**Дизайн и синтез новых положительных модуляторов AMPA-рецептора**

***Мэттьюс Д.1, Веремеева П.Н.1, Лавров М.И.1, Замойский В.Л.2, Григорьев В.В.1,2, Палюлин В.А.1***

*Инженер*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,   
химический факультет, Москва, Россия*

*2ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Московская область, г. Черноголовка, Россия*

*E-mail:* [*jmat@qsar.chem.msu.ru*](mailto:jmat@qsar.chem.msu.ru)

Одной из важнейших задач современной органической химии является направленный синтез веществ, обладающих биологической активностью по отношению к определенной терапевтической мишени. В этой связи особенный интерес вызывает ионотропный рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), ответственный за нейрональную коммуникацию. Регулирование тока ионов через данный ионный канал служит потенциальным способом лечения и профилактики ряда неврологический заболеваний. Наиболее перспективными регуляторами являются аллостерические модуляторы AMPA-рецептора.

В сайте положительных аллостерических модуляторов AMPA-рецептора могут связываться молекулы различных структурных типов, что осложняет их дизайн [1]. Проведенные исследования с привлечением методов молекулярного докинга и молекулярной динамики показали возможность связывания новых модуляторов в характерном аллостерическом сайте, а также возможность образования комплекса с одной и с двумя молекулами модуляторов [2,3]. Для получения целевых соединений мы разработали методы десимметризации 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и показали возможность его селективного моноацилирования в условиях кинетического контроля реакции.

Проведенные нами исследования *in vitro* методом локальной фиксации потенциала на изолированных нейронах Пуркинье выявили высокую положительную модуляторную активность полученных соединений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 22–15–00041.*

**Литература**

1. Golubeva E.A., Lavrov M.I., Radchenko E.V., Palyulin V.A. Diversity of AMPA receptor ligands: Chemotypes, binding modes, mechanisms of action, and therapeutic effects // Biomolecules 2023. Vol. 13. P. 56.

2. Matthews J., Veremeeva P.N., Golubeva E.A., Lavrov M.I., Radchenko E.V., Topchiy M.A., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A. 7-Benzyl-1,5-dimethyl-3-piperonyloyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one as an allosteric modulator of glutamatergic system // Mendeleev Commun. 2024. Vol. 34. P. 354.

3. Matthews J., Veremeeva P.N., Golubeva E.A., Lavrov M.I., Radchenko E.V., Topchiy M.A., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A. Synthesis and modulatory activity of 3-acetyl-7-(benzofuran-5-carbonyl)-1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one on AMPA receptors // Chem. Heterocycl. Comp. 2024. Vol. 60. P. 563.