**Синтез и исследование *in vitro* и *in silico* несимметричных
3,7-дизамещенных 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов**

***Мэттьюс Д., Веремеева П. Н., Лавров М. И., Палюлин В. А.***

*Аспирант, 4 год обучения*

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

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail:* *justifyin@gmail.com*

Синтез новых соединений, действующих на определенную биологическую мишень с целью вызвать нужный физиологический ответ, является важной задачей современной органической химии. Одной из перспективных мишеней является AMPA-рецептор (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), играющий ключевую роль в нейрональной коммуникации. Среди соединений, взаимодействующих с AMPA-рецептором, особый интерес представляют положительные аллостерические модуляторы. Такие соединения рассматриваются в качестве нейропротекторов и средств для улучшения когнитивных функций и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Ранее нами было показано, что соединения на основе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онового скаффолда проявляют положительную модуляторную активность по отношению к AMPA-рецепторам [1]. В связи с этим представляются важными синтез и исследование соединений данного класса.

Для получения целевых соединений было разработано два синтетических подхода. Первый подход заключается в получении четвертичной аммониевой соли 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она с последующим раскрытием аминального фрагмента в щелочной среде, ацилированием вторичного атома азота, удалением бензильной группы и ацилированием второго атома азота. Второй подход заключается в раскрытии аминального фрагмента уксусным ангидридом с последующим кислотным гидролизом диамида и использованием *трет*-бутилкарбаматной защитной группы для получения целевых несимметричных диацилпроизводных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.

Электрофизиологические исследования *in vitro* синтезированных несимметричных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она методом patch clamp показали, что полученные соединения обладают высокой положительной модуляторной активностью по отношению к AMPA-рецепторам [2]. Согласно данным молекулярного моделирования методами молекулярного докинга и молекулярной динамики, молекулы этих соединений связываются с сайтом, характерным для положительных аллостерических модуляторов.

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

**Литература**

1. Golubeva E. A., Lavrov M. I., Veremeeva P. N., Vyunova T. V., Shevchenko K. V., Topchiy M. A., Asachenko A. F., Palyulin V. A. New Allosteric Modulators of AMPA Receptors: Synthesis and Study of Their Functional Activity by Radioligand-Receptor Binding Analysis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, Iss. 12. P. 10293.

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 (в печати).