 (2H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.40 (2H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.09 (1H, д,  $J = 7.9$ , H Ar); 6.67 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.35 (2H, уш. с, H Ar,  $\text{NH}_2$ ); 6.14 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.64 (1H, д,  $J = 10.1$ , CH); 4.77 (1H, д,  $J = 10.1$ , CH); 2.59 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.54 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 198.2; 164.4; 145.5; 139.4; 135.6; 133.9; 132.0; 129.9 (2C); 129.1; 128.9 (6C); 126.9; 125.6; 122.9; 116.6; 110.0; 78.5; 72.2; 64.2; 56.2; 21.3; 20.9. Найдено,  $m/z$ : 454.1584  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 454.1584.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-1-Пивалоил-2-(4-хлорфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3d)**. Выход 17.5 мг (50%), желтый порошок,  $R_f$  0.47 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (800 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.33 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.30 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.18 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.13 (1H, т,  $J = 7.9$ , H Ar); 6.92 (1H, т,  $J = 7.8$ , H Ar); 6.68 (1H, д,  $J = 7.9$ , H Ar); 6.13 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.00 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.88 (1H, с, CH); 4.97 (1H, д,  $J = 8.5$ , CH); 4.41 (1H, д,  $J = 8.5$ , CH); 1.15 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (201 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 213.7; 164.3; 146.8; 135.4; 132.3; 130.4 (2C); 129.4 (2C); 126.6; 125.1; 122.9; 122.4; 116.3; 109.4; 78.6; 70.2; 64.2; 56.0; 44.6; 26.6 (3C). Найдено,  $m/z$ : 440.1203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 440.1194.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-6-Метил-1-пивалоил-2-(4-хлорфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3e)**. Выход 19 мг (53%), желтый порошок,  $R_f$  0.56 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (800 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.32 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.30 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 7.01 (1H, с, H Ar); 6.92 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.58 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.10 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.83 (1H, с, CH); 5.74 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 4.92 (1H, д,  $J = 8.6$ , CH); 4.42 (1H, д,  $J = 8.6$ , CH); 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.16 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (201 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 213.7; 164.3; 144.7; 135.3; 132.4; 132.2; 130.4 (2C); 129.4 (2C); 127.1; 125.0; 123.6; 116.4; 109.4; 78.8; 70.7; 64.2; 56.1; 44.6; 26.6 (3C); 20.9. Найдено,  $m/z$ : 454.1364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 454.1351.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-6-Метил-1-(3-метоксибензил)-2-(4-хлорфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3f)**. Выход 31 мг (77%), желтый порошок,  $R_f$  0.51 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (800 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.49 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.40 (1H, д,  $J = 2.8$ , H Ar); 7.37 (2H, д,  $J = 8.9$ , H Ar); 7.32 (1H, т,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.29 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.11 (1H, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 2.8$ , H Ar); 6.98 (1H, с, H Ar); 6.82 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.40 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.10 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.00 (1H, с, CH); 5.70 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.29 (1H, д,  $J = 10.0$ , CH); 4.54 (1H, д,  $J = 10.0$ , CH); 3.79 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 2.26 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (201 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 197.6; 163.9; 160.1; 145.3; 136.7; 135.5; 132.3; 131.0; 130.4 (2C); 130.0; 129.4 (2C); 127.0; 125.4; 123.0; 121.2; 120.8; 116.4; 113.1; 110.0; 78.7; 72.2; 64.1; 55.6 (2C), 20.9. Найдено,  $m/z$ : 504.1152  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 504.1143.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-6-Метил-1-(3-метоксибензил)-2-фенил-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3g)**. Выход 19.5 мг (52%), желтый порошок,  $R_f$  0.49 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (800 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.47 (1H, д,  $J = 7.8$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 7.44–7.41 (2H, м, H Ar); 7.38 (1H, т,  $J = 2.1$ , H Ar); 7.34–7.30 (3H, м, H Ar); 7.29 (1H, т,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.09 (1H, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 2.2$ , H Ar); 6.98 (1H, с, H Ar); 6.81 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.40 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.06 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.05 (1H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 5.69 (1H, с, CH); 5.37 (1H, д,  $J = 9.9$ , CH); 4.52 (1H, д,  $J = 9.9$ , CH); 3.76 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (201 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 197.8; 164.2; 160.1; 145.4; 136.9; 132.5; 132.1; 129.9; 129.4; 129.2 (2C); 129.1 (2C);

126.9; 125.5; 123.0; 121.3; 120.9; 116.6; 112.9; 109.9; 78.7; 72.1; 64.2; 56.5; 55.6; 20.9. Найдено,  $m/z$ : 470.1528  $[M+H]^+$ .  $C_{27}H_{24}N_3O_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 470.1533.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-6-Метил-1-(3-метоксибензоил)-2-(2-фторфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло-[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3h)**. Выход 33 мг (85%), желтый порошок,  $R_f$  0.46 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.59 (1H, т. д.,  $J = 6.8$ ,  $J = 1.7$ , H Ar); 7.46 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.40 (1H, д. д.,  $J = 2.2$ ,  $J = 1.8$ , H Ar); 7.33–7.22 (2H, м, H Ar); 7.16 (1H, т. д.,  $J = 6.9$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 7.10 (1H, д. д.,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 7.04–6.95 (2H, м, H Ar); 6.83 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.45 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.16 (1H, уш. с,  $NH_2$ ); 6.08 (1H, уш. с,  $NH_2$ ); 6.02 (1H, с, CH); 5.50 (1H, д,  $J = 9.3$ , CH); 4.83 (1H, д,  $J = 9.3$ , CH); 3.77 (3H, с,  $OCH_3$ ); 2.25 (3H, с,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 197.3; 164.4; 163.8 (д,  $J = 264.8$ ); 160.0; 145.1; 137.0; 132.1; 131.0 (д,  $J = 8.4$ ); 130.2 (д,  $J = 2.8$ ); 129.9; 126.9; 125.4; 124.9 (д,  $J = 3.3$ ); 123.1; 121.2; 120.9; 120.4 (д,  $J = 13.0$ ); 116.6; 116.4 (д,  $J = 22.8$ ); 112.8; 109.8; 78.4; 71.2; 63.3; 55.5; 49.2; 20.9. Найдено,  $m/z$ : 488.1439  $[M+H]^+$ .  $C_{27}H_{23}FN_3O_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 488.1439.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-6-Метил-1-(3-метоксибензоил)-3-циано-2-(4-цианофенил)-1,2,3,3a-тетрагидропирроло-[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3i)**. Выход 36 мг (91%), желтый порошок,  $R_f$  0.46 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1H$  (800 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.61 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.55 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.47 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.40 (1H, с, H Ar); 7.32 (1H, т,  $J = 7.9$ , H Ar); 7.12 (1H, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.5$ , H Ar); 7.00 (1H, с, H Ar); 6.85 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.44 (1H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 6.15 (1H, уш. с,  $NH_2$ ); 5.95 (1H, д,  $J = 1.5$ , CH); 5.72 (1H, уш. с,  $NH_2$ ); 5.31 (1H, д,  $J = 9.8$ , CH); 4.66 (1H, д,  $J = 9.8$ , CH); 3.80 (3H, с,  $OCH_3$ ); 2.27 (3H, с,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (201 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 197.1; 163.6; 160.2; 145.1; 138.2; 136.6; 132.9 (2C); 132.6; 130.1; 130.0 (2C); 127.2; 125.2; 123.2; 121.1; 120.8; 118.1; 116.1; 113.4 (2C); 110.1; 79.0; 72.1; 63.9; 55.6; 55.4; 20.9. Найдено,  $m/z$ : 495.1478  $[M+H]^+$ .  $C_{28}H_{23}N_4O_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 495.1485.

**(1S\*,2S\*,3S\*,3aR\*)-1-Бензоил-6-хлор-2-(4-хлорфенил)-3-циано-1,2,3,3a-тетрагидропирроло-[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-карбоксамид (3j)**. Выход 6 мг (15%), желтый порошок,  $R_f$  0.50 (гексан–EtOAc, 1:1; визуализация ванилином). Спектр ЯМР  $^1H$  (800 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.87 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.59 (1H, т,  $J = 7.4$ , H Ar); 7.43 (2H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.36 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.30 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.13 (1H, д,  $J = 2.1$ , H Ar); 6.96 (1H, д. д.,  $J = 8.4$ ,  $J = 2.1$ , H Ar); 6.35 (1H, д,

$J = 8.4$ , H Ar); 6.08 (1H, с, CH); 6.08 (1H, уш. с,  $NH_2$ ); 5.66 (1H, уш. с,  $NH_2$ ); 5.30 (1H, д,  $J = 10.1$ , CH); 4.49 (1H, д,  $J = 10.1$ , CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (201 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 197.1; 163.3; 146.2; 135.6; 135.1; 134.3; 130.3; 130.2 (2C); 129.4 (2C); 129.0 (2C); 128.6 (2C); 127.5; 127.1; 126.3; 122.2; 116.0; 110.3; 78.8; 71.4; 63.8; 55.6. Найдено,  $m/z$ : 494.0499  $[M+H]^+$ .  $C_{25}H_{18}Cl_2N_3O_2S$ . Вычислено,  $m/z$ : 494.0491.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  и масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №23-73-10004).

### Список литературы

- Moore, R. D.; Chaisson, R. E. *AIDS* **1999**, *13*, 1933.
- Deeks, S. G.; Lewin, S. R.; Havlir, D. V. *Lancet* **2013**, *382*, 1525.
- Brooks, K. M.; Sherman, E. M.; Egelund, E. F.; Brotherton, A.; Durham, S.; Badowski, M. E.; Cluck, D. B. *Pharmacotherapy* **2019**, *39*, 576.
- Anisenko, A.; Galkin, S.; Mikhaylov, A. A.; Khrenova, M. G.; Agapkina, Y.; Korolev, S.; Garkul, L.; Shirokova, V.; Ikonnikova, V. A.; Korlyukov, A.; Dorovatovskii, P.; Baranov, M.; Gottikh, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 17354.
- Schneider, G.; Neidhart, W.; Giller, T.; Schmid, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2894.
- Sun, H.; Tawa, G.; Wallqvist, A. *Drug Discovery Today* **2012**, *17*, 310.
- Hessler, G.; Baringhaus, K.-H. *Drug Discovery Today: Technol.* **2010**, *7*, e263.
- Hu, Y.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1238.
- Mylecharane, E. J. *J. Neurol.* **1991**, *238*, S45.
- Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3137.
- Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3320.
- Tsuge, O.; Shimoharada, H.; Noguchi, M. *Heterocycles* **1981**, *15*, 807.
- Yavari, I.; Hamideh, S.; Sheikhi, S.; Taheri, Z. *Synthesis* **2022**, *54*, 4615.
- Wang, Z.-H.; Zhang, T.; Shen, L.-W.; Yang, X.; Zhang, Y.-P.; You, Y.; Zhao, J.-Q.; Yuan, W.-C. *Molecules* **2023**, *28*, 4410.
- Jin, G.; Sun, J.; Yang, R.-Y.; Yan, C.-G. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 46470.
- Li, S.; Zhu, Y.; Li, X. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 1210.
- Jiang, W.; Sun, J.; Yan, C. G. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 42387.
- Ding, B.-D.; Sun, J.; Jiang, W.; Jin, G.; Yan, C.-G. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 1092.