**Молекулярный дизайн и синтез новых противовирусных и противоопухолевых агентов с 1,3-тиазолидиновым фрагментом**

***Елисеев И.А., Зефиров Н.А., Нуриева Е.В., Зефирова О.Н.***

*Студент, 6 курс специалитета*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail:* *ilya20031999@mail.ru*

1,3-Тиазолидины и дигидро-1,3-тиазолидины довольно редко применяют для направленного создания физиологически активных соединений, хотя такой фрагмент содержится в структурах ряда клинически используемых лекарств и кандидатов в лекарство [1,2]. Это делает важной и интересной задачу расширения числа примеров использования производных 1,3-тиазолидинов в дизайне лекарственных веществ. В данной работе нами получены две серии новых противовирусных и противоопухолевых агентов с такими фрагментами.

В первом случае в качестве соединения-лидера использовали ранее синтезированный на химическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова 1-адамантилметиловый эфир 5-аминоизоксазол-3-карбоновой кислоты, проявивший заметную активность против некоторых штаммов флавивирусов [3]. Нами получена серия неклассических биоизостерических аналогов соединения-лидера с заменой плоского изоксазольного ядра неплоским тиазолидиновым фрагментом, в том числе с одновременными вариациями линкерной группировки. Соотношения *структура* – *противовирусная активность* для полученных веществ (по отношению к различным штаммам вирусов) в настоящее время изучаются.

В работе синтезированы также сложные эфиры тубулин-направленного лиганда подофиллотоксина и его С4-эпимера (эпиподофиллотоксина) c (4*R*)-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,3-тиазолидин-4-карбоновой кислотой в качестве менее липофильных аналогов ранее описанных сложных эфиров подофиллотоксина [4]. Для обоих новых соединений продемонстрирована селективность цитотоксического действия к опухолевым клеткам в паре линий A549/VA13 (карцинома легкого/нормальные фибробласты легкого), при этом значения EC50 к клеткам А549 находятся в наномолярном интервале концентраций. Это соответствует результатам молекулярного докинга полученных лигандов в область связывания подофиллотоксина в тубулине.

Рассчитанные значения водорастворимости и липофильности для сложных эфиров подофиллотоксина и эпиподофиллотоксина с *трет*-бутоксикарбонилтиазолидиновым фрагментом (1.43 мкМ, logP=3.37) заметно лучше, чем для молекулы-лидера(0.27 мкМ, logP=4.43). Эти данные, а также обнаруженная селективность к опухолевым клеткам, делают указанные вещества перспективными для дальнейшего изучения *in vitro* и *in vivo*.

*Часть работ выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-63-00016).*

**Литература**

1. Nurieva E.V., Alexeev A.A., Zefirovа O.N. Cyclic isothiourea in drug design // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 889.

2. Sahiba, N., Sethiya, A., Soni, J. *et al.* Saturated five-membered thiazolidines and their derivatives: from synthesis to biological applications // Top. Curr. Chem.2020. Vol 378, P. 34.

3. Vasilenko D.A., Dueva E.V., Kozlovskaya L.I., Zefirov N.A. *et. al.* Tick-borne flavivirus reproduction inhibitors based on isoxazole core linked with adamantane // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 87. P. 629.

4. Елисеев И.А., Нуриева Е.В., Зефиров Н.А., Колчанова А.Ю., Скворцов Д.А., Милаева Е.Р., Зефирова О.Н. Новые С4-сложные эфиры подофиллотоксина и эпиподофиллотоксина с гетероциклическими группировками // *Известия АН. Сер. хим.*, 2023, *в печати*.