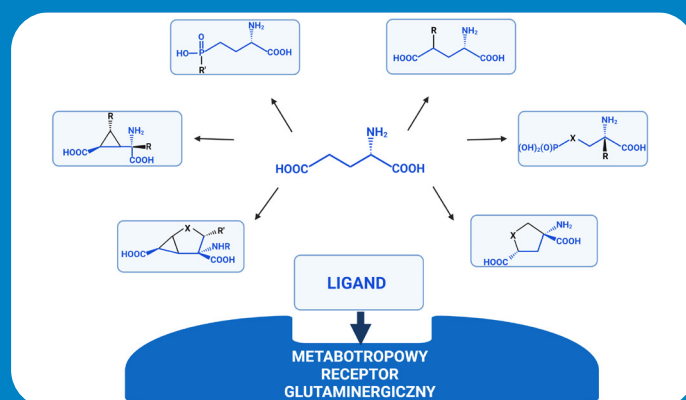


LIWIA LEBELT
IWONA E. GŁOWACKA
DOROTA G. PIOTROWSKA

POCHODNE KWASU GLUTAMINOWEGO JAKO LIGANDY METABOTROPOWYCH RECEPTORÓW GLUTAMINERGICZNYCH



LIWIA LEBELT* IWONA E. GŁOWACKA DOROTA G. PIOTROWSKA 

POCHODNE KWASU GLUTAMINOWEGO JAKO LIGANDY METABOTROPOWYCH RECEPTORÓW GLUTAMINERGICZNYCH

GLUTAMIC ACID DERIVATIVES
AS LIGANDS OF METABOTROPIC
GLUTAMATE RECEPTORS

Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

* liwia.lubowiecka@umed.lodz.pl

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

REDAKCJA I KOREKTA

Anna Sikorska, Magdalena Kokosińska

KOREKTA ABSTRAKTU ANGIELSKIEGO

Katarzyna Kraska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

POCHODNE KWASU GLUTAMINOWEGO JAKO LIGANDY METABOTROPOWYCH RECEPTORÓW GLUTAMINERGICZNYCH

Łódź 2021

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-963099-6-9

WYDANIE PIERWSZE



© 2021. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjodawca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Kwas glutaminowy jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym, stanowiącym największy system neurotransmisyjny w ośrodkowym układzie nerwowym. Reguluje pracę większości neuronów, a zaburzenia ze strony układu glutaminergicznego mogą prowadzić do poważnych konsekwencji w postaci chorób psychicznych lub neurologicznych. Zmiany w aktywności tego neurotransmitera (zarówno nadaktywność, jak i zmniejszenie aktywności) związane są z występowaniem takich zaburzeń jak depresja, lęk, schizofrenia, epilepsja, a także szereg chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona, płasawica Huntingtona. Kwas glutaminowy wywiera wpływ na dwa rodzaje receptorów glutaminergicznych: jonotropowe (iGluR) i metabotropowe (mGluR). Receptory jonotropowe można podzielić na 3 podgrupy: NMDA, AMPA i KA. Wśród receptorów metabotropowych można wyróżnić 8 podtypów (mGluR₁–mGluR₈), które zostały podzielone na 3 grupy w oparciu o różnice w sekwencji aminokwasów tworzących I-rzędową strukturę receptorów, we wtórnych przekaźnikach w kaskadzie sygnałowej oraz we właściwościach farmakologicznych. W literaturze opisano wiele związków posiadających w swojej strukturze szkielet kwasu glutaminowego, które specyficznie oddziałują z glutaminergicznymi receptorami metabotropowymi. Nieliczne cząsteczki wykazują agonistyczne działanie wobec wszystkich receptorów metabotropowych. Usztywnienie struktury ligandu, czego przykładem są pochodne bicyklo[3.1.0]heksanu, wpływa na zwiększenie powinowactwa do receptorów metabotropowych. Powinowactwo to wykazują także pochodne kwasu glutaminowego posiadające pojedynczy pierścień pięcioczłonowy oraz pojedynczy pierścień trójczłonowy. Wprowadzenie dodatkowej grupy hydrofobowej w pozycję 2 lub 4 cząsteczki kwasu glutaminowego powoduje zmianę aktywności z agonistycznej na antagonistyczną. Podobną zależność można zaobserwować dla pochodnych z pierścieniem cyklopropanu, do których wprowadzono w różnych pozycjach podstawniki aryłowe. Z kolei związki posiadające dodatkową grupę karboksylową albo bioizosteryczne ugrupowanie fosforyłowe wykazują powinowactwo do III grupy receptorów metabotropowych, przy czym te ostatnie są zarówno agonistami, jak i antagonistami receptorów III grupy. Przekształcanie związków w odpowiednie amidy lub estry w bardziej hydrofobowe proleki polepsza biodostępność aktywnych cząsteczek. W dalszym ciągu można poszukiwać związków bardziej selektywnych względem podtypów w każdej grupie receptorów metabotropowych. Z pewnością będą one przydatne do identyfikacji fizjologicznych ról różnych podtypów receptorów i do odkrywania nowych terapeutyków.

Słowa kluczowe: kwas glutaminowy, glutaminergiczne receptory metabotropowe, pochodne kwasu glutaminowego, agonista, antagonist

Abstract: Glutamic acid is the major excitatory neurotransmitter in the central nervous system. It regulates neuron functions. Disorders of the glutamatergic system may cause serious mental or neurodegenerative diseases. Changes in the activity of this neurotransmitter (hyperactivity as well as hypoactivity) are related with occurrence of disorders such as depression, anxiety disorder, schizophrenia, epilepsy, as well as a number of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. Glutamate receptors are fall into two main categories: ionotropic (iGluR) and metabotropic (mGluR). There are the 3 ionotropic receptors: NMDA, AMPA and KA. Among metabotropic receptors there are 8 subtypes (mGluR₁-mGluR₈) which are divided into 3 groups based on their sequence similarity, signalling mechanism and pharmacology. Many compounds bearing glutamic acid backbone interacting with metabotropic glutamate receptors have been described in the literature. Only few molecules demonstrate agonist activity at all mGluRs. Conformationally constrained glutamic acid derivatives bearing bicyclo[3.1.0]hexane backbone increase affinity for metabotropic receptors. Derivatives having five-membered as well as three-membered rings also demonstrate good binding affinity for mGluRs. The introduction of an additional hydrophobic substituent in the 2 or 4 position of glutamic acid changes the activity from agonist to antagonist. Similar correlation can be observed for cyclopropane derivatives with aryl substituents at various positions. Compounds with additional carboxyl group or bioisosteric phosphoryl group have increased potency and selectivity for the III group of metabotropic receptors, while the second ones demonstrate agonist and antagonist activities. Conversion of compounds into prodrugs such as amides or esters improves the bioavailability of the active molecules. It is still possible to search for more subtype-selective ligands within each group of metabotropic receptors. They will be useful in the identifying the physiological roles of different receptor subtypes and in discovering new drugs.

Keywords: glutamic acid, metabotropic glutamate receptors, glutamic acid derivatives, agonist, antagonist

Spis treści

Wprowadzenie	11
1. Układ glutaminergiczny.....	11
2. Receptory jonotropowe	11
3. Receptory metabotropowe.....	13
4. Grupa I glutaminergicznych receptorów metabotropowych.....	15
4.1. Związki o działaniu agonistycznym i antagonistycznym.....	16
5. Grupa II glutaminergicznych receptorów metabotropowych.....	18
5.1. Związki o działaniu agonistycznym.....	18
5.2. Związki o działaniu antagonistycznym	21
6. Grupa III glutaminergicznych receptorów metabotropowych.....	22
6.1. Związki o działaniu agonistycznym.....	22
6.2. Związki o działaniu antagonistycznym	24
7. Synteza wybranych pochodnych kwasu glutaminowego.....	25
7.1. Synteza wybranych 4-podstawionych pochodnych kwasu L-glutaminowego	26
7.2. Synteza wybranych fosforylowych pochodnych kwasu L-glutaminowego	27
7.3. Synteza wybranych pochodnych kwasu L-glutaminowego ze szkieletem cyklopropanu	28
7.4. Synteza wybranych pochodnych kwasu L-glutaminowego z pięciocłonowym szkieletem ..	29
7.5. Synteza wybranych bicyklicznych pochodnych kwasu L-glutaminowego.....	31
Podsumowanie.....	32
Bibliografia	33

Wykaz skrótów

(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-ADA	kwasy (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-azetydino-2,4-dikarboksylowe
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-APCPr	kwasy (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-amino-2-(fosfonometylo)cyklopropanokarboksylowe
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-ACPD	kwasy (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowe
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-ADPC	kwasy (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-aminopirolidyno-2,4-dikarboksylowe
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-APDC	kwasy (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-aminopirolidyno-2,4-dikarboksylowe
(AcO) ₄ Pb	tetraoctan ołowiu(IV)
(<i>S</i>)-PCEP	kwasy (<i>S</i>)-3-amino-3-karboksypropylo-2'-karboksyetylofosfinowe
(<i>S</i>)-tioAP4	kwasy (<i>S</i>)-2-amino-4-tiofosfonobutanowe
3,5-DHPG	3,5-dihydroksyfenyloglicyna
3'CP-CCG	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-2-(2'-karboksy-3'-(cyklopropylo)cyklopropylo)glicyna
3'HM-CCG	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-2-(2'-karboksy-3'-hydroksymetylocyklopropylo)glicyna
3-HPG	3-hydroksyfenyloglicyna
3'Me-CCG	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-2-(2'-karboksy-3'-metylocyklopropylo)glicyna
3'SM-CCG	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-2-(2'-karboksy-3'-merkaptometylocyklopropylo)glicyna
ABHxD-I	kwasy 2-aminobicyklo[2.1.1]heksano-2,5-dikarboksylowe
Ac	grupa acetylowa
AcOEt	octan etylu
ACPT-I	kwasy (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-aminocyklopentano-1,3,4-trikarboksylowe
ACPT-II	kwasy (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-aminocyklopentano-1,3,4-trikarboksylowe
ACPT-III	kwasy (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-aminocyklopentano-1,3,4-trikarboksylowe
AIBN	2-(2-cyjanopropan-2-ylodiazenylo)-2-metylopropanonitril
ADBD	kwasy (4 <i>S</i>)-4-(2,2-difeniloetylo)-L-glutaminowe
ADED	kwasy (4 <i>S</i>)-4-(3,3-difenilo-propylo)-L-glutaminowe
AMPA	kwasy 2-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowe
Bn-APDC	kwasy <i>N</i> -benzylo-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-aminopirolidyno-2,4-dikarboksylowe
BnCl	chlorek benzylu
Boc ₂ O	diwęglan <i>tert</i> -butylu
BSA	bis(trimetylosililo)acetamid
cAMP	cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan
CSA	kwasy kamforosulfonowe
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCG-IV	kwasy (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-amino-2-hydroksy-2-oksoetylo]cyklopropano-1,2-dikarboksylowe
DMAP	dimetyloaminopirydyna
DMF	dimetyloformamid
DMPT	desmetylofosfotrycyna
DMSO	dimetylosulfotlenek
EC ₅₀	efektywne stężenie substancji niezbędne do uzyskania 50% maksymalnej odpowiedzi
EEAT	transporter aminokwasów pobudzających
EGLU	kwasy (<i>S</i>)-2-etyloglutaminowe
Et	grupa etylowa

FP429	kwask (2S,4S)-4-amino-1-[(E)-2-karboksywinylo]pirolidyno-2,4-dikarboksylowy
GS	syntetaza glutaminowa
GTT	transpeptydaza γ -glutamylowa
HYDIA	kwask (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-hydroksybicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
IC ₅₀	efektywne stężenie inhibitora wykazujące zmniejszenie maksymalnej odpowiedzi o połowę
iGluR	glutaminowy receptor jonotropowy
K ⁺	kation potasowy
KA	kwask kainowy
KHMDS	heksametylodisilazydek potasu
K _i	stała inhibicji
L-AP4	kwask (S)-2-amino-4-fosfonobutanowy
L-CCG-I	(2S,1'S,2'S)-2-(karboksycyklopropylo)glicyna
L-Glu	kwask L-glutaminowy
LiHMDS	heksametylodisilazydek litu
L-SOP	O-fosfono-L-seryna
LSP1-2111	kwask [((3S)-3-amino-3-karboksy)propylo][[(4-hydroksy-5-metoksy-3-nitrofenylo)hydroksymetylo]fosfinowy
LSP1-3081	[(3S)-3-(3-amino-3-karboksypropyl(hydroksy)fosfinylo)-hydroksymetylo]-5-nitrotiofen
LSP4-2022	kwask [((3S)-3-amino-3-karboksy)propylo][[(4-(karboksymetoksy)fenylo)hydroksymetylo]fosfinowy
LTD	<i>long-term depression</i> , długotrwałe osłabienie synaptyczne
LTP	<i>long-term potentiation</i> , długotrwałe wzmocnienie synaptyczne
LY2140023	2,2-ditlenek kwasu (1R,4S,5S,6S)-4-((S)-2-amino-4-(metylotio)butanamido)-2-tiabicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksylowego
LY2794193	kwask (1S,2S,4S,5R,6S)-2-amino-4-[(3-metoksybenzoilo)amino]bicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
LY2812223	kwask (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ylosulfanylo)bicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
LY33943	kwask (4R)-4-[(2E)-3-(2-naftalenylo)-2-propen-1-ylo]-L-glutaminowy
LY341495	(2S,1'S,2'S)-2-(9-ksantylometylo)-2-(2'-karboksycyklopropylo)glicyna
LY354740	kwask (1S,2S,5R,6S)-2-aminobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
LY379268	kwask (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylobicyklo[3.1.0]-heksano-4,6-dikarboksylowy
LY389795	kwask (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-tiabicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksylowy
LY404039	kwask (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2,2-diokso-2 λ 6-tiabicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksylowy
LY5441850	kwask (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-metylobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
LY544344	kwask (1R,4S,5S,6S)-4-(((2S)-2-aminopropanoilo)amino)bicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksylowy

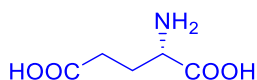
MAP4	kwask (S)-2-amino-2-metylo-4-fosfonobutanowy
MCCG-1	α -metylo-cyklopropyloglicyna
mCD-CCG	(2S, 1'S, 2'S)-2-[2,2-bis(3-chlorofenylo)etylo](2-karboksycykloprop-1-ylo)glicyna
Me	grupa metylowa
Mel	jodek metylu
Mg ²⁺	kation magnezowy
mGluR	metabotropowy receptor glutaminergiczny
mGluRs	metabotropowe receptory glutaminergiczne
mGluR ₁	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 1
mGluR ₂	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 2
mGluR ₃	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 3
mGluR ₄	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 4
mGluR ₅	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 5
mGluR ₆	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 6
mGluR ₇	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 7
mGluR ₈	metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 8
MGS0274	kwask (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((1S)-1-(((1R,2S,5R)-5-metylo-2-(propan-2-ylo)cykloheksylo]okso}karbonylo]okso]etoksy}karbonylo)bicyklo[3.1.0]heksano-2-karboksylowy
MGS0008	kwask (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
MGS0022	kwask (1R,2S,5R,6R)-2-amino-6-fluorobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
MGS0028	kwask (1S,2R,3S,5R,6R)-2-amino-3-hydroksy-4-oksobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
MGS0039	kwask (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-dichlorobenzyluksy)-6-fluorobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy
MSOP	2-metylo-O-fosfono-L-seryna
Na ⁺	kation sodowy
NAAG	kwask N-acetylo-L-aspartylo-L-glutaminowy
NM-ADPC	kwask (2R,4R)-4-amino-1-(1-naftylo)metylo)pirolidyno-2,4-dikarboksylowy
NMDA	kwask N-metylo-D-asparaginowy
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCC	chlorochromian pirydyny
PCCG-IV	(2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-karboksy-3'-fenylocyklopropylo)glicyna
PCG-1	trans-(2S,1'R,2'S)-2-(2'-fosfonocyklopropylo)glicyna
PT	fosfotrycyna
SYM 2081	kwask (R)-4-metyloglutaminowy
t-ADA	kwask trans-azetyldyno-2,4-dikarboksylowy
TFA	kwask trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TMSCI	chlerek trimetylosililu
TMSCN	cyjanek trimetylosililu

TMSI	jodek trimetylosililu
<i>trans</i> -ACPD	kwask <i>trans</i> -1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy
TsOH	kwask <i>p</i> -toluenosulfonowy
<i>trans</i> -MCG-I	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-2-(2-karboksy-3-metoksymetylcyklopropylo)glicyna
vGluT	pęcherzykowy transporter glutaminianu
XE-CCG-I	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-2-(2'-karboksy-3'-(2-ksantylloetylo)cyklopropylo)glicyna
XM-CCG-I	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-2-(2'-karboksy-3'-(2-ksantylometrylo)cyklopropylo)glicyna
Z-CPAP4	kwask (<i>S</i>)- <i>cis</i> -cyklopropylo-2-amino-4-fosfonobutanowy
Zn ²⁺	kation cynkowy

Wprowadzenie

Kwas glutaminowy **1** (Ryc. 1) należy do aminokwasów białkowych. Odgrywa istotną rolę w biosyntezie puryn i pirymidyn (Rodwell, 2000). Bierze również udział w przemianie metabolicznej do L-glutaminy przez syntetazę L-glutaminową (GS), która ma kluczowe znaczenie w funkcjonowaniu komórek.

W komórkach nowotworowych synteza L-glutaminy jest zaburzona wskutek obniżonej aktywności enzymu GS (syntetaza glutaminowa) (Livingston i in., 1970). Innym ważnym enzymem, którego wysoką aktywność można zaobserwować podczas karcynogenezy, jest transpeptydaza γ -glutamylowa (GGT), która katalizuje przeniesienie grupy γ -glutamylowej z glutationu (Corti i in., 2010).



kwas L-glutaminowy **1**

Rycina 1. Struktura kwasu L-glutaminowego.

1. Układ glutaminergiczny

Pochodne kwasu glutaminowego znalazły zastosowanie w farmakologii. Kilka z nich opisano jako potencjalne leki przeciwnowotworowe (Dutta i in., 2013). Jednak przede wszystkim kwas glutaminowy **1** to główny neuroprzekaźnik pobudzający, stanowiący największy system neurotransmisyjny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

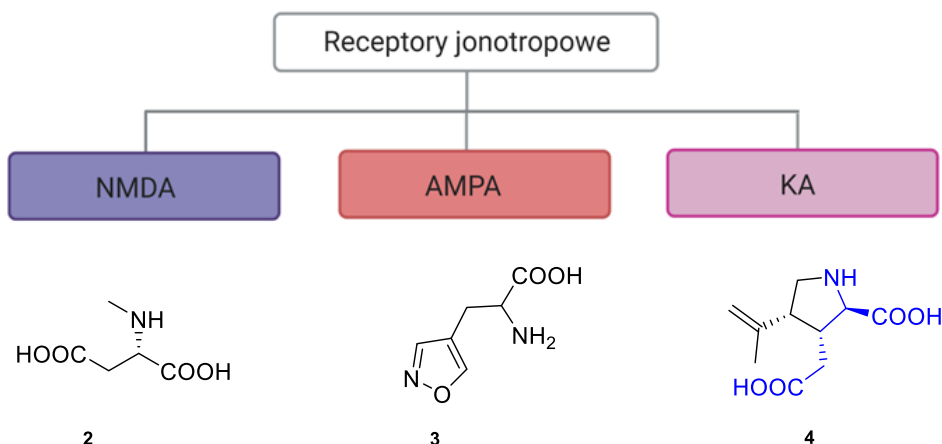
Jego synteza odbywa się w komórkach gleju z glutaminy przy współudziale glutaminazy – enzymu mitochondrialnego oraz z α -ketoglutaranu biorącego udział w cyklu Krebsa. Pęcherzykowy transporter glutaminianu (vGluT) przenosi glutaminian do pęcherzyków synaptycznych. Kwas glutaminowy **1** uwolniony podczas depolaryzacji neuronu przedostaje się do przestrzeni synaptycznej i pobudza liczne receptory, a następnie, uwolniony do sąsiednich komórek glejowych, jest wychwytywany przez EEAT (transporter aminokwasów pobudzających) i w następnej kolejności przekształcany przez enzym GS w glutaminę.

Kwas glutaminowy **1** reguluje pracę większości neuronów, a zaburzenia ze strony układu glutaminergicznego mogą prowadzić do poważnych konsekwencji w postaci chorób psychicznych lub neurologicznych. Zmiany w aktywności tego neurotransmitera (zarówno nadaktywność, jak i zmniejszenie aktywności) związane są z występowaniem takich zaburzeń jak depresja, lęk (Stachowicz i in., 2004), schizofrenia (Marek, 2010), epilepsja (Sierra-Paredes i Sierra-Marcuno, 2007), a także szereg chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (Lee i in., 2004), Parkinsona (Duty, 2010), płasawica Huntingtona (Fan, i Raymond, 2007; i in., 2009; Crupii i in., 2019). Najczęściej występującym zjawiskiem jest nadaktywność tego neurotransmitera w określonych obszarach mózgu, co może przyczynić się do rozwoju schizofrenii lub chorób neurodegeneracyjnych (Wieronska i in., 2016). Kwas glutaminowy **1** wywiera wpływ na dwa rodzaje receptorów: jonotropowe (iGluR) i metabotropowe (mGluR) (Schoepp i in., 1999; Kew i Kemp, 2005; Chen i Wyllie, 2006).

2. Receptory jonotropowe

Charakterystycznym elementem zlokalizowanych postsynaptycznie receptorów jonotropowych jest obecność w każdej molekułe kanałów jonowych. Przechodzenie jonów jest regulowane otwarciem lub też zamknięciem kanału, a to z kolei zależy od stymulacji przez odpowiedni przekaźnik chemiczny. Wszystkie glutaminergiczne receptory jonotropowe, oprócz glutaminianu, są selektywnie aktywowane przez określone związki wykazujące działanie agonistyczne. Od ich nazw

wywodzi się podział receptorów: NMDA **2** (kwas *N*-metylo-D-asparaginowy), AMPA **3** (kwas 2-amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolo-3-propionowy) oraz KA **4** (kwas kainowy) (Ryc. 2).

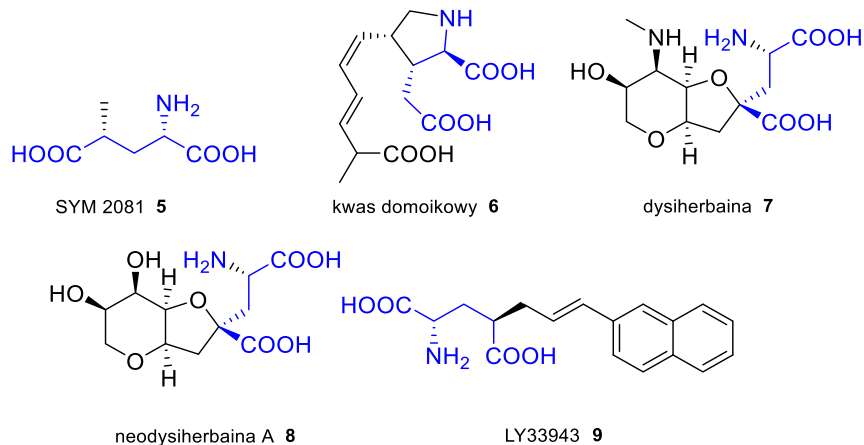


Rycina 2. Podział glutaminergicznych receptorów jonotropowych. Rycina stworzona za pomocą BioRender.com.

Receptory jonotropowe, poprzez kontrolę przepływu jonów na zewnątrz i do wnętrza komórki, wpływają na zmianę potencjału błonowego komórki (Ryc. 4) (Traynelis i in., 2010). Receptor NMDA jest najlepiej poznanym i zbadanym receptorem jonotropowym, zbudowanym z kanałów kationowych bramkowanych kwasem glutaminowym, które pośredniczą w powolnej transdukcji sygnału w synapsach. Do aktywacji receptora NMDA potrzebne są zarówno kwas glutaminowy, jak i glicyna. Otwieranie i zamykanie kanału jonowego jest bramkowane głównie przez wiązanie wyżej wymienianych ligandów, ale przepływ jonów zależy od potencjału błonowego komórki. Zewnątrzkomórkowe jony magnezu (Mg^{2+}) i cynku (Zn^{2+}) mogą wiązać się z określonymi miejscami na receptorze i blokować przechodzenie innych kationów przez otwarty kanał jonowy. Depolaryzacja komórki wypiera i odpycha jony (Mg^{2+}) i (Zn^{2+}) z porów, co umożliwia zależny od napięcia przepływ jonów sodowych i niewielkich ilości jonów wapniowych (Ca^{2+}) do komórki oraz potasu (K^+) z komórki (Liu i Zhang, 2000; Cull-Candy i in., 2001; Paoletti i Neyton, 2007; Traynelis i in., 2010). Receptor NMDA pełni istotną rolę w plastyczności synaptycznej i procesie uczenia się (Li i Tsien, 2009).

Receptor AMPA jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych receptorów w OUN. Pod wpływem wiązania neuroprzekaźnika staje się przepuszczalny dla jonów sodu (Na^+), potasu (K^+), a także wapnia (Ca^{2+}). Receptor ten ma ogromne znaczenie w rozwoju stanów padaczkowych, a zahamowanie jego aktywności może przyczyniać się do ograniczenia napadów drgawkowych (Rogawski, 2013).

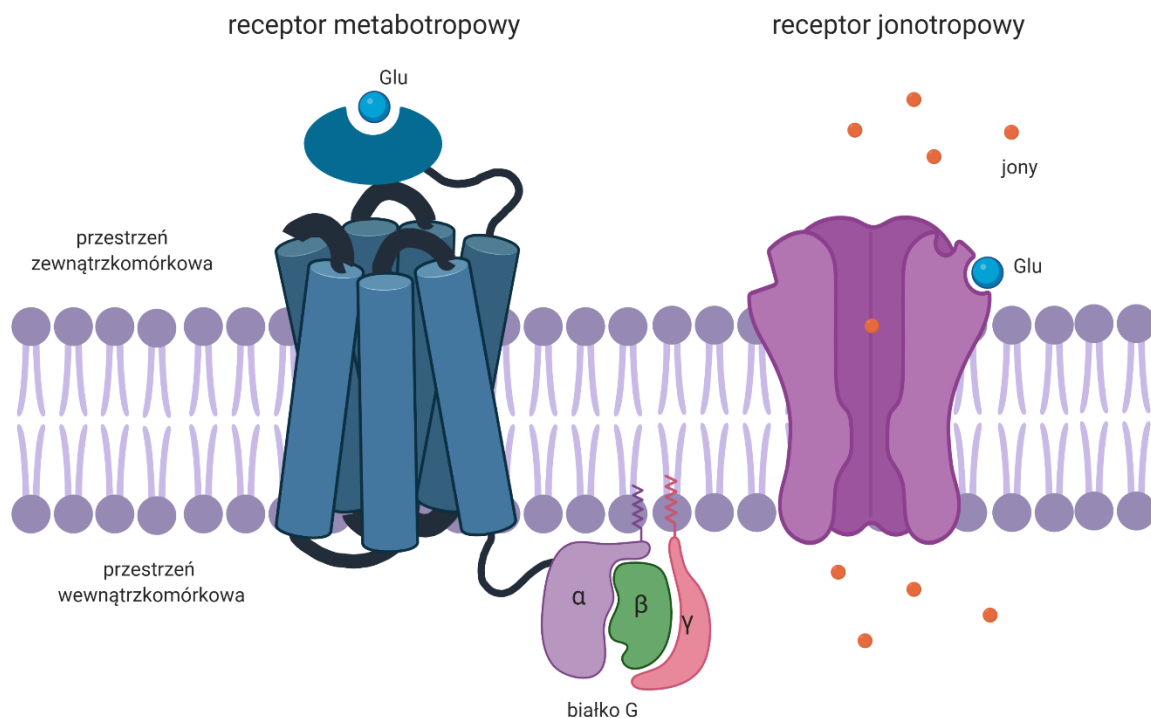
Receptor KA, najmniej dotychczas poznany spośród glutaminergicznych receptorów jonotropowych, reguluje – podobnie jak receptor AMPA – poziom jonów sodu (Na^+) i potasu (K^+) w komórce. Receptory KA mogą wykazywać „metabotropowe” funkcje (Lerma, 2006; Rodriguez-Moreno i Sihra, 2007), stąd wśród związków wykazujących działanie na tę grupę receptorów jest kilka pochodnych, które posiadają szkielet kwasu glutaminowego **1**, między innymi: SYM 2081 **5** [kwas (*R*)-4-metylo-L-glutaminowy] (Gu i in., 1995; Pedregal i in. 2000; Sagot i in., 2008), kwas domoikowy **6** (Cantrell i in., 1996; Sagot i in., 2008), dysiherbaina **7** (Sakai i in., 2001), neodysiherbaina A **8** (Shoji i in., 2006) oraz LY33943 **9** {kwas (4*R*)-4-[(2*E*)-3-(2-naftalenylo)-2-propen-1-ylo]-L-glutaminowy} (Ryc. 3) (Small i in., 1998).



Rycina 3. Struktury ligandów ze szkieletem kwasu glutaminowego oddziałujących z receptorami KA.

3. Receptory metabotropowe

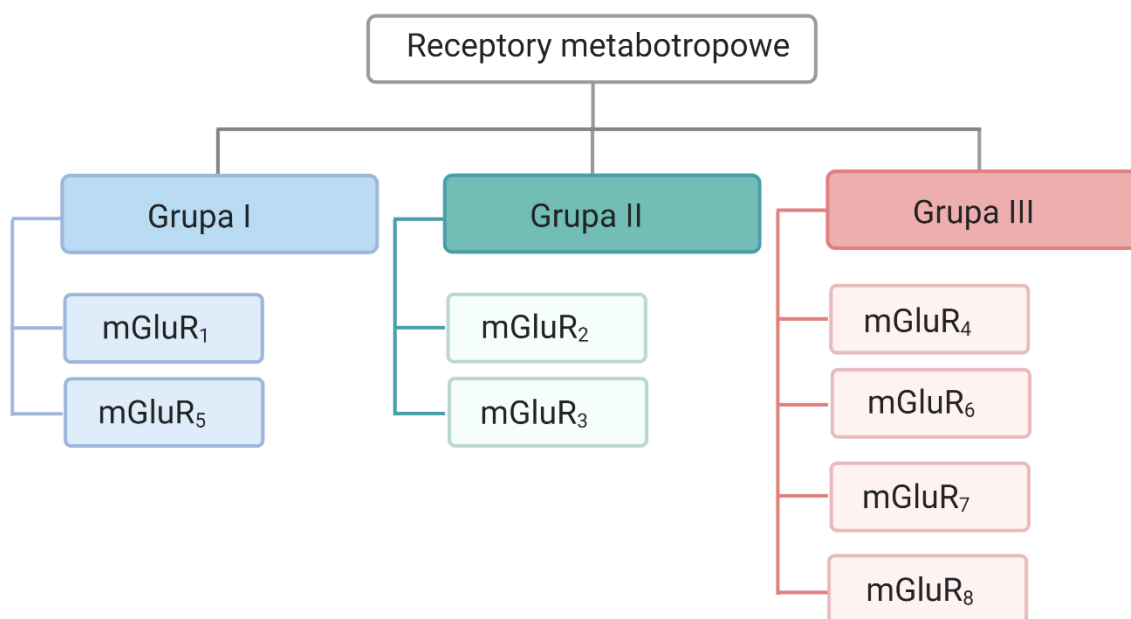
Glutaminergiczne receptory metabotropowe opisano po raz pierwszy w drugiej połowie lat 80. (Sładeczek i in., 1985; Nicoletti i in., 1986; Sładeczek i in. i in., 1988) i do tej pory stanowią przedmiot badań wielu grup badawczych. Glutaminergiczne receptory metabotropowe należą do klasy C, dużej grupy receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR), które są szeroko rozpowszechnione w OUN (Pin i in., 2003). W odróżnieniu od receptorów jonotropowych, nie posiadają kanału jonowego. Są zbudowane z łańcucha polipeptydowego siedmiokrotnie przechodzącego przez błonę komórkową, tworzącego trzy pętle wewnętrz- i trzy zewnętrzne. Na zewnątrz komórki znajduje się koniec aminowy (koniec N), który uczestniczy w wiązaniu neuroprzekaźnika, a wewnątrz komórki – koniec karboksylowy (koniec C), który jest aktywatorem białka G (Ryc. 4) (Schoepp i in., 1990).



Rycina 4. Schemat budowy receptorów glutaminergicznych: receptor metabotropowy; receptor jonotropowy. Rycina stworzona za pomocą BioRender.com.

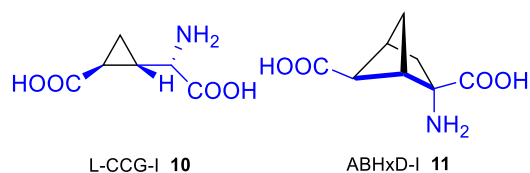
Ze względu na szerokie występowanie synaps glutaminergicznych receptory mGluR mogą uczestniczyć w wielu różnych funkcjach ośrodkowego układu nerwowego, co daje możliwość opracowania środków farmakologicznych, które selektywnie oddziałują z receptorami zaangażowanymi tylko w jedną lub określoną liczbę funkcji OUN. Zatem uzyskanie szczegółowego zrozumienia specyficznej roli receptorów mGluR może mieć ogromny wpływ na rozwój innowacyjnych strategii leczenia różnych zaburzeń psychiatrycznych i neurologicznych (Conn i Pin, 1997).

Obecnie stosowany podział ośmiu receptorów metabotropowych na 3 grupy został zaproponowany w 1992 roku przez Nakanishiego w oparciu o różnice w sekwencji aminokwasów tworzących I-rzędową strukturę receptorów we wtórnych przekaźnikach w kaskadzie sygnałowej oraz we właściwościach farmakologicznych (Nakanishi, 1992). W obrębie grupy występuje 70% homologii, a pomiędzy grupami spada ona do 45% (Ryc. 5).



Rycina 5. Podział metabotropowych receptorów glutaminergicznych. Rycina stworzona za pomocą BioRender.com.

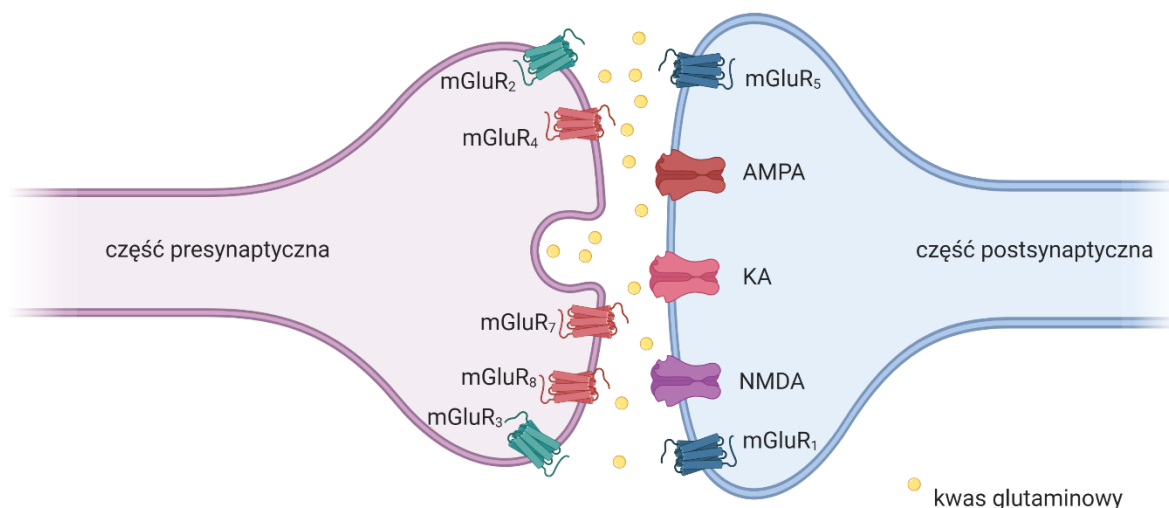
Pierwszym agonistą, dzięki któremu dokonano rozróżnienia między receptorami jonotropowymi i metabotropowymi, był *trans*-ACPD **12** (kwas *trans*-1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy) [izomer (1*S*,3*R*)] (Ryc. 8). Pomimo braku selektywności działania między podtypami receptorów mGluR związek ten wniósł znaczący wkład w badanie receptorów glutaminergicznych. Nieliczne cząsteczki wykazują agonistyczne działanie wobec wszystkich receptorów metabotropowych. Należą do nich kwas L-glutaminowy **1** (Ryc. 1), L-CCG-I **10** [(2*S*,1'*S*,2'*S*)-2-(karboksycyklopropylo)glicyna] (Hayashi i in., 1992) i ABHD-I **11** (kwas 2-aminobicyklo-[2.1.1]heksano-2,5-dikarboksylowy) (Ryc. 6). Zarówno L-CCG-I **10**, jak i ABHD-I **11** (Ryc. 6) są konformacyjnie usztywnione i naśladują bioaktywną rozszerzoną konformację glutaminianu wspólną dla wszystkich receptorów glutaminergicznych. Wprowadzając dodatkowe grupy funkcyjne do tych struktur można uzyskać selektywność działania względem podtypów receptorów.



Rycina 6. Struktury nieselektywnych agonistów metabotropowych receptorów glutaminergicznych.

4. Grupa I glutaminergicznych receptorów metabotropowych

Do I grupy należą postsynaptycznie zlokalizowane receptory mGluR₁ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 1) oraz mGluR₅ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 5) (Ryc. 7).



Rycina 7. Schemat synapsy glutaminergicznej ilustrującej rozmieszczenie glutaminergicznych receptorów jonotropowych i metabotropowych. Rycina stworzona za pomocą BioRender.com.

Jest to najlepiej poznana do tej pory grupa receptorów metabotropowych. Ich charakterystyczną cechą jest aktywacja błonowej fosfolipazy C, która uczestniczy w hydrolizie fosfatydyloinozytolu (Chapman i in., 1999).

Receptory mGluR₁ ulegają wysokiej ekspresji w komórkach Purkiniego w mózdku, gdzie biorą udział w zjawisku plastyczności synaptycznej związanym z kontrolą ruchów oczu, znajdują się również we wzgórzu, opuszce węchowej i niektórych neuronach hipokampu (Shutoh i in., 2002). Z kolei receptory mGluR₅ są zlokalizowane w neuronach piramidalnych hipokampu, gdzie regulują zjawisko LTP (długotrwałe wzmocnienie synaptyczne), związane z pamięcią przestrzenną (Anwyl, 2009). Receptory mGluR₅ znajdują się także w komórkach glejowych, ale ich funkcja w tych komórkach nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Oba receptory grupy I ulegają ekspresji w wielu innych obszarach mózgu i biorą udział w wielu procesach takich jak odpowiedź na ból (Varney i Gereau, 2002) czy kontrola ruchu przez układ pozapiramidowy (Attarian i Amalric, 1997). Receptory grupy I znajdują się również poza OUN, na przykład w zakończeniach czuciowych skóry, gdzie mogą przyczyniać się do odczuwania bólu zapalnego (Pin, 2008; Kumar i in. 2010).

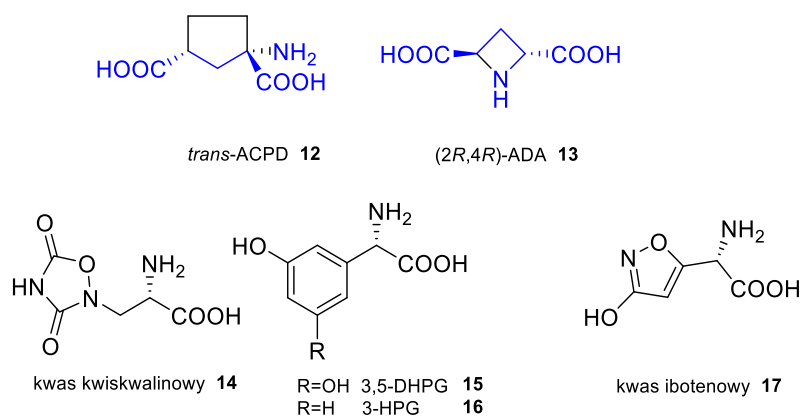
4.1. Związki o działaniu agonistycznym i antagonistycznym

W celu przestudiowania profilu farmakologicznego I grupy wykorzystano receptor mGluR₁. Scharakteryzowano kilka specyficznych agonistów, które uszeregowano względem siły wiązania do receptora: kwas kwiskwalinowy **14** (Ryc. 8) > 3,5-DHPG **15** (3,5-dihydroksyfenyloglicyna) (Ryc. 8) > *trans*-ACPD **12** [izomer (1*S*,3*R*)] (Ryc. 8) > kwas ibotenowy **17** (Ryc. 8) > L-CCG-I **10** (Ryc. 6) > 3-HPG **16** (3-hydroksyfenyloglicyna) (Ryc. 8) > *t*-ADA **11** (kwas *trans*-azetydino-2,4-dikarboksylowy [izomer (2*R*,4*R*)] (Ryc. 8) (Schoepp i in., 1999). Związki te wykazywały jednak mniejsze powinowactwo niż kwas glutaminowy **1** (Ryc. 1) (Tab. 1, wiersze 1, 4; Tab.2), ale jednocześnie nie wpływały na receptory jonotropowe ani na receptory mGluR₂ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 2) oraz mGluR₄ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 4) (Ito i in., 1992; Favaron i in., 1993; Brabet i in., 1995; Gereau i Conn, 1995; Gomeza i in. 1996; ManahanVaughan i in., 1996. Innymi agonistami dla receptora mGluR₁ są wcześniej wspomniane L-CCG-I **10** (Ryc. 6) oraz nieselektywny ABHxD-I **11** (Ryc. 6) (Kozikowski i in., 1998), które wykazują agonistyczne działanie także dla receptorów metabotropowych grupy II oraz w wyższych stężeniach niektórych receptorów grupy III (Tab. 1, wiersz 4) (Knopfel i in., 1995; Mistry i Challiss, 1996; Conti i in., 2002). Pośród przedstawionych związków na rycinie 8 jedynym selektywnym związkiem ze szkieletem kwasu glutaminowego jest *trans*-ADA **13** [izomer (2*R*,4*R*)].

Tabela 1. Powinowactwo wybranych nieselektywnych agonistów do receptorów mGluR.

Powinowactwo do receptorów mGluR wyrażone parametrem EC ₅₀ [μmol/l] [†]									
Lp.	Związek	Grupa I		Grupa II		Grupa III			
		mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
1	L-Glu ^{a,b}	1–13	3–11	0,3–12	2–9	3–17	5–38	2300	8–10
2	L-CCG-I ^{a,b}	2	3	0,5	0,4	9	6	230	3
3	ABHxD-I ^{a,b}	2	0,7	0,3	2	23	5	–	–
4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-ACPD ^c	10–80	5–7	18	8	>>300	300	–	–

[†]Wartości EC₅₀ były mierzone dla szczurzych sklonowanych receptorów ^a(Schoepp i in., 1999); ^b(Pin i in., 1999); ^c(Conn i Pin 1997).



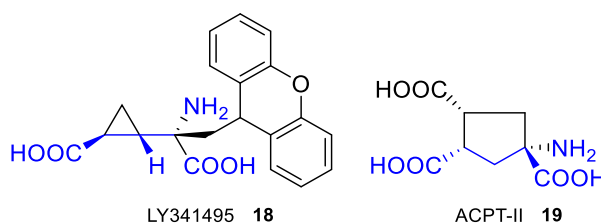
Rycina 8. Struktury agonistów I grupy receptorów metabotropowych.

Tabela 2. Powinowactwo selektywnego agonisty I grupy do receptorów mGluR.

Powinowactwo do receptorów mGluR wyrażone parametrem EC ₅₀ [μmol/l] †								
Związek	Grupa I		Grupa II		Grupa III			
	mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-ADA ^d	90	30	>1000	–	b.e ^e	–	–	–

†Wartości EC₅₀ były mierzone dla szczurzych sklonowanych receptorów. ^a(ManahanVaughan D. i in., 1996. ^bbrak efektu w stęż. 100μmol/l.

Antagoniści receptora mGluR₁ wykazywały działanie neuroprotektoryjne zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo* i uważane są za potencjalne nieopiodowe leki w leczeniu bólu (Varney i Gereau, 2002). W ostatnich latach pojawiły się doniesienia na temat potencjału anksjolitycznego antagonistów receptora mGluR₁ (Tatarczyńska i in., 2001; Stachowicz i in., 2004; Steckler i in., 2005). Badania przedkliniczne wskazały, że antagoniści receptorów mGluR₅ wywołują zarówno działanie przeciwlękowe, jak i przeciwdepresyjne (Spooren i in., 2003; Palucha i Pilc, 2007). Jednak większość związków wykazujących interesujące właściwości farmakologiczne wobec receptorów metabotropowych I grupy nie posiada w szkielecie kwasu glutaminowego, wyjątek stanowią związki LY341495 **18** oraz ACPT-II **19** (Ryc. 9), które wykazują działanie antagonistyczne także względem receptorów metabotropowych grup II i III (Tab. 3, wiersze 1, 2).



Rycina 9. Struktury nieselektywnych antagonistów metabotropowych receptorów glutaminergicznych ze szkieletem kwasu glutaminowego.

Tabela 3. Powinowactwo wybranych nieselektywnych antagonistów do receptorów mGluR.

Powinowactwo do receptorów mGluR wyrażone parametrem IC ₅₀ [μmol/l] †									
Lp.	Związek	Grupa I		Grupa II		Grupa III			
		mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
1	LY 341495 ^{a,b}	6,8–9,7	8,2	0,021	0,014	2,6–22	1,1–1,8	0,99	0,17
2	ACPT-II ^d	115	–	88	–	77	–	–	123

†Wartości IC₅₀ były mierzone dla szczurzych lub ludzkich (kiedy wskazano*) sklonowanych receptorów ^a(Schoepp i in., 1999); ^b(Chaki i in., 2004); ^d(Pin i in., 1999).

5. Grupa II glutaminergicznych receptorów metabotropowych

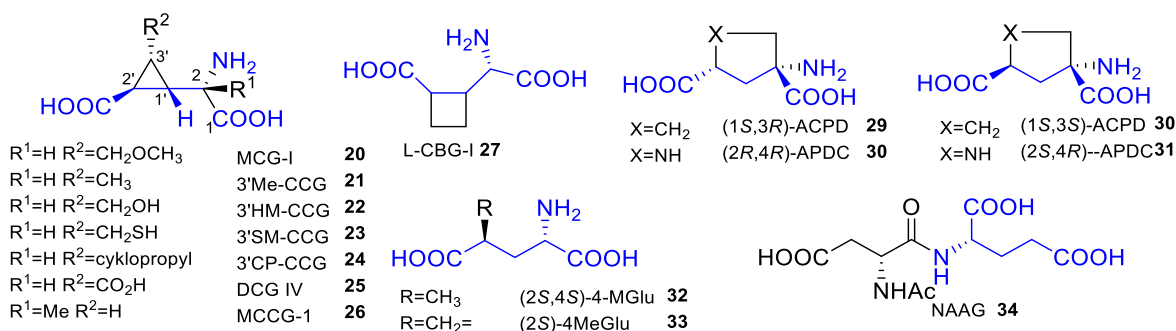
Metabotropowe receptory glutaminergiczne II grupy hamują aktywność cykazy adenylowej i zmniejszają wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP (cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu), ale ich głównym działaniem w neuronach jest regulacja aktywności różnych typów kanałów jonowych, w tym hamowanie kanałów wapniowych. W obrębie tej grupy można wyróżnić receptory mGluR₂ oraz mGluR₃ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 3), zlokalizowane presynaptycznie (Ryc. 7) (Chapman i in., 1999).

W wyniku pobudzenia tych receptorów następuje hamowanie uwalniania kwasu glutaminowego **1**. W mózgu receptory mGluR₂ ulegają silnej ekspresji w komórkach Golgiego w mózdzku oraz w neuronach ziarnistych, gdzie biorą udział w zjawisku LTD (długotrwałego osłabienia synaptycznego). Natomiast receptor mGluR₃ znajduje się nie tylko w neuronach, ale także w astrocytach, jednak jego rola w tego rodzaju komórkach nie została jeszcze do końca wyjaśniona. Receptory mGluR₃ ulegają ekspresji głównie w jądrze siatkowatym wzgórza, ale występują także w wielu innych obszarach mózgu, a niedawny rozwój selektywnych agonistów receptorów II grupy, takich jak np. eglumegad **35** (Ryc. 11), ujawnia potencjalne zastosowanie takich związków w leczeniu stanów lękowych i schizofrenii (Schoepp i in., 1999; Pin, 2008).

5.1. Związki o działaniu agonistycznym

W celu ustalenia agonistów dla całej grupy II receptorów metabotropowych przeprowadzono badania na receptorze mGluR₂ i uszeregowano je względem siły wiązania do tego receptora: DCG-IV **25** {(kwas (1*R*,2*R*)-3-[(1*S*)-1-amino-2-hydroksy-2-oxoetylo]cyklopropano-1,2-dikarboksylowy} (Ryc. 10) ≥ L-CCG-I **10** (Ryc. 6) > (2*R*,4*R*)-APDC **30** [kwas (2*R*,4*R*)-4-aminoprolidyno-2,4-dikarboksylowy] (Ryc. 10) > kwas glutaminowy **1** (Ryc. 1) > (1*S*,3*S*)-ACPD **30** (Ryc. 10) = (1*S*,3*R*)-ACPD **29** (Ryc. 10). Spośród nich jedynie związek (2*R*,4*R*)-APDC **24** okazał się specyficznym agonistą grupy II, ponieważ DCG-IV **20** (Ryc. 10) jest także agonistą jonotropowego receptora NMDA (Hayashi i in. i in., 1993).

Związki z podstawnikami w pozycji 3', takimi jak grupa metylowa w 3'-Me-CCG **21** [(2*S*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-2-(2'-karboksy-3'-metylcyklopropylo)glicyna] (Ryc. 10), hydroksymetylowa w 3'-HM-CCG **22** [(2*S*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-2-(2'-karboksy-3'-hydroksymetylocyklopropylo)glicyna] (Ryc. 10) czy cyklopropylowa w 3'-CP-CCG **24** [(2*S*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-2-(2'-karboksy-3'-(cyklopropylo)cyklopropylo)glicyna] (Ryc. 10), wykazywały działanie agonistyczne z podobnym powinowactwem do receptorów metabotropowych II grupy (Collado i in., i in. 2002; Collado i in., i in. 2004; Stanley i in., i in. 2010) (Tab. 4, wiersze 9, 10, 11). Zamiana ugrupowania w pozycji 3' z hydroksymetylowego (związek **22**) na merkaptometylowe (związek **23**) skutkowałą zmniejszeniem powinowactwa do receptorów mGluR₂ i mGluR₃ (Tab. 4, wiersze 11, 12). Jednocześnie zaobserwowano działanie agonistyczne związku 3'-SM-CCG **23** [(2*S*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-2-(2'-karboksy-3'-merkaptometylocyklopropylo)glicyny] (Ryc. 10) względem receptorów mGluR₂ i antagonistyczne względem mGluR₃.



Rycina 10. Struktury agonistów II grupy receptorów metabotropowych ze szkieletem kwasu glutaminowego.

Tabela 4. Powinowactwo wybranych selektywnych agonistów II grupy do receptorów mGluR.

Powinowactwo do receptorów mGluR wyrażone parametrem EC ₅₀ [μmol/l] [†]									
Lp.	Związek	Grupa I		Grupa II		Grupa III			
		mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
1	LY354740 ^{*a,b}	> 100	> 100	0,01	0,04	> 100	3	> 100	12
2	LY404039 ^{*u}	>100	>100	0,023	0,048	>100	16,8	>100	
3	(2R,4R)-APDC ^c	>100	>100	0,4	0,4	>300	110	>300	>100
4	LY379268 ^{*a}	> 100	> 100	0,003	0,005	21	0,4	> 100	2
5	LY389795 ^{*a}	> 100	> 100	0,004	0,008	> 100	2	> 100	7
6	MGS0008 ^e	> 100	> 100	0,029	0,049	> 100	> 100	> 100	–
7	MGS0022 ^e	> 100	> 100	0,017	0,081	> 100	> 100	> 100	–
8	MGS0028 ^e	> 100	> 100	0,0006	0,0021	> 100	> 100	> 100	–
9	3'Me-CCG ^f	> 100	> 100	0,008	0,038	> 100	1,198	> 100	132
10	3'CP-CCG ^{aa}	>100	–	0,05	–	> 100	–	–	–
11	3'HM-CCG ^e	> 100	> 100	0,004	0,007	1,8	0,147	> 100	0,010
12	3'SM-CCG ^x	–	–	0,047	ant.	–	–	–	–
13	LY 541850 ^h	b.e ^f	b.e ^f	0,16	ant.	b.e ^f	–	b.e ^f	b.e ^f
14	DCG IV ^a	ant.	ant.	0,1–0,4	0,1–0,2	ant.	ant.	ant.	ant.
25	NAAG ^{a,b}	> 300	> 300	134–1000	10–65	> 300	> 300	–	–

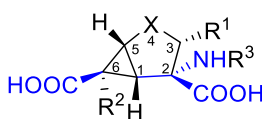
[†]Wartości EC₅₀ były mierzone dla szczurzych lub ludzkich (kiedy wskazano*) sklonowanych receptorów. ant. – antagonist. ^a(Schoepp i in., 1999); ^b(Pin i in., 1999); ^c(Conn i Pin, 1997); ^d(Manahan-Vaughan i in., 1996); ^e(Selvam i in., 2007); ^f(Nakazato i in., 2000); ^g(Collado i in., 2002); ^h(Dominguez i in., 2005); ⁱ(Kroona i in., 1991); ^j(Cuomo i in., 2009); ^k(Beurrier i in., 2009); ^l(Selvam i in., 2018); ^m(Schann i in., 2006); ⁿ(Frauli i in., 2007); ^p(Filosa i in., 2006); ^qbrak efektu w stęż. 100 μmol/l; ^r(Rorick-Kehn i in., 2007); ^s(Bessis i in., 2001); ^t(Acher i in., 2001); ^x(Gonzalesi in., 2005); ^y(Ayalai in., 2008); ^{aa}(Stanley i in., 2010); ^{ab}(Amori i in., 2006).

Wykazano, że związek L-CCG-I **16** (Ryc. 6) jest aktywny względem mGluR₁ i mGluR₄, jednak z kilkukrotnie mniejszym powinowactwem niż do receptora mGluR₂ (Tab. 1, wiersz 2) (Hayashi i in., 1992; Gomeza i in., 1996; Brabet i in., 1998). Z kolei związek (1S,3S)-ACPD **30** (Ryc. 10), który jest szeroko stosowany jako agonista grupy II, wykazywał aktywność agonistyczną także względem receptora mGluR₄, chociaż z mniejszym powinowactwem.

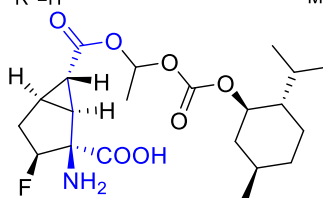
Szczególnie interesującą grupą związków są bicykliczne analogi kwasu glutaminowego otrzymane jako pochodne L-CCG-I **10** (Ryc. 6). Z uwagi na obecność drugiego pierścienia charakteryzują się one zarówno większą siłą działania, jak i selektywnością względem II grupy receptorów metabotropowych (Gonzalez i in., 2005). Selektywność działania względem receptorów grupy II wykazywały pochodne bicyklo[3.1.0]heksanu, posiadające w swojej strukturze w pięcioczłonowym pierścieniu: atom tlenu {LY379268 **40** – kwas (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylbicyklo[3.1.0]-heksano-4,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) (Tab. 4, wiersz 4) (Monn i in., 1999), atom siarki {LY 389795 **41** – kwas (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-tiabicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) (Monn i in., 1997), a także grupę sulfonylową {LY404039 **38** – kwas (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2,2-diokso-2λ6-tiabicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) (Tab. 1, wiersz 7) (Monn i in., i in. 2007). Eglumegad **35** (Ryc. 11) (Bond i in., 1997; Schoepp i in., 1997) był pierwszym opisanym agonistą działającym w stężeniu nanomolowym (Tab. 4, wiersz 1) (Monn i in., 1997). Wprowadzenie do struktury związku **35** (Ryc. 11) w pozycję 3 lub 6 atomu fluoru MGS0008 **44** {kwas (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorbicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) (Chappell i in., 2016) oraz MGS0022 **45** (Ryc. 11) (Yasuhara i in., 2006b) nie wpłynęło na poprawę aktywności agonistycznej (Tab. 4, wiersze 1, 6, 7). Obecność grupy karbonylowej w strukturze związku MGS0028 **46** {kwas (1S,2R,3S,5R,6R)-2-amino-3-hydrokso-4-oksobicyklo [3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) (Ago i in., 2012) spowodowała wzmocnienie działania

agonistycznego (Tab. 4, wiersz 8). Podobną selektywność zaobserwowano dla związku **42** - LY541850 {kwas (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-2-amino-3-metylobicyclo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) (Hanna i in., 2013, Dominguez i in., 2005) (Tab. 4, wiersz 13). Związek LY2812223 **43** {kwas (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylo)bicyclo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy} (Ryc. 11) z ugrupowaniem tiotriazolowym w pozycji 4 wykazywał aktywność farmakologiczną względem różnych podtypów receptorów (Monn i in., 2015). Spośród opisanych dotychczas związków selektywność działania względem mGluR₂ wykazywały 3'*SM*-CCG **23** (Ryc. 10), LY 541850 **42** (Ryc. 11) oraz LY 2812223 **43** (Ryc. 11). Natomiast kompetencyjnym agonistą receptora mGluR₃ różnicującym między receptorami metabotropowymi II grupy jest NAAG **34** (kwas *N*-acetylo-L-aspartylo-L-glutaminowy) (Ryc. 10) (Chopra i in., 2009) (Tab. 4, wiersz 15). Cząsteczki z dodatkowymi hydrofilowymi grupami, np. aminową [(2*R*,4*R*)-APDC **24**] oraz karboksylową [DCG-IV **25**] (Ryc. 10), wykazywały powinowactwo do receptorów metabotropowych II grupy w stężeniach mikromolowych (Tab. 4, wiersze 3, 13).

Talaglumetad **36** (Ryc. 11), będący prolekiem eglumegadu **35** (Ryc. 11) o agonistycznej aktywności wobec receptorów mGluR₂ i mGluR₃ wykazywał skuteczność w leczeniu zespołu lęku uogólnionego, jednak ze względu na pojawienie się drgawek jako niepożądanego efektu ubocznego zawieszono dalsze badania przedkliniczne (Dunayevich i in., i in. 2008). Z kolei związek **39** (Ryc. 11) jako prolek agonisty receptorów mGluR₂ i mGluR₃ – LY404039, **38** (Ryc. 11) był pierwszym związkiem działającym na receptory mGluR, który został zakwalifikowany do III fazy badań klinicznych w leczeniu schizofrenii (Kinon i Gomez, 2013; Monn i in., 2018). Wykazywał poprawę pozytywnych i negatywnych symptomów schizofrenii w podwójnie ślepej próbie oraz charakteryzował się lepszym profilem metabolicznym niż olanzapina (Patil i in., 2007, co potwierdza znaczenie receptorów II grupy w leczeniu zaburzeń nastroju.



X=CH ₂	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	LY354740	Eglumegad	35
X=CH ₂	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =C(O)CH(NH ₂)(CH ₃)	LY544344	Talaglumetad	36
X=CH ₂	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =C(O)CH(NH ₂)(CH ₂) ₂ SCH ₃	LY2140023		37
X=SO ₂	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	LY404039	Pomaglumetad	38
X=SO ₂	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =C(O)CH(NH ₂)(CH ₂) ₂ SCH ₃	LY2140023		39
X=O	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	LY379268		40
X=S	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	LY389795		41
X=CH-CH ₃	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	LY541850		42
X=CH-(5-tio(1 <i>H</i> -2,4)triazol)	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	LY2812223		43
X=CH ₂	R ¹ =F	R ² =H	R ³ =H	MGS0008		44
X=CH ₂	R ¹ =H	R ² =F	R ³ =H	MGS0022		45
X=CO	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	MGS0028		46
X=CH-OH	R ¹ =H	R ² =H	R ³ =H	MGS0034		47

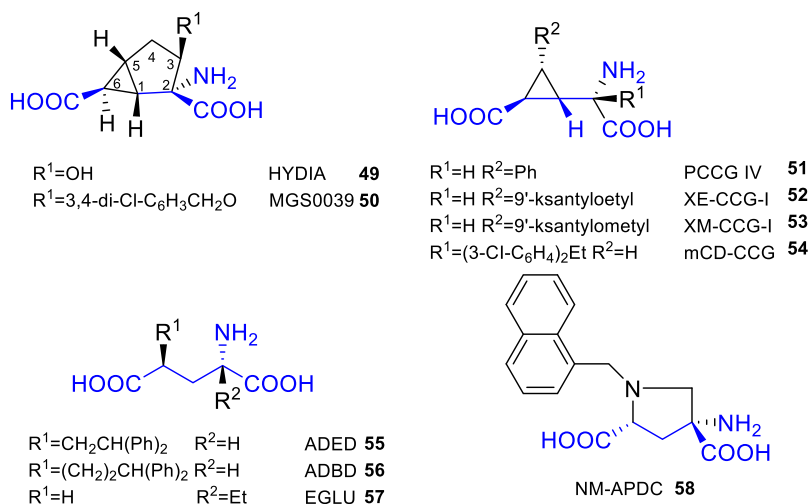


MGS0274 **48**

Rycina 11. Struktury agonistów II grupy receptorów metabotropowych ze szkieletem kwasu glutaminowego.

5.2. Związki o działaniu antagonistycznym

Najsilniejszymi agonistami są pochodne związku L-CCG-I **10** (Ryc. 6), natomiast najsilniejszymi antagonistami są związki, które posiadają w określonych pozycjach dodatkowy podstawnik arylowy. Związki LY341495 **18** (Ryc. 9) (Schoepp i in., 1999) i XE-CCG-I **52** (Ryc. 12) (Schoepp i in., 1999) posiadające w swojej strukturze podstawnik 9'-ksantenyloetylowy w pozycji odpowiednio 2 i 3' oraz XM-CCG-I **53** (Ryc. 12) z podstawnikiem 9'-ksantenyloetylowym w pozycji 3' wykazywały powinowactwo do receptorów mGluR₂ i mGluR₃, przy czym w związki **18** i **52** w stężeniach nanomolowych (Tab. 5, wiersz 5). Aktywność antagonistyczna związków z podstawnikami aryłowymi zarówno w pozycji 2, jak i 3' prowadzi do wniosku, że podstawniki prawdopodobnie oddziałują z tą samą kieszenią wiążącą receptora. Ponadto związek XE-CCG-I **52** (Ryc. 12), mimo że wykazuje mniejsze powinowactwo względem receptora mGluR₃ w porównaniu z nieselektywnym LY341495 **18** (Ryc. 9), jest jednocześnie selektywny względem receptorów II grupy (Pellicciari i in., 2001). Pochodna mCD-CCG **54** (Ryc. 12) posiadająca w pozycji 2 podstawnik 2,2-bis(3-chlorofenyl)etylowy wykazywała podobną siłę wiązania do receptorów mGluR₂ i mGluR₃, jak związek LY341495 **18** (Ryc. 9) z podstawnikiem 9'-ksantenyloetylowym w tej samej pozycji (Nakazato i in., 2000; Bertrand i in., 2002; Sorenseni in., 2003; Dominguez i in., 2005) (Tab. 5, wiersze 3, 4). Związek HYDIA **49** (Ryc. 12) (Lundstrom i in., 2009), jak również *O*-benzylowa pochodna MGS0039 **50** [kwas (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-3-(3,4-dichlorobenzyl)oksy)-6-fluorobicyklo[3.1.0]heksano-2,6-dikarboksylowy] (Ryc. 12) działały jako silni kompetencyjni antagoniści wobec receptorów metabotropowych grupy II (Tab. 5, wiersz 7) (Chaki i in., 2004; Nakazato i in., 2004; Yasuhara i in., 2006b). Dla związków LY341495 **18** (Ryc. 9) oraz MGS0039 **51** (Ryc. 10) zaobserwowano silne działanie przeciwdepresyjne (Chaki i in., 2004; Palucha, 2006). Inne aryloalkilowe pochodne, takie jak ADED **55** [kwas (4*S*)-4-(3,3-difenylpropyl)-L-glutaminowy] (Ryc. 12), NM-ADPC **58** (Ryc. 12) oraz PCCG-IV **51** [kwas (2*R*,4*R*)-4-amino-1-(1-naftylometyl)pirolidyno-2,4-dikarboksylowy] (Tab. 5, wiersze 1, 8) (Schoepp i in., 1999), były selektywne względem II grupy receptorów metabotropowych w stężeniach mikromolowych. Działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe w badaniach na modelach zwierzęcych wykazywał antagonistą - MGS0039 **51** (Ryc. 12) (Yasuhara i in., 2006a; Yoshimizu i in., 2006).



Rycina 12. Struktury antagonistów II grupy receptorów metabotropowych ze szkieletem kwasu glutaminowego.

Tabela 5. Powinowactwo wybranych selektywnych antagonistów II grupy do receptorów mGluR.

Powinowactwo do receptorów wyrażone parametrem IC ₅₀ [μmol/l] †									
		Grupa I		Grupa II		Grupa III			
L.p.	Związek	mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
1	ADED ^a	> 300	>300	18	6,1	> 300	–	> 300	> 300
2	ADBD ^a	> 300	>300	50	30	> 300	-	> 300	> 300
3	mCD-CCG ^e	43	49	0,007	0,010	–	–	–	1,8
4	XE-CCG-I ^g	–	–	0,2*	0,075	–	–	–	–
5	XM-CCG-I ^g	–	–	6,4*	1,3	–	–	–	–
6	HYDIA ^f	> 100	> 100	0,10	0,11	22	–	–	15 (ago.)
7	MGS0039 ^b	> 100	–	0,020	0,024	1,7	2,1	–	–

†Wartości IC₅₀ były mierzone dla szczurzych lub ludzkich (kiedy wskazano*) sklonowanych receptorów. ago– agonista; b.e. – brak efektu.

^a(Schoepp D. i in., 1999); ^b(Chaki S. i in., 2004); ^c(Chen P.E. i in., 2000); ^d(Pin J.P. i in., 1999) ^e(Sorensen i in., 2003); ^f(Adam, G. i in., 1999);

^g(Pellicciari R. i in., 2001).

6. Grupa III glutaminergicznych receptorów metabotropowych

W III grupie glutaminergicznych receptorów metabotropowych można wyróżnić 4 podtypy:

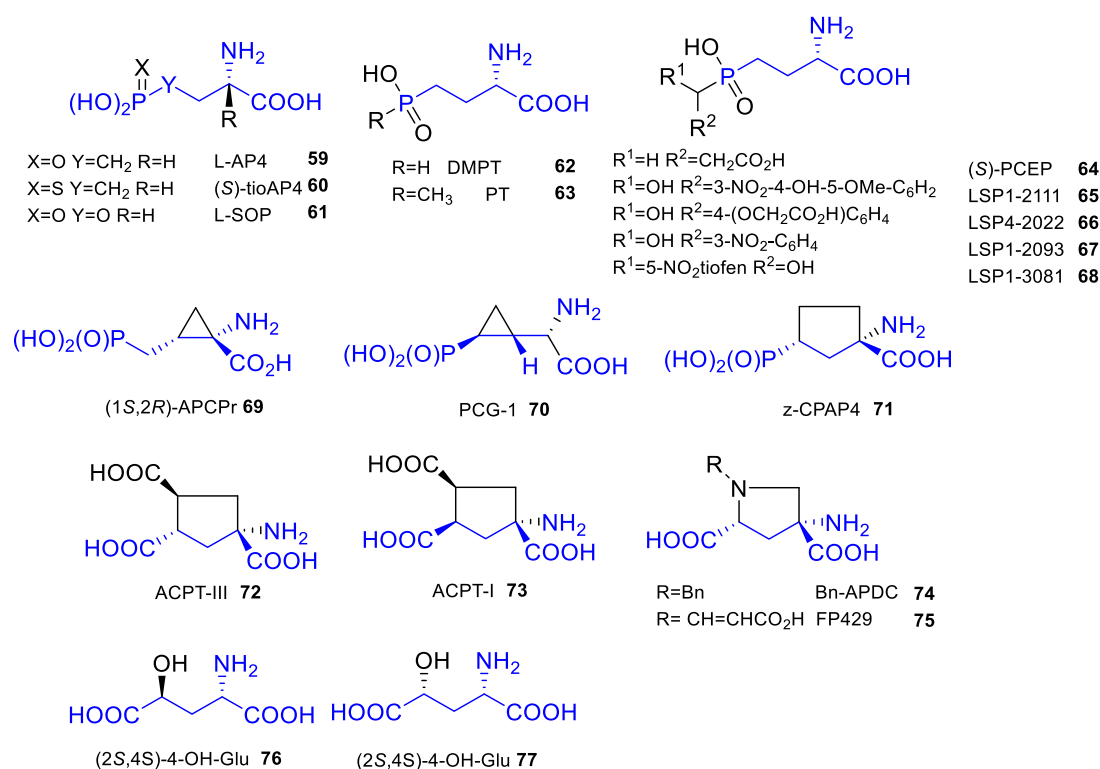
- mGluR₄ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 4),
- mGluR₆ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 6),
- mGluR₇ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 7),
- mGluR₈ (metabotropowy receptor glutaminergiczny typ 8).

Jest to najmniej poznana dotychczas grupa receptorów metabotropowych. Podobnie jak mGluR II grupy, receptory te przyczyniają się do hamowania szlaku cykazy adenylowej i są zlokalizowane presynaptycznie (Ryc. 7). Mimo podobieństw receptory II i III grupy wykazują inne właściwości farmakologiczne.

6.1. Związki o działaniu agonistycznym

Związki charakteryzujące się najlepszym powinowactwem do receptorów III grupy posiadają łańcuch węglowy zawierający dwie grupy karboksylowe, które mogą silnie oddziaływać z kieszenią wiążącą receptora o charakterze zasadowym (Rosemond i in., 2002; Rosemond i in., 2004). Związki L-AP4 **59** [kwas (S)-2-amino-4-fosfonobutanowy] (Ryc. 13), (S)-tio-AP4 **60** [kwas (S)-2-amino-4-tiofosfonobutanowy] (Ryc. 13) (Selvam i in., 2007), L-SOP **61** [O-fosfono-L-seryna] (Ryc. 13) i (1S,2R)-APCPr **69** [kwas (1S,2R)-1-amino-2-(fosfonometylo)cyklopropanokarboksylowy] (Ryc. 13) (Sibille i in., 2007) były najsilniejszymi agonistami działającymi w stężeniu mikromolowym wobec receptorów III grupy (Tab. 6, wiersze 5, 6). Wyjątkiem jest receptor mGluR₇, dla którego związki te wykazują słabe powinowactwo. Z kolei wcześniej opisana pochodna 3'HMCCG **22** (Ryc. 10) wykazywała podobne powinowactwo do receptora mGluR₈, jak i dla mGluR₂ oraz mGluR₃ (Tab. 4, wiersz 11) (Collado i in., 2004). Inne związki wykazujące powinowactwo do receptorów w stężeniu mikromolowym to PCG-1 **70** [*trans*-(2S,1'R,2'S)-2-(2'-fosfonocyklopropylo)glicyna] (Ryc. 14) (Amori i in., 2006), ACPT-III **73** [kwas (3S,4S)-1-aminocyklopentano-1,3,4-trikarboksylowy] (Ryc. 13) oraz ACPT-I **73** [kwas (1S,3R,4S)-1-aminocyklopentano-1,3,4-trikarboksylowy] (Ryc. 13) (Acher i in., 1997). Wykazano, że związek ACPT-I **73** (Ryc. 13) pokonuje barierę krew–mózg, co umożliwia tym samym łatwiejsze przeprowadzenie badań *in vivo*. Ponadto związek ten wykazywał potencjalne

działanie przeciwdepresyjne oraz przeciwparkinsonowskie w badaniach na modelach zwierzęcych (Konieczny i in., 2007; Lopez i in., 2007; Lopez i in., 2012). Na podstawie wirtualnego wysokoprzepustowego badania przesiewowego wyselekcjonowano kilka agonistów, m.in. LSP1-2111 **65** {kwas [[[3S)-3-Amino-3-karboksy]propylo] [(4-hydrokso-5-metoksy-3-nitrofenylo)hydroksymetylo]fosfinowy} (Ryc. 13) i LSP4-2022 **66** {kwas [[[3S)-3-amino-3-karboksy]propylo] [(4-(karboksymetoksy)fenylo)hydroksymetylo]fosfinowy} (Ryc. 13), które charakteryzowały się selektywnością wobec receptora mGluR₄ (Tab. 6, wiersze 9, 11) oraz (S)-PCEP **64** [kwas (S)-3-amino-3-karboksypropylo-2'-karboksyetylofosfinowy] (Ryc. 13) i LSP1-3081 **68** {[[(3S)-3-(3-amino-3-karboksypropyl(hydrokso)fosfinylo)-hydroksymetylo]-5-nitrotiofen} (Ryc. 13) (Tab. 1, wiersz 28), które wykazywały podobną siłę wiązania do receptorów, co związek L-AP4 **59** (Ryc. 13) (Selvam i in., 2018). Dodatkowo związki **65** i **66** (Ryc. 13) łagodziły objawy choroby Parkinsona oraz lęku w badaniach na modelach zwierzęcych (Beurrier i in., 2009; Cuomo i in., 2009). Niemniej istnieje niewiele selektywnych agonistów względem różnych podtypów receptorów III grupy. Można do nich zaliczyć związek **75** (Ryc. 13) – będący benzylową pochodną związku (2*R*,4*R*)-APDC **30** (Ryc. 10) (Frauli i in., 2007) (Tab. 6, wiersz 15). Z kolei *N*-2-karboksywinylova pochodna tego związku – FP429 **75** [kwas (2*S*,4*S*)-4-amino-1-((*E*)-2-karboksywinylo)pirolidyno-2,4-dikarboksylowy] (Ryc. 13) – wykazywała agonistyczne działanie wobec receptora mGluR₄ i była częściowym agonistą mGluR₈ (Tab. 6, wiersz 14) (Schann i in., 2006; Frauli i in., 2007).



Rycina 13. Struktury agonistów III grupy receptorów metabotropowych ze szkieletem kwasu glutaminowego.

Tabela 6. Powinowactwo wybranych selektywnych agonistów III grupy do receptorów mGluR.

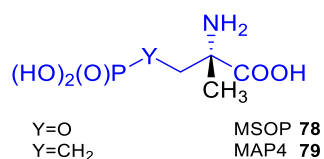
Powinowactwo do receptorów mGluR wyrażone parametrem EC ₅₀ lub K _i ^t [μmol/l] ^t									
Lp.	Związek	Grupa I		Grupa II		Grupa III			
		mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
1	L-AP4 ^{a,b}	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	0,2–1,2	0,6–0,9	160–500	0,06–0,9
2	L-tioAP4 ^e	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	0,04	0,7	200	0,05
3	DMPT ^e	–	–	–	–	4,05	27,8	> 500	1,72
4	PT ^e	–	–	–	–	> 500	> 500	> 500	412
5	L-SOP ^{a,b}	b.e.	b.e.	ant.	ant.	1–4	3	160–1200	2
6	(1S,2R)-APCPr ⁱ	–	–	–	–	0,6	1,9	602	0,3
7	Z-CPAP4 ^z	–	–	–	–	49	–	b.e.	124
8	LSP1-3081 ^l	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	0,16	3,3	419	0,51
9	LSP1-2111 ^k	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	2,2	1,7	53	66
10	LSP1-2093 ^v	–	–	–	–	0,55	8,81	> 1000	1,53
11	LSP4-2022 ^l	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	b.e ^r	0,11	4,2	12	29
12	ACPT-I ^{a,b,m}	ant.	> 1000	> 1000	–	7,2	18,4	–	7,0
13	ACPT-III ^{a,b,m}	ant.	–	ant.	–	8,8	19,2	–	7,0
14	FP429 ^{m,n}	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000	48	380	–	56 ^s
15	Bn-APDC ^a	> 1000	ant.	ant.	> 100	> 300	20	–	> 300
16	PCG-I ^{ab}	> 1000	> 1000	> 1000	–	9,4	13	700	63 ^t
17	(2S,4R)-4-OH-Glu ^w	373	–	161	–	–	–	–	69
18	(2S,4S)-4-OH-Glu ^w	11	–	137	–	–	–	–	53

^tWartości EC₅₀ lub K_i były mierzone dla szczurzych sklonowanych receptorów. ant. – antagonistą; b.e. – brak efektu; ^a(Schoepp i in., 1999); ^b(Pin i in., 1999); ^e(Selvam i in., 2007); ⁱ(Kroona i in., 1991); ^l(Cuomo i in., 2009); ^k(Beurrier i in., 2009); ^l(Selvam i in., 2018); ^m(Schann i in., 2006); ⁿ(Frauli i in., 2007); ^p(Filosa i in., 2006); ^rbrak efektu w stęż. 100 μmol/l; ^sczęściowy agonista; ^twartość K_i; ^w(Bessis i in., 2001); ^{ab}(Amori i in., 2006).

Związek Z-CPAP4 **71** (Ryc. 13), konformacyjnie usztywniony analog L-AP4 **59** (kwas L-2-amino-fosfonobutanowy) (Ryc. 13), wykazywał aktywność w mniejszych stężeniach dla receptora mGluR₈ niż mGluR₄ oraz brak aktywności względem receptora mGluR₇ (Tab. 6, wiersz 7) (Peterson i in., 1991). Pochodne kwasu L-glutaminowego **76** i **77** (Ryc. 14) z grupą hydroksylową w pozycji 4 także wykazywały umiarkowane działanie agonistyczne (Tab. 6, wiersze 17, 18).

6.2. Związki o działaniu antagonistycznym

Dotychczas nie opisano selektywnie działającego antagonisty III grupy receptorów metabotropowych. Wprowadzenie grup metylowych w pozycję α do struktury agonistycznie działających związków spowodowało zmianę aktywności otrzymanych pochodnych na antagonistyczną np. L-AP4 **59** (Ryc. 13) i MAP4 **79** (Ryc. 14) czy związki L-SOP **61** i MSOP **78** (Ryc. 14). Najlepszą aktywność antagonistyczną wykazywał nieselektywny LY341495 **16** (Ryc. 6) (Tab. 3, wiersz 1) (Wright i in., 2000).



Rycina 14. Struktury III grupy antagonistów receptorów metabotropowych ze szkieletem kwasu glutaminowego.

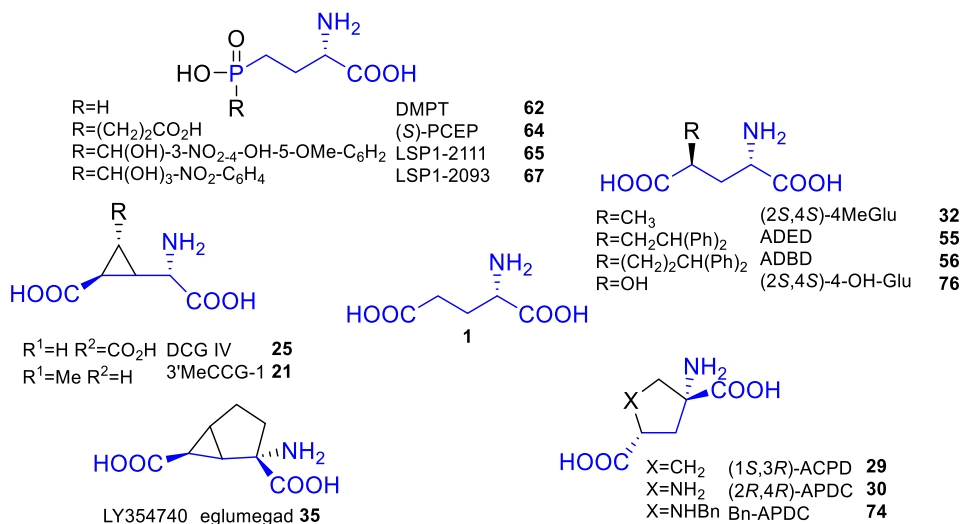
Tabela 7. Powinowactwo wybranych selektywnych antagonistów III grupy do receptorów mGluR.

Powinowactwo do receptorów mGluR wyrażone parametrem IC ₅₀ [μmol/l] [†]									
		Grupa I		Grupa II		Grupa III			
Lp.	Związek	mGluR ₁	mGluR ₅	mGluR ₂	mGluR ₃	mGluR ₄	mGluR ₆	mGluR ₇	mGluR ₈
1	DCG-IV ^d	390	630	ago.	ago.	22	40	25–40	15–32
2	MAP4 ^{a,c}	b.e.	–	500	–	90–190	–	–	25–105

[†]Wartości IC₅₀ były mierzone dla szczyrczych sklonowanych receptorów. ago–agonista; b.e. – brak efektu. ^a(Schoepp D. i in., 1999); ^c(Chen P.E. i in., 2000); ^d(Pin J.P. i in., 1999).

7. Synteza wybranych pochodnych kwasu glutaminowego

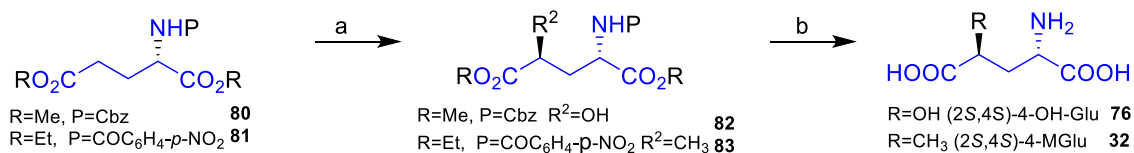
Pochodne kwasu glutaminowego oddziałujące z metabotropowymi receptorami glutaminergicznymi, pomimo wspólnego elementu strukturalnego, jakim jest kwasu glutaminowy, różnią się właściwościami fizykochemicznymi. Zróżnicowanie strukturalne otrzymanych do tej pory związków wynika z modyfikacji cząsteczki kwasu glutaminowego **1** (Ryc. 15) m.in. poprzez wprowadzanie do szkieletu węglowego dodatkowych grup funkcyjnych, jak również zastąpienie tych istniejących ugrupowaniami bioizosterycznymi (np. zastąpienie grupy karboksylowej funkcją fosfonylową). Otrzymano również szereg pochodnych, w których szkielet kwasu glutaminowego stanowi fragment usztywnionego fragmentu cyklicznego zaprojektowanego ligandu. Opisano wiele metody syntezy otrzymanych do tej pory związków, opracowano strategie syntezy w zależności od budowy związku oraz dostępności substratów. O ile w przypadku acyklicznych pochodnych najczęściej wykorzystywane strategie syntezy ograniczają się do kilku metod, w których przy użyciu tego samego substratu można otrzymać szereg pochodnych, to otrzymanie związków cyklicznych w większości przypadków wymagało opracowania niezależnych ścieżek syntezy. W niniejszym rozdziale opisano jedynie syntezy wybranych pochodnych kwasu glutaminowego **1** (Ryc. 15).



Rycina 15. Kwas L-glutaminowy i jego wybrane pochodne.

7.1. Synteza wybranych 4-podstawionych pochodnych kwasu L-glutaminowego

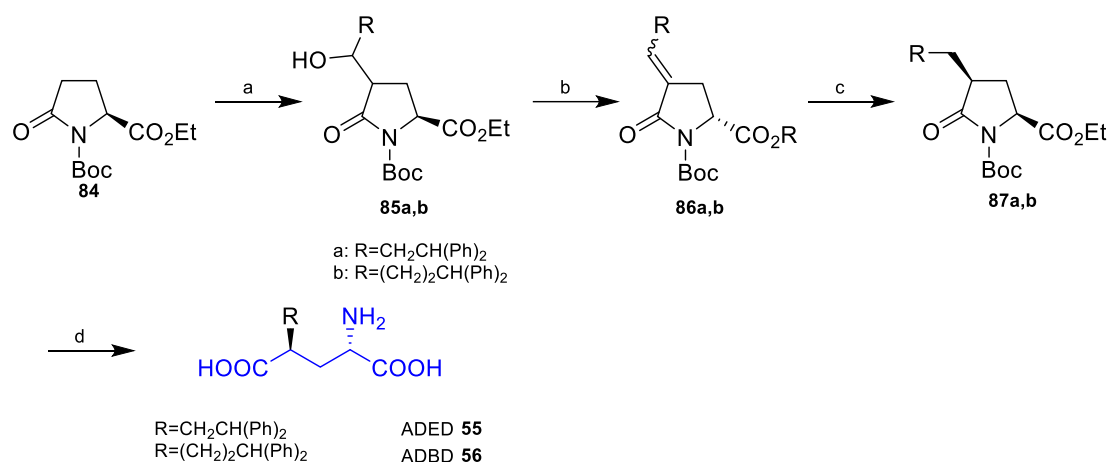
Kwas L-glutaminowy stanowi dogodny substrat w syntezie pochodnych sfunkcjonalizowanych w pozycji C4, w tym związków **32** i **76** (Schemat 1). W reakcji oksazyrydyną Davisa [3-fenilo-*N*-fenylosulfonylo]oksazyrydyna z anionem enolanowym generowanym *in situ* z pochodnej L-glutaminianu dimetylu **80** otrzymano mieszaninę (9:1) diastereoizomerycznych pochodnych sfunkcjonalizowanych w pozycji C4, przy czym związek **82** tworzył się jako główny produkt (Hanessian i Vanasse, 1993). W wyniku kwasowej hydrolizy dwuester **82** przekształcono następnie w chlorowodorek odpowiedniego kwasu **76**. Natomiast syntezę związku **32** zawierającego grupę metylową w pozycję C4 zrealizowano w wyniku diastereospecyficznego addycji jodku metylu (MeI) do anionu enolanowego zgenerowanego z odpowiednio ochronionej pochodnej kwasu glutaminowego **81**, a następnie hydrolizy kwasowej otrzymanej pochodnej **83** (Gu i in., 1995).



Schemat 1. Synteza pochodnych **76** i **32** za pomocą elektrofilowego podstawienia kwasu L-glutaminowego. Reagenty i odczynniki: a. LiHMDS, THF -78°C; 3-fenilo-*N*-fenylosulfonylo]oksazyrydyna (synteza **82**) lub CH₃I (synteza **83**); b. 6 M HCl.

N-Boc-pirolglutaminian etylu **84** wykorzystano w syntezie ligandów **55** i **56** (Schemat 2). W pierwszym etapie w wyniku kondensacji aldolowej związku **84** z 3,3-difenyloetanelem albo 4,4-difenylopropanalem prowadzonej w obecności eteratu trójfluorku boru otrzymano odpowiednie diastereoizomeryczne hydroksylowe pochodne **85a** i **85b**, które bez rozdzielania poddano eliminacji z utworzeniem mieszaniny izomerycznych 4-alkilidenopirolglutaminianów **86a** albo **86b**. W wyniku stereoselektywnego uwodornienia związków **86a** i **86b** otrzymano odpowiednie

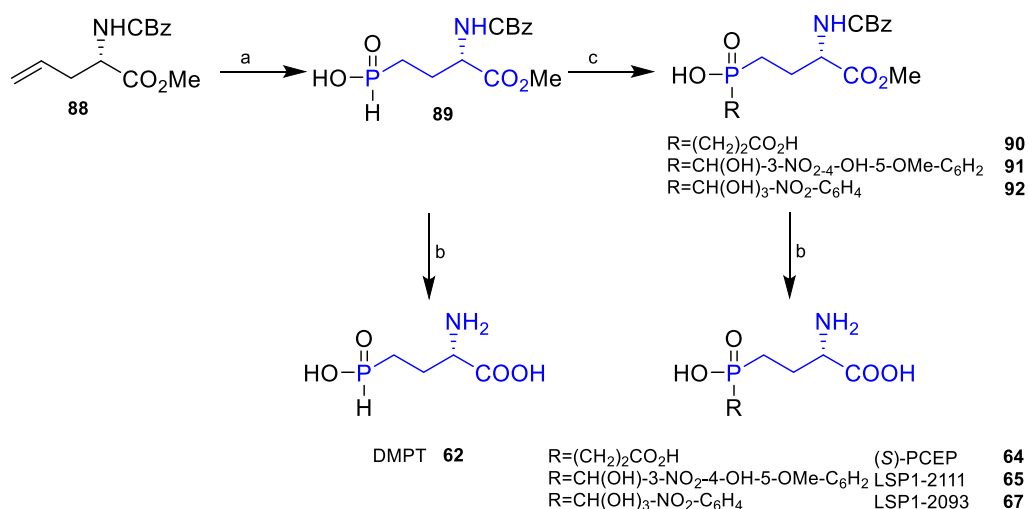
cis 4-podstawione piroglutaminiany **87a** i **87b**, które w warunkach hydrolytycznych przekształcono w zaprojektowane ligandy ADED **55** i ADBD **56** (Escribano i in., 1998).



Schemat 2. Synteza pochodnych **55** i **56** z piroglutaminianu etylu. Reagenty i odczynniki: a. LiHMDS, THF; RCHO, Et₂O, BF₃; b. MsCl Et₃N, c. H₂/PtO₂; d. 6N HCl lub LiOH/THF/H₂O.

7.2. Synteza wybranych fosforylowych pochodnych kwasu L-glutaminowego

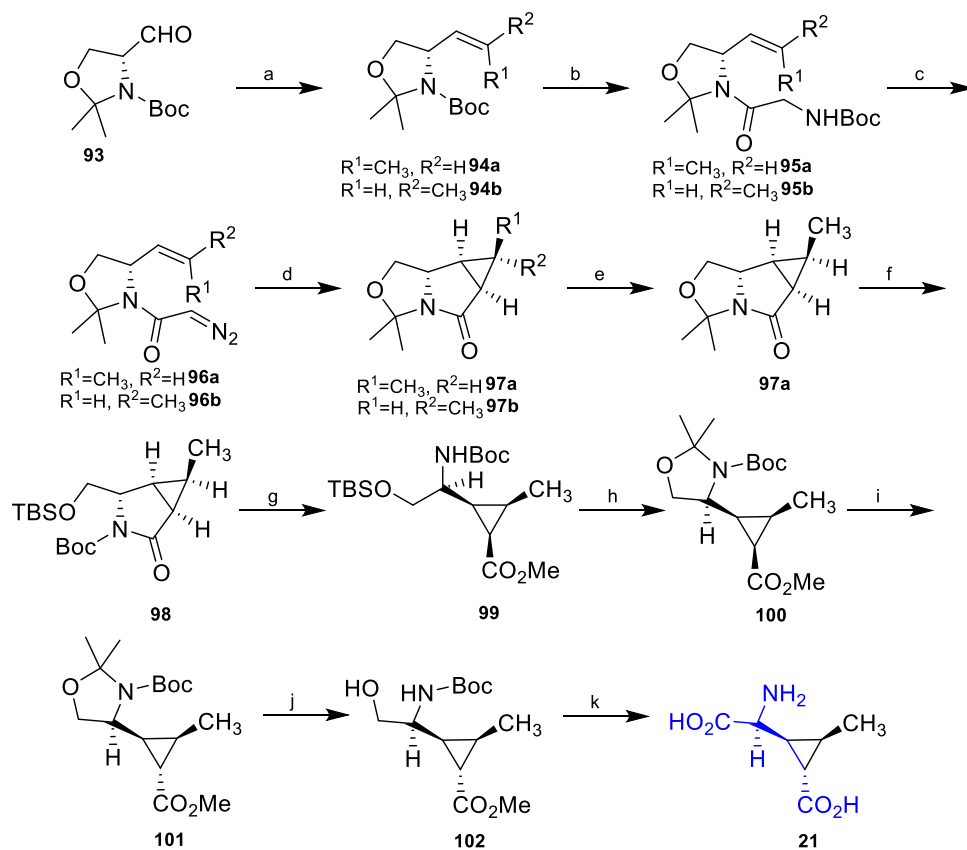
W syntezie fosfonianowych analogów kwasu glutaminowego **62**, **64**, **65**, **67** wykorzystano jako substrat odpowiednio ochronioną pochodną kwasu 2-aminopent-4-enowego **88** (Schemat 3). Wolnorodnikowa addycja kwasu fosfinowego do związku **88** prowadzi do utworzenia fosfinianu **89**, który w warunkach hydrolizy kwasowej przekształcono bezpośrednio w wolny kwas fosfinowy **62**, natomiast synteza analogów **65** i **67** odpowiednio sfunkcjonalizowanych na atomie fosforu wymagała uprzedniej addycji związku karbonylowego do silylowej pochodnej związku **89**, a w końcowym etapie kwasowej hydrolizy powstałych estrów metylowych **90–92** do odpowiednich sfunkcjonalizowanych fosfinianowych pochodnych kwas glutaminowego **62**, **64**, **65**, **67** (Selvam i in., 2007; Selvam i in., 2010; Commare B. i in., 2015).



Schemat 3. Synteza pochodnych **62**, **64**, **65** i **67** z winyloglicynianu metylu. Reagenty i odczynniki: a. AIBN, H₃PO₂, MeOH, 80°C, 94%; b. 6N HCl, t.wrz., Dowex, 60–100%; c. CH₂Cl₂, BSA, akrylan etylu lub odpowiedni benzaldehyd, 29–95%.

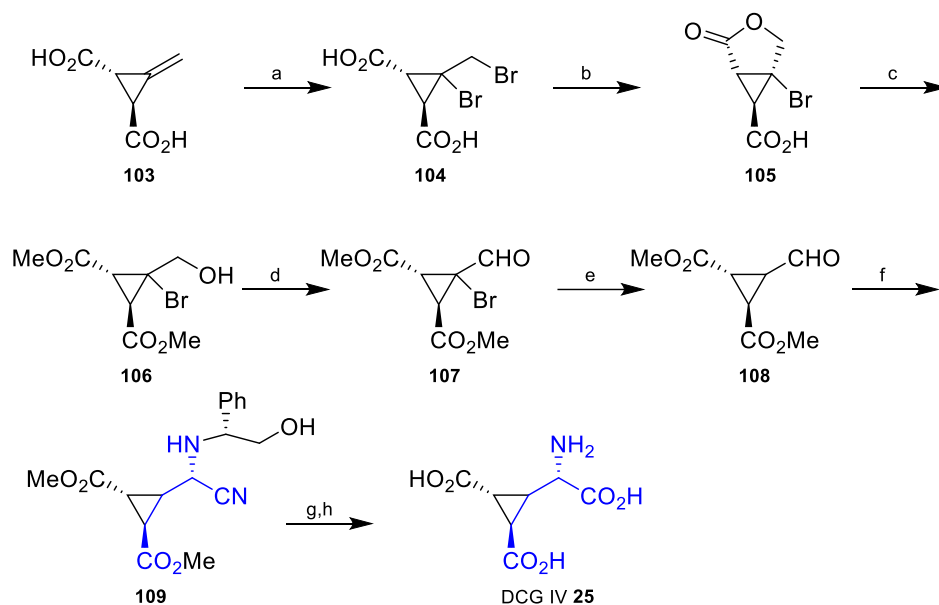
7.3. Synteza wybranych pochodnych kwasu L-glutaminowego ze szkieletem cyklopropanu

Syntezę pochodnej cyklopropyloglicyny 3'MeCCG **21** zrealizowano przy wykorzystaniu aldehydu Garnera **93**, który w reakcji Wittiga z bromkiem metylotrifenylfosfoniowym przekształcono w izomeryczne produkty **94a** i **94b**. W wyniku hydrolytycznego usunięcia grupy *tert*-butoksykarbonylowej, a następnie reakcji wolnych amin z odpowiednio ochronioną pochodną glicyny, otrzymano amidy **95a,b**, które przekształcono w pochodne **96a,b** poprzez hydrolytyczne uwolnienie funkcji aminowej, a następnie diazowanie. Kluczowym etapem syntezy była stereoselektywna wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja katalizowana palladem, w wyniku której uzyskano *exo*-addynty **97a** i **97b** zawierające w strukturze podstawiony pierścień cyklopropanu, rozdzielone efektywnie na kolumnie chromatograficznej. Przekształcenie diastereoizomeru **97a** do pochodnej **98** zrealizowano poprzez hydroлизę ugrupowania izopropylidnowego, a następnie ochronę funkcji aminowej i hydroksylowej. Przekształcenie γ -laktamowej pochodnej **98** w związek **100**, w sekwencji reakcji obejmujących zamianę grup ochronnych, poprzedziło epimeryzację przy atomie węgla C2 prowadzącą do utworzenia związku **101**, który po hydrolytycznym uwolnieniu funkcji aminowej i hydroksylowej w warunkach hydrolytycznych, utlenieniu funkcji hydroksylowej do karboksylowej, a następnie finalnej hydrolyzy przekształcono w zaprojektowany związek **21** (Schemat 4) (Collado i in., 2002).



Schemat 4. Synteza pochodnej 3'MeCCG **21** z aldehydu Garnera. Reagenty i odczynniki: a. Ph₃PCH₂CH₂Br, KHMDS, dioksan, 89%; b. (i) 1N HCl/MeOH; (ii) Boc-Gly-OSu, Et₃N, MeOH/THF, (iii) Me₂(OMe)₂, PTSA, benzen, 86%; c. (i) TMSOTf, 2,6-lutydyna, CH₂Cl₂, (ii) NaNO₂, 5% kwas cytrynowy, Et₂O; d. Pd(OAc)₂, benzen, 70°C; e. rozdziel: kolumna chromatograficzna, AcOEt/heksan 1:2; f. (i) Dowex, MeOH; (ii) CH₂N₂, Et₂O, 0°C; (iii) TBSCl, imidazol, DMF; (iii) Boc₂O, Et₃N, DMAP, THF, 75%; g. (i) 1N LiOH, THF; (ii) CH₂N₂, Et₂O, 0°C, 73%; h. (i) CSA, MeOH, (ii) Me₂(OMe)₂, CSA, aceton, 60°C, 98%; i. KHMDS, THF, -78°C, 83%; j. CSA, MeOH, 91%; k. (i) odczynnik Jones'a, aceton, 0°C, (ii) 2,5 N LiOH, THF, (iii) 1N HCl/AcOEt, (iv) tlenek propylenu, MeOH, 60%.

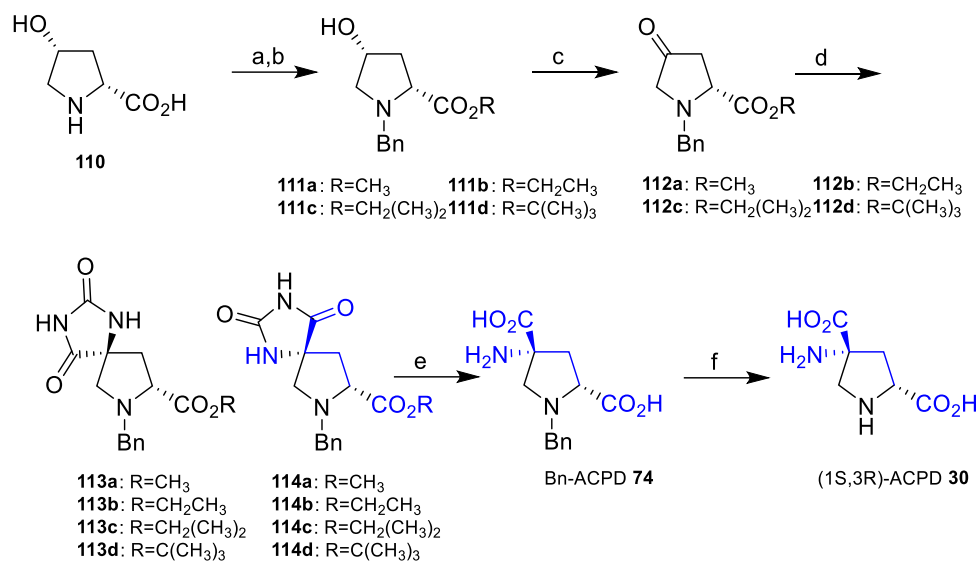
Wichman i Adam (1999) opracowali 7-etapową syntezę związku DCG IV **25** przy wykorzystaniu kwasu Feista **103** jako substratu. W pierwszej kolejności związek **103** poddano bromowaniu w wyniku czego otrzymano pochodną **104**, którą przekształcono w lakton **105**, a następnie w warunkach transestryfikacji w związek **106**. W wyniku utleniania funkcji hydroksymetylowej w **106** do odpowiedniego aldehydu **107**, a następnie eliminacji bromu w warunkach redukujących otrzymano związek **108**. W reakcji Streckera aldehyd **108** potraktowano (*R*)- α -fenyloglicynolem, a następnie TMSCN (cyjankiem trimetylosililu) co doprowadziło do otrzymania pochodnej **109**, którą w wyniku hydrolizy przekształcono w DCG IV **25** (Schemat 5).



Schemat 5. Synteza pochodnej DCG IV **25** z kwasu Feista. Reagenty i odczynniki: a. Br_2 , Et_2O , 64%; b. H_2O t. wrz., 61%; c. MeOH , H_2SO_4 stęż., 97%; d. PCC, CH_2Cl_2 , 69%; e. pył cynkowy, CH_3COOH , 88%; f. (*R*)-fenyloglicynol, MeOH , TMSCN, 89%; g. $(\text{AcO})_4\text{Pb}$, MeOH / CH_2Cl_2 ; h. 6N HCl, 58%.

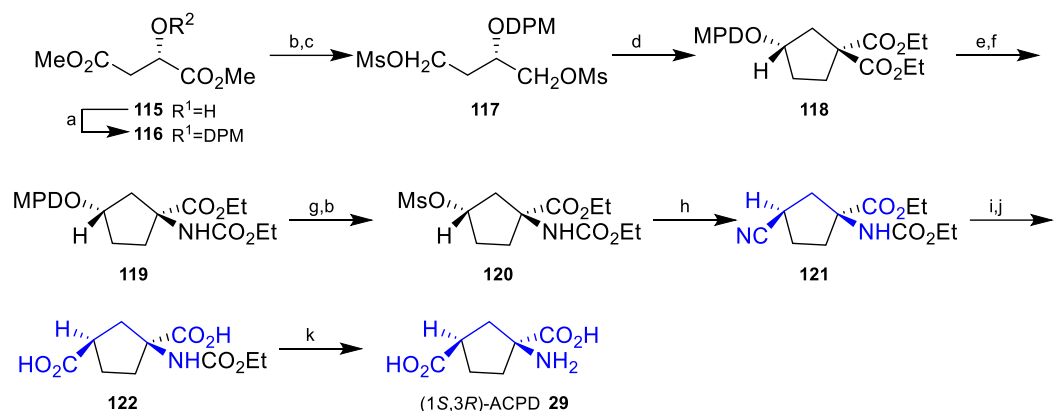
7.4. Synteza wybranych pochodnych kwasu L-glutaminowego z pięcioczłonowym szkieletem

Pochodne Bn-APDC **74** i (2*R*,4*R*)-APDC **30** otrzymano na drodze kilkietapowej syntezy przy wykorzystaniu jako substratu 4-hydroksyproliny **110**. Utlenienie grupy hydroksylowej przy C4 w pierścieniu piperidynowym do karbonylowej poprzedzono ochroną funkcji aminowej i karboksylowej, a odpowiednią pochodną **112** poddano reakcji Bucherera–Bergsa, w wyniku której otrzymano pochodne hydantoinowe **113a,b,c,d** oraz **114a,b,c,d**. Do syntezy związku (2*R*,4*R*)-APDC **30** wykorzystano izomery **114a,b,c,d**, które poddano hydrolizie kwasowej uzyskując związek Bn-APDC **74** przekształcony wodorolitycznie w finalny związek (2*R*,4*R*)-APDC **30** (Schemat 6) (Tanaka i Sawanishi, 1995).



Schemat 6. Synteza pochodnych **74** i **30** z hydroksyproliny. Reagenty i odczynniki: a. ROH, SOCl₂, t.wrz.; b. BnCl, TEA, CH₂Cl₂, t.wrz. W_{a,b}= 63–70%; c. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, potem Et₃N, 86–92%; d. (NH₄)₂CO₃, KCN, ROH-H₂O (dla **118a,b,c**) lub DMF-H₂O (dla **118d**) 55–60°C, 72–75%; e. 6 N HCl, 130°C; f. H₂, Pd/C, MeOH, 3 atm., 76%.

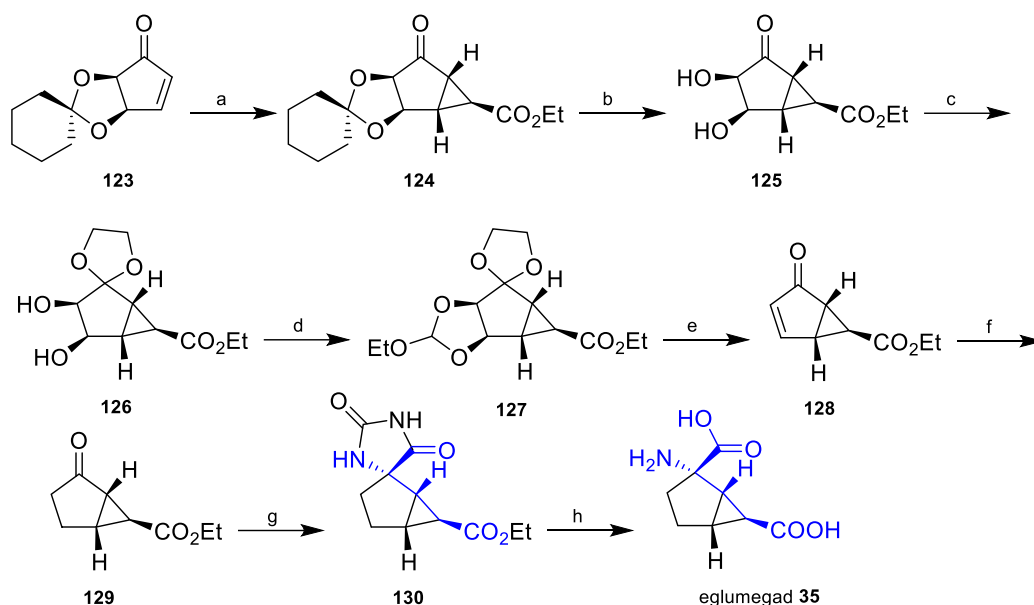
W syntezie związku (1S,3R)-ACPD **30** wykorzystano dwueter metylowy kwasu L-jabłkowego **115**, który poddano reakcji z fosforanem tris(difenylometylu) w obecności katalitycznych ilości TFA (kwasu trifluorooctowego) uzyskując pochodną **116**. W kolejnym etapie zredukowano grupy estrowe, a otrzymaną pochodną dwuhydroksylową przekształcono w odpowiedni dwumesyln **117**. W wyniku substytucji nukleofilowej związku **117** z anionem enolanowym generowanym z malonianu dietylu otrzymano odpowiednio sfunkcjonalizowaną pochodną cyklopropanu **118**. Grupa estrowa ułożona *trans* w stosunku do ugrupowania O-DPM została poddana selektywnej hydrolizie w warunkach zasadowych, a utworzony monokwas poddano reakcji z azydkiem difenylfosforylowym, następnie zrealizowano przegrupowanie Curtiusa prowadzące do otrzymania karbaiminianu **119**. W warunkach wodorolitycznych usunięto difenylometylową grupę ochronną, a następnie ochroniono grupę hydroksylową uzyskując mesyln **120**, który poddano reakcji z cyjankiem tetraetyloamoniowym. W kolejnych etapach w wyniku hydrolizy grupy nitrylowej i odbezpieczenia pozostałych grup otrzymano końcowy produkt **29** (Schemat 7) (Ma i in., 1997).



Schemat 7. Synteza pochodnej (1S,3R)-ACPD 29. Reagenty i odczynniki: a. P(O)(ODPM)₃, TFA, CHCl₃, 90%; b. LiAlH₄, THF; c. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 95%; d. CH₂(CO₂Et)₂, NaOEt, EtOH, 70%; e. NaOH, EtOH, H₂O; f. (PhO)₂P(O)N₃, Et₃N, benzen, EtOH, 88%; g. H₂, Pd/C, 30 atm., EtOH; h. Et₄NCN, MeCN, 86%; i. HCl, EtOH, 63%; j. LiOH, EtOH, H₂O, następnie HCl, 55%; k. TMSI, CH₃CN, potem tlenek propylenu, EtOH, 80%.

7.5. Synteza wybranych bicyklicznych pochodnych kwasu L-glutaminowego

Dominguez i in. (1997) opracowali 7-etapową asymetryczną syntezę Eglumegadu **35** przy wykorzystaniu ochronionej pochodnej 4,5-dihydroksycyklopent-2-enonu **123**. Kluczowym etapem syntezy było utworzenie pierścienia cyklopropanowego podstawionego z przyłączoną grupą estrową przy wykorzystaniu regenerowanego *in situ* (dimetylosulfarynilideno)octanu etylu. W tych warunkach reakcji jedynym produktem był związek **124**, który powstał z bardzo dobrą wydajnością. Po odblokowaniu grup hydroksylowych grupą karbonylową zabezpieczono jako odpowiednią sfunkcjonalizowaną pochodną acetalową **126**, którą następnie przekształcono w pochodną **127**, tę z kolei w wyniku deoksygenacji przekształcono w **128**. Wodoroliza pochodnej **128** doprowadziła do otrzymania bicyklicznej pochodnej **129**, która została poddana reakcji Bucherera–Bergsa. Ostatnim etapem syntezy eglumegadu **35** była zasadowa hydroliza (Schemat 8).



Schemat 8. Synteza Eglumegadu **35**. Reagenty i odczynniki: a. $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, DBU, CHCl_3 , 96%; b. TFA, H_2O , 50%; c. $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, TsOH, 90%; d. $\text{HC}(\text{OEt})_3$, 80%; e. zamknięta kolba, 200°C , 50%; f. H_2 , Pd/C, 100%; g. KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, EtOH, H_2O , 70%; h. 5N NaOH, Dowex, 76%.

Podsumowanie

Analiza struktur przedstawionych związków, które oddziałują z receptorami metabotropowymi, wskazuje na to, że usztywnienie struktury ligandu (wynikające z braku swobodnej rotacji wokół wiązań C–C) wpływa na zwiększenie powinowactwa do receptorów metabotropowych, szczególnie II grupy. Przykładem są tu pochodne bicyclo[3.1.0]heksanu wykazujące powinowactwo w mniejszych stężeniach w porównaniu z nieusztywnionymi analogami (Tab. 1; Tab. 4; Tab. 5). Podobną zależność można zaobserwować dla nieselektywnego agonisty L-CCG-I **10** (Ryc. 6) i jego pochodnych zawierających pierścienie cyklopropanowy, co także wpłynęło na zwiększenie powinowactwa względem receptorów mGluR₂ i mGluR₃. Natomiast wprowadzenie w pozycję 2 kwasu glutaminowego podstawników hydrofobowych, takich jak grupa metylowa (MSOP **78**, MAP4 **79** Ryc. 14), etylowa (EGLU **57** Ryc. 12) lub w pozycję 4, jak grupa 2,2-difenyletylowa (ADED **55** Ryc. 12) czy 3,3-difenylpropylowa (ABDB **56** Ryc. 12) powodowało zmianę aktywności wyjściowego związku z agonistycznej na antagonistyczną. Podobną zależność można zaobserwować dla pochodnych L-CCG-I **10** (Ryc. 6) z podstawnikami aryłowymi w różnych pozycjach: fenylowym – PCCG-IV **51** [(2*S*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-2-(2'-karboksy-3'-fenylocyklopropylo)glicyna] (Ryc. 12), 9'-ksantenyloetylowym - LY341495 **18** (Ryc. 9) i XE-CCG-I **52** (Ryc. 12), 9'-ksantenyloetylowym - XM-CCG-I **53** (Ryc. 12) czy 2,2-bis(3-chlorofenyl)etylowym – mCD-CCG **54** (Ryc. 12). Z kolei związki posiadające dodatkową grupę karboksylową (np. **72** i **73**) albo bioizosteryczne ugrupowanie fosforylowe wykazują powinowactwo do III grupy receptorów metabotropowych, przy czym są zarówno agonistami (np. **69**, **70**, **71**), jak i antagonistami (np. **78**, **79**) receptorów III grupy (Ryc. 13, Ryc. 14). Przekształcanie związków w odpowiednie amidy lub estry w bardziej hydrofobowe proleki polepsza biodostępność aktywnych cząsteczek, niekiedy nawet piętnastokrotnie w stosunku do wyjściowej cząsteczki, jak w przypadku MGS0274 **48** (Ryc. 11) (Urabe i in., 2020). W dalszym ciągu można poszukiwać związków bardziej selektywnych względem podtypów w każdej grupie receptorów metabotropowych. Z pewnością będą one przydatne do identyfikacji fizjologicznych ról różnych podtypów receptorów i do odkrywania nowych terapeutyków.

Finansowanie

Praca powstała dzięki finansowaniu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/3-014-01/503-31-001).

Bibliografia

- Acher F.C., Selvam C., Pin J.P., Goudet C., Bertrand H.O. 2011. A critical pocket close to the glutamate binding site of mGlu receptors opens new possibilities for agonist design. *Neuropharmacology* 60(1), str. 102–107. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2010.07.002](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.07.002).
- Acher F.C., Tellier F.J., Azerad R., Brabet I.N., Fagni L., Pin J.P.R. 1997. Synthesis and pharmacological characterization of aminocyclopentanetricarboxylic acids: New tools to discriminate between metabotropic glutamate receptor subtypes. *Journal of Medical Chemistry* 40(19), str. 3119–3129. DOI: [10.1021/jm970207b](https://doi.org/10.1021/jm970207b).
- Adam G., Hennig M., Kolczewski S., Ohresser S., Wichmann J., Woltering T., Mutel V. 1999. Synthesis and receptor pharmacology of hydria; a new group II mGlu receptor antagonist. *Neuropharmacology* 38(10), A1–A1.
- Ago Y., Arak R., Yano K., Kawasaki T., Chaki S., Nakazato A., Onoe H., Hashimoto H., Baba A., Takuma K., Matsuda T. 2012. The Selective Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Agonist MG50028 Reverses Isolation Rearing Induced Abnormal Behaviors in Mice. *Journal of Pharmacological Sciences* 118(2), str. 295–298. DOI: [10.1254/jphs.112005C](https://doi.org/10.1254/jphs.112005C).
- Amori L., Serpi M., Marinozzi M., Costantino G., Diaz M.G., Hermit M.B., Thomsen C., Pellicciari R. 2006. Synthesis and preliminary biological evaluation of (2S,1'R,2'S)- and (2S,1S,2'R)-2-(2'-phosphonocyclopropyl)glycines, two novel conformationally constrained L-AP4 analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16(1), str. 196–199. DOI: [10.1016/j.bmcl.2005.09.014](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.014).
- Anwyl R. 2009. Metabotropic glutamate receptor-dependent long-term potentiation. *Neuropharmacology* 56(4), str. 735–740. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2009.01.002](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.01.002).
- Attarian S., Amalric M. 1997. Microinfusion of the metabotropic glutamate receptor agonist 1S,3R-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid into the nucleus accumbens induces dopamine-dependent locomotor activation in the rat. *European Journal of Neuroscience* 9(4), str. 809–816. DOI: [10.1111/j.1460-9568.1997.tb01430.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01430.x).
- Ayala J.E., Niswender C.M., Luo Q., Banko J.L., Conn P.J. 2008. Group III mGluR regulation of synaptic transmission at the SC-CA1 synapse is developmentally regulated. *Neuropharmacology* 54(5), str. 804–814. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2007.12.009](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.009).
- Bertrand H.O., Bessis A.S., Pin J.P., Acher F.C. 2002. Common and selective molecular determinants involved in metabotropic glutamate receptor agonist activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 45(15), str. 3171–3183. DOI: [10.1021/jm010323l](https://doi.org/10.1021/jm010323l).
- Bessis A.S., Bolte J., Pin J.P., Acher F. 2001. New probes of the agonist binding site of metabotropic glutamate receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11(12), str. 1569–1572. DOI: [10.1016/s0960-894x\(01\)00158-5](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00158-5).
- Beurrier C., Lopez S., Revy D., Selvam C., Goudet C., Lherondel M., Gubellini P., Kerkerian-LeGoff L., Acher F., Pin J.P., Amalric M. 2009. Electrophysiological and behavioral evidence that modulation of metabotropic glutamate receptor 4 with a new agonist reverses experimental parkinsonism. *FASEB Journal* 23(10), str. 3619–3628. DOI: [10.1096/fj.09-131789](https://doi.org/10.1096/fj.09-131789).
- Bond A., Monn J.A., Lodge D. 1997. A novel orally active group 2 metabotropic glutamate receptor agonist: LY354740. *Neuroreport* 8(6), str. 1463–1466. DOI: [10.1097/00001756-199704140-00027](https://doi.org/10.1097/00001756-199704140-00027).
- Brabet I., Mary S., Bockaert J., Pin J.P. 1995. Phenylglycine derivatives discriminate between mGluR1- and mGluR5-mediated responses. *Neuropharmacology* 34(8), str. 895–903. DOI: [10.1016/0028-3908\(95\)00079-l](https://doi.org/10.1016/0028-3908(95)00079-l).
- Brabet I., Parmentier M.L., De Colle C., Bockaert J., Acher F., Pin J.P. 1998. Comparative effect of L-CCG-I, DCG-IV and gamma-carboxy-L-glutamate on all cloned metabotropic glutamate receptor subtypes. *Neuropharmacology* 37(8), str. 1043–1051. DOI: [10.1016/s0028-3908\(98\)00091-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00091-4).
- Cantrell B.E., Zimmerman D.M., Monn J.A., Kamboj R.K., Hoo K.H., Tizzano J.P., Pullar I.A., Farrell L.N., Bleakman D. 1996. Synthesis of a series of aryl kainic acid analogs and evaluation in cells stably expressing the kainate receptor humGluR6. *Journal of Medicinal Chemistry* 39(19), str. 3617–3624. DOI: [10.1021/jm960155a](https://doi.org/10.1021/jm960155a).
- Chaki S., Yoshikawa R., Hirota S., Shimazaki T., Maeda M., Kawashima N., Yoshimizu T., Yasuhara A., Sakagami K., Okuyama S., Nakanishi S., Nakazato A. 2004. MGS0039: a potent and selective group II metabotropic glutamate receptor antagonist with antidepressant-like activity. *Neuropharmacology* 46(4), str. 457–467. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2003.10.009](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2003.10.009).

- Chapman A.G., Yip P.K., Yap J.S., Quinn L.P., Tang E., Harris J.R., Meldrum B.S. 1999. Anticonvulsant actions of LY 367385 ((+)-2-methyl-4-carboxyphenylglycine) and AIDA ((RS)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid). *European Journal of Pharmacology* 368(1), str. 17–24. DOI: [10.1016/s0014-2999\(99\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00014-x).
- Chappell M.D., Li R.H., Smith S.C., Dressman B.A., Tromiczak E.G., Tripp A.E., Blanco M.J., Vetman T., Quimby S.J., Matt J., Britton T.C., Fivush A.M., Schkeryantz J.M., Mayhugh D., Erickson J.A., Bures M.G., Jaramillo C., Carpintero M., de Diego J.E., Barberis M., Garcia-Cerrada S., Soriano J.F., Antonysamy S., Atwell S., MacEwan L., Condon B., Sougia, C., Wang J., Zhang A.P., Conners K., Groshong C., Wasserman S.R., Koss J.W., Witkin J.M., Li X., Overshiner C., Wafford K.A., Seidel W., Wang X.S., Heinz B.A., Swanson S., Catlow J.T., Bedwell D.W., Monn J.A., Mitch C.H., Ornstein P.L. 2016. Discovery of (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-Amino-3-(3,4-difluorophenyl)sulfanylmethyl-4-hydroxy-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid Hydrochloride (LY3020371 center dot HCl): A Potent, Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Antagonist with Antidepressant-Like Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 59(24), str. 10974–10993. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.6b01119](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01119).
- Chen P.E., Wyllie D.J.A. 2006. Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. *British Journal of Pharmacology* 147(8), str. 839–853. DOI: [10.1038/sj.bjp.0706689](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706689).
- Chen Y., Bacon G., Sher E., Clark B.P., Kallman M.J., Wright R.A., Johnson B.G., Schoepp D.D., Kingston A.E. 2000. Evaluation of the activity of a novel metabotropic glutamate receptor antagonist (+/-)-2-amino-2-(3-cis and trans-carboxycyclobutyl-3-(9-thioxanthyl acid) in the in vitro neonatal spinal cord and in an in vivo pain model. *Neuroscience* 95(3), str. 787–793.
- Chopra M., Yao Y., Blake T.J., Hampson D.R., Johnson E.C. 2009. The Neuroactive Peptide N-Acetylaspartylglutamate Is Not an Agonist at the Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 3 of Metabotropic Glutamate Receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 330(1), str. 212–219. DOI: [10.1124/jpet.109.152553](https://doi.org/10.1124/jpet.109.152553).
- Collado I., Pedregal C., Bueno A.B., Marcos A., Gonzalez R., Blanco-Urgoiti J., Perez-Castells J., Schoepp D.D., Wright R.A., Johnson B.G., Kingston A.E., Moher E.D., Hoard D.W., Griffey K.I., Tizzano J.P. 2004. (2S,1'S,2'R,3'R)-2-(2'-carboxy-3'-hydroxymethylcyclopropyl) glycine is a highly potent group 2 and 3 metabotropic glutamate receptor agonist with oral activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 47(2), str. 456–466. DOI: [10.1021/jm030967o](https://doi.org/10.1021/jm030967o).
- Collado I., Pedregal C., Mazon A., Espinosa J.F., Blanco-Urgoiti J., Schoepp D.D., Wright R.A., Johnson B.G., Kingston A.E. 2002. (2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-carboxy-3'-methylcyclopropyl) glycine is a potent and selective metabotropic group 2 receptor agonist with anxiolytic properties. *Journal of Medical Chemistry* 45(17), str. 3619–3629. DOI: [10.1021/jm0110486](https://doi.org/10.1021/jm0110486).
- Conn P.J., Pin J.P. 1997. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 37, str. 205–237. DOI: [10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205).
- Conti P., De Amici M., Brauner-Osborne H., Madsen U., Toma L., De Micheli C. 2002. Synthesis and pharmacology of 3-hydroxy-Delta(2)-isoxazoline-cyclopentane analogues of glutamic acid. *Farmaco* 57(11), str. 889–895. DOI: [10.1016/s0014-827x\(02\)01307-1](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(02)01307-1).
- Corti A., Franzini M., Paolicchi A., Pompella A. 2010. Gamma-glutamyltransferase of Cancer Cells at the Crossroads of Tumor Progression, Drug Resistance and Drug Targeting. *Anticancer Research* 30(4), str. 1169–1181.
- Crupi R., Impellizzeri D., Cuzzocrea S. 2019. Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 12. DOI: [10.3389/fnmol.2019.00020](https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020).
- Cull-Candy S., Brickley S., Farrant M. 2001. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology* 11(3), str. 327–335. DOI: [10.1016/s0959-4388\(00\)00215-4](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00215-4).
- Cuomo D., Martella G., Barabino E., Platania P., Vita D., Madeo G., Selvam C., Goudet C., Oueslati N., Pin J.P., Acher F., Pisani A., Beurrier C., Melon C., Kerkerian-Le Goff L., Gubellini P. 2009. Metabotropic glutamate receptor subtype 4 selectively modulates both glutamate and GABA transmission in the striatum: implications for Parkinson's disease treatment. *Journal of Neurochemistry* 109(4), str. 1096–1105. DOI: [10.1111/j.1471-4159.2009.06036.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06036.x).
- Dominguez C., Ezquerro J., Prieto L., Espada M., Pedregal C. 1997. Asymmetric synthesis of (+)-2-aminobicyclo 3.1.0 hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740). *Tetrahedron Asymmetry* 8(4), str. 511–514. DOI: [10.1016/s0957-4166\(97\)00001-3](https://doi.org/10.1016/s0957-4166(97)00001-3).

- Dominguez C., Prieto L., Valli M.J., Massey S.M., Bures M., Wright R.A., Johnson B.G., Andis S.L., Kingston A., Schoepp D.D., Monn J.A. 2005. Methyl substitution of 2-aminobicyclo 3.1.0 hexane 2,6-dicarboxylate (LY354740) determines functional activity at metabotropic glutamate receptors: Identification of a subtype selective mGlu2 receptor agonist. *Journal of Medical Chemistry* 48(10), str. 3605–3612. DOI: [10.1021/jm040222y](https://doi.org/10.1021/jm040222y).
- Dunayevich E., Erickson J., Levine L., Landbloom R., Schoepp D.D., Tollefson G.D. 2008. Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 33(7), str. 1603–1610. DOI: [10.1038/sj.npp.1301531](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301531).
- Dutta S., Ray, S., Nagarajan K. 2013. Glutamic acid as anticancer agent: An overview. *Saudi Pharmaceutical Journal* 21(4), str. 337–343. DOI: [10.1016/j.jsps.2012.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.12.007).
- Duty S. 2010. Therapeutic potential of targeting group III metabotropic glutamate receptors in the treatment of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology* 161(2), str. 271–287. DOI: [10.1111/j.1476-5381.2010.00882.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00882.x).
- Escribano A., Ezquerro J., Pedregal C., Rubio A., Yruretagoyena B., Baker S.R., Wright R.A., Johnson B.G., Schoepp D.D. 1998. (2S,4S)-2-amino-4-(2,2-diphenylethyl) pentanedioic acid selective group 2 metabotropic glutamate receptor antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8(7), str. 765–770. DOI: [10.1016/s0960-894x\(98\)00091-2](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(98)00091-2).
- Fan M.M., Raymond L.A. 2007. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology* 81(5–6), str. 272–293. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2006.11.003](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.11.003).
- Favaron M., Manev R.M., Candeo P., Arban R., Gabellini N., Kozikowski A.P., Manev H. 1993. Trans-azetidine-2,4-dicarboxylic acid activates neuronal metabotropic receptors. *Neuroreport* 4(7), str. 967–970. DOI: [10.1097/00001756-199307000-00033](https://doi.org/10.1097/00001756-199307000-00033).
- Filosa R., Marinozzi M., Costantino G., Hermit M.B., Thomsen C., Pellicciari R. 2006. Synthesis and biological evaluation of (2S)- and (2R)-2-(3'-phosphonobicyclo 1.1.1 pentyl)glycines as novel group III selective metabotropic glutamate receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14(11), str. 3811–3817. DOI: [10.1016/j.bmc.2006.01.027](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.027).
- Frauli M., Hubert N., Schann S., Triballeau N., Bertrand H.O., Acher F., Neuville P., Pin J.P., Prezeau L. 2007. Amino-pyrrolidine tricarboxylic acids give new insight into group III metabotropic glutamate receptor activation mechanism. *Molecular Pharmacology* 71(3), str. 704–712. DOI: [10.1124/mol.106.030254](https://doi.org/10.1124/mol.106.030254).
- Gereau R.W., Conn P.J. 1995. Roles of specific metabotropic glutamate receptor subtypes in regulation of hippocampal CA1 pyramidal cell excitability. *Journal of Neurophysiology* 74(1), str. 122–129. DOI: [10.1152/jn.1995.74.1.122](https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.1.122).
- Gomez J., Mary S., Brabet I., Parmentier M.L., Restituito S., Bockaert J., Pin J.P. 1996. Coupling of metabotropic glutamate receptors 2 and 4 to G α 15, G α 16, and chimeric G α q/i proteins: Characterization of new antagonists. *Molecular Pharmacology* 50(4), str. 923–930.
- Gonzalez R., Collado I., de Uralde B.L., Marcos A., Martin-Cabrejas L.M., Pedregal C., Blanco-Urgoiti J., Perez-Castells J., Fernandez M.A., Andis S.L., Johnson B.G., Wright R.A., Schoepp D.D., Monn J.A. 2005. C3'-cis-substituted carboxycyclopropyl glycines as metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists: Synthesis and SAR studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13(23), str. 6556–6570. DOI: [10.1016/j.bmc.2005.07.036](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.07.036).
- Gu Z.Q., Hesson D.P., Pelletier J.C., Maccacchini M.L., Zhou L.M., Skolnick P. 1995. Synthesis, Resolution, and Biological Evaluation of the Four Stereoisomers of 4-Methylglutamic Acid: Selective Probes of Kainate Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry* 38(14), str. 2518–2520. DOI: [10.1021/jm00014a002](https://doi.org/10.1021/jm00014a002).
- Hanessian S., Vanasse B. 1993. Novel access to (3R)-3-hydroxy-L-aspartic acids, (4S)-4-hydroxy-L-glutamic acid, and related amino acids. *Canadian Journal of Chemistry* 71(9), str. 1401–1406. DOI: [10.1139/v93-181](https://doi.org/10.1139/v93-181).
- Hanna L., Ceolin L., Lucas S., Monn J., Johnson B., Collingridge G., Bortolotto Z., Lodge D. 2013. Differentiating the roles of mGlu2 and mGlu3 receptors using LY541850, an mGlu2 agonist/mGlu3 antagonist. *Neuropharmacology* 66, str. 114–121. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2012.02.023](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.02.023).
- Hayashi Y., Momiyama A., Takahashi T., Ohishi H., Ogawameguro R., Shigemoto R., Mizuno N., Nakanishi S. 1993. Role of a metabotropic glutamate receptor in synaptic modulation in the accessory olfactory bulb. *Nature* 366(6456), str. 687–690. DOI: [10.1038/366687a0](https://doi.org/10.1038/366687a0).

- Hayashi Y., Tanabe Y., Aramori I., Masu M., Shimamoto K., Ohfune Y., Nakanishi S. 1992. Agonist analysis of 2-(carboxycyclopropyl)glycine isomers for cloned metabotropic glutamate receptor subtypes expressed in Chinese hamster ovary cells. *British Journal of Pharmacology* 107(2), str. 539–543.
DOI: [10.1111/j.1476-5381.1992.tb12780.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb12780.x).
- Ito I., Kohda A., Tanabe S., Hirose E., Hayashi M., Mitsunaga S., Sugiyama H. 1992. 3,5-Dihydroxyphenylglycine: a potent agonist of metabotropic glutamate receptors. *Neuroreport* 3(11), str. 1013–1016.
DOI: [10.1097/00001756-199211000-00017](https://doi.org/10.1097/00001756-199211000-00017).
- Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. 2009. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 8(6), str. 475–491.
- Kew J.N.C., Kemp J.A. 2005. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* 179(1), str. 4–29. DOI: [10.1007/s00213-005-2200-z](https://doi.org/10.1007/s00213-005-2200-z).
- Kinon B.J., Gomez J.C. 2013. Clinical development of pomaglumetad methionil: A non-dopaminergic treatment for schizophrenia. *Neuropharmacology* 66, str. 82–86. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2012.06.002](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.002).
- Knopf T., Kuhn R., Allgeier H. 1995. Metabotropic Glutamate Receptors: Novel Targets for Drug Development. *Journal of Medicinal Chemistry* 38(9), str. 1417–1426.
- Konieczny J., Wardas J., Kuter K., Pilc A., Ossowska K. 2007. The influence of group III metabotropic glutamate receptor stimulation by (1S,3R,4S)-1-aminocyclopentane-1,3,4-tricarboxylic acid on the parkinsonian-like akinesia and striatal proenkephalin and prodynorphin mRNA expression in rats. *Neuroscience* 145(2), str. 611–620. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2006.12.006](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.006).
- Kozikowski A.P., Steensma D., Araldi G.L., Tuckmantel W., Wang S.M., Pshenichkin S., Surina E., Wroblewski J.T. 1998. Synthesis and Biology of the Conformationally Restricted ACPD Analogue, 2-Aminobicyclo[2.1.1]hexane-2,5-dicarboxylic Acid-I, a Potent mGluR Agonist. *Journal of Medicinal Chemistry* 41(10), str. 1641–1650. DOI: [10.1021/jm970719q](https://doi.org/10.1021/jm970719q).
- Kroona H.B., Peterson N.L., Koerner J.F., Johnson R.L. 1991. Synthesis of the 2-amino-4-phosphonobutanoic acid analogues (E)- and (Z)-2-amino-2,3-methano-4-phosphonobutanoic acid and their evaluation as inhibitors of hippocampal excitatory neurotransmission. *Journal of Medicinal Chemistry* 34(5), str. 1692–1699. DOI: [10.1021/jm00109a023](https://doi.org/10.1021/jm00109a023).
- Kumar N., Laferriere A., Yu J.S.C., Poon T., Coderre T.J. 2010. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) regulate noxious stimulus-induced glutamate release in the spinal cord dorsal horn of rats with neuropathic and inflammatory pain. *Journal of Neurochemistry* 114(1), str. 281–290.
DOI: [10.1111/j.1471-4159.2010.06761.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06761.x).
- Lee H.G., Zhu X., O'Neill M.J., Webber K., Casadesus G., Marlatt M., Raina A.K., Perry G., Smith, M.A. 2004. The role of metabotropic glutamate receptors in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 64(1), str. 89–98.
- Jerma J. 2006. Kainate receptor physiology. *Current Opinion in Pharmacology* 6(1), str. 89–97.
DOI: [10.1016/j.coph.2005.08.004](https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.08.004).
- Li F., Tsien J.Z. 2009. Memory, the NMDA Receptors. *New England Journal of Medicine* 361(3), str. 302–303.
DOI: [10.1056/NEJMcibr0902052](https://doi.org/10.1056/NEJMcibr0902052).
- Liu Y., Zhang, J.T. 2000. Recent development in NMDA receptors. *Chinese Medical Journal* 113(10), str. 948–956.
- Livingston R.B., Venditti J.M., Cooney D.A., Carter S.K. 1970. Glutamine antagonists in chemotherapy. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* 8, str. 57–120.
- Lopez S., Jouve L., Turle-Lorenzo N., Kerkerian-LeGoff L., Salin P., Amalric M. 2012. Antiparkinsonian action of a selective group III mGlu receptor agonist is associated with reversal of subthalamic nigral overactivity. *Neurobiology of Disease* 46(1), str. 69–77. DOI: [10.1016/j.nbd.2011.12.045](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.045).
- Lopez S., Turle-Lorenzo N., Acher F., De Leonibus E., Mele A., Amalric M. 2007. Targeting group III metabotropic glutamate receptors produces complex behavioral effects in rodent models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience* 27(25), str. 6701–6711. DOI: [10.1523/jneurosci.0299-07.2007](https://doi.org/10.1523/jneurosci.0299-07.2007).
- Lundstrom L., Kuhn B., Beck J., Borroni E., Wettstein J.G., Woltering T.J., Gatti S. 2009. Mutagenesis and Molecular Modeling of the Orthosteric Binding Site of the mGlu2 Receptor Determining Interactions of the Group II Receptor Antagonist H-3-HYDIA. *Chemmedchem* 4(7), str. 1086–1094.
DOI: [10.1002/cmdc.200900028](https://doi.org/10.1002/cmdc.200900028).
- Ma D.W., Ma J.Y., Da L.X. 1997. Stereospecific synthesis of (1S,3R)-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid, a selective agonist of metabotropic glutamate receptors. *Tetrahedron Asymmetry* 8(6), str. 825–827.
DOI: [10.1016/S0957-4166\(97\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00060-8).

- Manahan-Vaughan D., Reiser M., Pin J.P., Wilsch V., Bockaert J., Reymann K.G., Riedel G. 1996. Physiological and pharmacological profile of trans-azetidino-2,4-dicarboxylic acid: Metabotropic glutamate receptor agonism and effects on long-term potentiation. *Neuroscience* 72(4), str. 999–1008. DOI: [10.1016/0306-4522\(95\)00594-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00594-3).
- Marek G.J. 2010) Metabotropic glutamate(2/3) (mGlu(2/3)) receptors, schizophrenia and cognition, *European Journal of Pharmacology* 639(1–3), str. 81–90. DOI: [10.1016/j.ejphar.2010.02.058](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.02.058).
- Mezler M., Geneste H., Gault L., Marek G.J. 2010. LY-2140023, a prodrug of the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY-404039 for the potential treatment of schizophrenia. *Expert Opinion o Investigational Drugs* 11(7), str. 833–845.
- Mistry R., Challiss R.A.J. 1996. Differences in agonist and antagonist activities for two indices of metabotropic glutamate receptor-stimulated phosphoinositide turnover. *British Journal of Pharmacology* 117(8), str. 1735–1743. DOI: [10.1111/j.1476-5381.1996.tb15347.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15347.x).
- Monn J.A., Henry S.S., Massey S.M., Clawson D.K., Chen Q., Diseroad B.A., Bhardwaj R.M., Atwell S., Lu F., Wang J., Russell M., Heinz B.A., Wang X.S., Carter J.H., Getman B.G., Adraghi K., Broad L.M., Sanger H.E., Ursu D., Catlow J.T., Swanson S., Johnson B.G., Shaw D.B., McKinzi, D.L., Hao J.L. 2018. Synthesis and Pharmacological Characterization of C4 β -Amide-Substituted 2-Aminobicyclo [3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylates. Identification of (1S,2S,4S,5R,6S)-2-Amino-4-[(3-methoxybenzoyl)amino]bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY2794193), a Highly Potent and Selective mGlu3 Receptor Agonist. *Journal of Medicinal Chemistry* 61(6), str. 2303–2328. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.7b01481](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01481).
- Monn J.A., Massey S.M., Valli M.J., Henry S.S., Stephenson G.A., Bures M., Herin M., Catlow J., Giera D., Wright R.A., Johnson B.G., Andis S.L., Kingston A., Schoepp D.D. 2007. Synthesis and metabotropic glutamate receptor activity of S-oxidized variants of (-)-4-amino-2-thiabicyclo- 3.1.0 hexane-4,6-dicarboxylate: Identification of potent, selective, and orally bioavailable agonists for mGlu2/3 receptors. *Journal of Medicinal Chemistry* 50(2), str. 233–240. DOI: [10.1021/jm060917u](https://doi.org/10.1021/jm060917u).
- Monn J.A., Prieto L., Taboada L., Hao J.L., Reinhard M.R., Hen S.S., Beadle C.D., Walton L., Man T., Rudyk H., Clark B., Tupper D., Baker S.R., Lamas C., Montero C., Marcos A., Blanco J., Bures M., Clawson D.K., Atwell S., Lu F., Wang J., Russell M., Heinz B.A., Wang X.S., Carter J.H., Getman B.G., Catlow J.T., Swanson S., Johnson B.G., Shaw D.B., McKinzie D.L. 2015. Synthesis and Pharmacological Characterization of C4-(Thiotriazolyl)-substituted-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylates. Identification of (1R,2S,4R,5R,6R)-2-Amino-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY2812223), a Highly Potent, Functionally Selective mGlu2 Receptor Agonist. *Journal of Medical Chemistry* 58(18), str. 7526–7548. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.5b01124](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01124).
- Monn J.A., Valli M.J., Massey S.M., Hansen M.M., Kress T.J., Wepsiec J.P., Harkness A.R., Grutsch J.L., Wright R.A., Johnson B.G., Andis S.L., Kingston A., Tomlinson R., Lewis R., Griffey K.R., Tizzano J.P., Schoepp D.D. 1999. Synthesis, Pharmacological Characterization, and Molecular Modeling of Heterobicyclic Amino Acids Related to (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane- 2,6-dicarboxylic Acid (LY354740): Identification of Two New Potent, Selective, and Systemically Active Agonists for Group II Metabotropic Glutamate Receptors. *Journal of Medical Chemistry* 42(6), str. 1027–1040. DOI: [10.1021/jm980616n](https://doi.org/10.1021/jm980616n).
- Monn J.A., Valli M.J., Massey S.M., Wright R.A., Salhoff C.R., Johnson B.G., Howe T., Alt C.A., Rhodes G.A., Robey R.L., Griffey K.R., Tizzano J.P., Kallman M.J., Helton D.R., Schoepp D.D. 1997. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY354740): A Potent, Selective, and Orally Active Group 2 Metabotropic Glutamate Receptor Agonist Possessing Anticonvulsant and Anxiolytic Properties. *Journal of Medical Chemistry* 40(4), str. 528–537. DOI: [10.1021/jm9606756](https://doi.org/10.1021/jm9606756).
- Nakanishi S. 1992. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function, *Science* 258(5082), str. 597–603. DOI: [10.1126/science.1329206](https://doi.org/10.1126/science.1329206).
- Nakazato A., Kumagai T., Sakagami K., Yoshikawa R., Suzuki Y., Chaki S., Ito H., Taguchi, T., Nakanishi S., Okuyama S. 2000. Synthesis, SARs, and pharmacological characterization of 2-amino-3 or 6-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid derivatives as potent, selective, and orally active group II metabotropic glutamate receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 43(25), str. 4893–4909. DOI: [10.1021/jm000346k](https://doi.org/10.1021/jm000346k).

- Nakazato A., Sakagami K., Yasuhara A., Ohta H., Yoshikawa R., Itoh M., Nakamura M., Chaki S. 2004. Synthesis, in Vitro Pharmacology, Structure–Activity Relationships, and Pharmacokinetics of 3-Alkoxy-2-amino-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid Derivatives as Potent and Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 47(18), str. 4570–4587. DOI: [10.1021/jm0400294](https://doi.org/10.1021/jm0400294).
- Nicoletti F., Iadarola M.J., Wroblewski J.T., Costa E. 1986. Excitatory amino acid recognition sites coupled with inositol phospholipid metabolism: developmental changes and interaction with alpha 1-adrenoceptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83(6), str. 1931–1935. DOI: [10.1073/pnas.83.6.1931](https://doi.org/10.1073/pnas.83.6.1931).
- Palucha A. 2006. Are compounds acting at metabotropic glutamate receptors the answer to treating depression? *Expert Opinion on Investigational Drugs* 15(12), str. 1545–1553. DOI: [10.1517/13543784.15.12.1545](https://doi.org/10.1517/13543784.15.12.1545).
- Palucha A., Pilc A. 2007. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 115(1), str. 116–147. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2007.04.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.04.007).
- Paoletti P., Neyton J. 2007. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology* 7(1), str. 39–47. DOI: [10.1016/j.coph.2006.08.011](https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.011).
- Patil S.T., Zhang L., Martenyi F., Lowe S.L., Jackson K.A., Andreev B.V., Avedisova A.S., Bardenstein L.M., Gurovich I.Y., Morozova M.A., Mosolov S.N., Neznanov N.G., Reznik A.M., Smulevich A.B., Tochilov V.A., Johnson B.G., Monn J.A., Schoepp D.D. 2007. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 13(9), str. 1102–1107. DOI: [10.1038/nm1632](https://doi.org/10.1038/nm1632).
- Pedregal C., Collado I., Escribano A., Ezquerro J., Dominguez C., Mateo A.I., Rubio A., Baker S.R., Goldsworthy J., Kamboj R.K., Ballyk B.A., Hoo K., Bleakman D. 2000. 4-alkyl- and 4-cinnamylglutamic acid analogues are potent GluR5 kainate receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 43(10), str. 1958–1968. DOI: [10.1021/jm9911682](https://doi.org/10.1021/jm9911682).
- Pellicciari R., Costantino G., Marinozzi M., Macchiarulo A., Amori L., Flor P.J., Gasparini F., Kuhn R., Urwyler S. 2001. Design, synthesis and preliminary evaluation of novel 3'-substituted carboxycyclopropylglycines as antagonists at group 2 metabotropic glutamate receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11(24), str. 3179–3182. DOI: [10.1016/s0960-894x\(01\)00656-4](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00656-4).
- Peterson N.L., Thoreson W.B., Johnson R.L., Koerner J.F., Miller R.F. 1991. Characterization of retinal and hippocampal L-AP4 receptors using conformationally constrained AP4 analogues. *Brain Research* 568(1–2), str. 15–23. DOI: [10.1016/0006-8993\(91\)91374-a](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91374-a).
- Pin J.-P. 2008. Metabotropic Glutamate Receptors in Offermanns S., Rosenthal W. (red.), *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Pin J.P., De Colle C., Bessis A.S., Acher F. 1999. New perspectives for the development of selective metabotropic glutamate receptor ligands. *European Journal of Pharmacology* 375(1–3), str. 277–294. DOI: [10.1016/s0014-2999\(99\)00258-7](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00258-7).
- Pin J.P., Galvez T., Prezeau L. 2003. Evolution, structure, and activation mechanism of family 3/C G-protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics* 98(3), str. 325–354. DOI: [10.1016/s0163-7258\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(03)00038-x).
- Rodriguez-Moreno A., Sihra T.S. 2007. Kainate receptors with a metabotropic modus operandi. *Trends in Neurosciences* 30(12), str. 630–637. DOI: [10.1016/j.tins.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.10.001).
- Rodwell V.W. 2000. *Metabolism of Purine & Pyrimidine Nucleotides*. Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., *Harper's Biochemistry*, 25. The McGraw-Hill Companies, str. 386–401.
- Rogawski M.A. 2013. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurologica Scandinavica* 127, str. 9–18. DOI: [10.1111/ane.12099](https://doi.org/10.1111/ane.12099).
- Rorick-Kehn L.M., Johnson B.G., Burkey J.L., Wright R.A., Calligaro D.O., Marek G.J., Nisenbaum E.S., Catlow J.T., Kingston A.E., Giera D.D., Herin M.F., Monn J.A., McKinzie D.L., Schoepp D.D. 2007. Pharmacological and pharmacokinetic properties of a structurally novel, potent, and selective metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist: In vitro characterization of agonist (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylbicyclo 3.1.0 hexane-4,6-dicarboxylic acid (LY404039). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 321(1), 308–317. DOI: [10.1124/jpet.106.110809](https://doi.org/10.1124/jpet.106.110809).
- Rosemond E., Peltekova V., Naples M., Thøgersen H., Hampson D.R. 2002. Molecular determinants of high affinity binding to group III metabotropic glutamate receptors. *Journal of Biological Chemistry* 277(9), str. 7333–7340. DOI: [10.1074/jbc.M110476200](https://doi.org/10.1074/jbc.M110476200).

- Rosemond E., Wang M.H., Yao Y., Storjohann L., Stormann T., Johnson E.C., Hampson D.R. 2004. Molecular basis for the differential agonist affinities of group III metabotropic glutamate receptors. *Molecular Pharmacology* 66(4), str. 834–842. DOI: [10.1124/mol.104.002956](https://doi.org/10.1124/mol.104.002956).
- Sagot E., Pickering D.S., Pu X., Umberti M., Stensbol T.B., Nielsen B., Chapelet M., Bolte J., Gefflaut T., Bunch L. 2008. Chemo-enzymatic synthesis of a series of 2,4-syn-functionalized (S)-glutamate analogues: New insight into the structure-activity relation of ionotropic glutamate receptor subtypes 5, 6, and 7. *Journal of Medicinal Chemistry* 51(14), str. 4093–4103. DOI: [10.1021/jm800092x](https://doi.org/10.1021/jm800092x).
- Sakai R., Swanson G.T., Shimamoto K., Green T., Contractor A., Ghetti A., Tamura-Horikawa Y., Oiwa C., Kamiya H. 2001. Pharmacological properties of the potent epileptogenic amino acid dysiherbaine, a novel glutamate receptor agonist isolated from the marine sponge *Dysidea herbacea*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 296(2), str. 650–658.
- Schann S., Menet C., Arvaula P., Mercier G., Frauli M., Mayer S., Hubert N., Triballeau N., Bertrand H.O., Acher F., Neuville P. 2006. Design and synthesis of APTCs (aminopyrrolidinetricarboxylic acids): Identification of a new group III metabotropic glutamate receptor selective agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16(18), str. 4856–4860. DOI: [10.1016/j.bmcl.2006.06.062](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.06.062).
- Schoepp D., Bockaert J., Sladeczek F. 1990. Pharmacological and functional characteristics of metabotropic excitatory amino acid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* 11(12), str. 508–515. DOI: [10.1016/0165-6147\(90\)90052-a](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90052-a).
- Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A. 1999. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology* 38(10), 1431–1476. DOI: [10.1016/s0028-3908\(99\)00092-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00092-1).
- Schoepp D.D., Johnson B.G., Wright R.A., Salhoff C.R., Mayne N.G., Wu S., Cockerham S.L., Burnett J.P., Belegaje R., Bleakman D., Monn J.A. 1997. LY354740 is a potent and highly selective group II metabotropic glutamate receptor agonist in cells expressing human glutamate receptors. *Neuropharmacology* 36(1), str. 1–11. DOI: [10.1016/s0028-3908\(96\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(96)00160-8).
- Selvam C., Goudet C., Oueslati N., Pin J.P., Acher F.C. 2007. L-(+)-2-amino-4-thiophosphonobutyric acid (L-thioAP4), a new potent agonist of group III metabotropic glutamate receptors: Increased distal acidity affords enhanced potency. *Journal of Medicinal Chemistry* 50(19), str. 4656–4664. DOI: [10.1021/jm070400y](https://doi.org/10.1021/jm070400y).
- Selvam C., Lemasson I.A., Brabet I., Oueslati N., Karaman B., Cabaye A., Tora A.S., Commare B., Courtiol T., Cesarini S., McCort-Tranchepain I., Rigault D., Mony L., Bessiron T., McLean H., Leroux F.R., Colobert F., Daniel H., Goupil-Lamy A., Bertrand H.O., Goudet C., Pin J.P., Acher F.C. 2018. Increased Potency and Selectivity for Group III Metabotropic Glutamate Receptor Agonists Binding at Dual sites. *Journal of Medicinal Chemistry* 61(5), str. 1969–1989. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.7b01438](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01438).
- Shoji M., Akiyama N., Tsubone K., Lash L.L., Sanders J.M., Swanson G.T., Sakai R., Shimamoto K., Oikawa M., Sasaki M. 2006. Total synthesis and biological evaluation of neodysiherbaine A and analogues. *Journal of Organic Chemistry* 71(14), str. 5208–5220. DOI: [10.1021/jo0605593](https://doi.org/10.1021/jo0605593).
- Shutoh F., Katoh A., Kitazawa H., Aiba A., Itohara S., Nagao S. 2002. Loss of adaptability of horizontal optokinetic response eye movements in mGluR1 knockout mice. *Neuroscience Research* 42(2), str. 141–145. DOI: [10.1016/s0168-0102\(01\)00308-x](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(01)00308-x).
- Sibille P., Lopez S., Brabet I., Valenti O., Oueslati N., Gaven F., Goudet C., Bertrand H.O., Neyton J., Marino M.J., Amalric M., Pin J.P., Acher F.C. 2007. Synthesis and biological evaluation of 1-amino-2-phosphonomethylcyclopropanecarboxylic acids, new group III metabotropic glutamate receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 50(15), str. 3585–3595. DOI: [10.1021/jm070262c](https://doi.org/10.1021/jm070262c).
- Sierra-Paredes G., Sierra-Marcuno G. 2007. Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 6(4), str. 288–300. DOI: [10.2174/187152707781387251](https://doi.org/10.2174/187152707781387251).
- Sladeczek F., Pin J.P., Recasens M., Bockaert J., Weiss S. 1985. Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones. *Nature* 317(6039), str. 717–719. DOI: [10.1038/317717a0](https://doi.org/10.1038/317717a0).
- Sladeczek F., Recasens M., Bockaert J. 1988. A new mechanism for glutamate receptor action: phosphoinositide hydrolysis. *Trends in Neurosciences* 11(12), str. 545–549. DOI: [10.1016/0166-2236\(88\)90183-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90183-x).
- Small B., Thomas J., Kemp M., Hoo K., Ballyk B., Deverill M., Ogden A.M., Rubio A., Pedregal C., Bleakman D. 1998. LY339434, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology* 37(10–11), str. 1261–1267. DOI: [10.1016/s0028-3908\(98\)00122-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00122-1).

- Sorensen U.S., Bleisch T.J., Kingston A.E., Wright R.A., Johnson B.G., Schoepp D.D., Ornstein P.L. 2003. Synthesis and structure-activity relationship studies of novel 2-diarylethyl substituted (2-carboxycycloprop-1-yl)glycines as high-affinity group II metabotropic glutamate receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11(2), str. 197–205. DOI: [10.1016/s0968-0896\(02\)00387-5](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(02)00387-5).
- Spooren W., Ballard T., Gasparini F., Amalric M., Mutel V., Schreiber R. 2003. Insight into the function of Group I and Group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors: behavioural characterization and implications for the treatment of CNS disorders. *Behavioural Pharmacology* 14(4), str. 257–277. DOI: [10.1097/01.fbp.0000081783.35927.8f](https://doi.org/10.1097/01.fbp.0000081783.35927.8f).
- Stachowicz K., Klak K., Klodzinska A., Chojnacka-Wojcik E., Pilc A. 2004. Anxiolytic-like effects of PHCCC, an allosteric modulator of mGlu(4) receptors, in rats. *European Journal of Pharmacology* 498(1–3), str. 153–156. DOI: [10.1016/j.ejphar.2004.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.001).
- Stanley N.J., Hutchinson M.R., Kvist T., Nielsen B., Mathiesen J.M., Brauner-Osborne H., Avery T.D., Tiekink E.R.T., Pedersen D.S., Irvine R.J., Abell A.D., Taylor D.K. 2010. A new metabotropic glutamate receptor agonist with in vivo anti-allodynic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18(16), str. 6089–6098. DOI: [10.1016/j.bmc.2010.06.051](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.051).
- Steckler T., Lavreysen H., Oliveira A.M., Aerts N., Van Craenendonck H., Prickaerts J., Megens A., Lesage A.S.J. 2005. Effects of mGlu1 receptor blockade on anxiety-related behaviour in the rat lick suppression test. *Psychopharmacology* 179(1), str. 198–206. DOI: [10.1007/s00213-004-2056-7](https://doi.org/10.1007/s00213-004-2056-7).
- Tanaka K., Sawanishi H. 1995. Asymmetric syntheses of all four isomers of 4-amino-4-carboxyproline: Novel conformationally restricted glutamic acid analogues. *Tetrahedron Asymmetry* 6(7), str. 1641–1656. DOI: [10.1016/0957-4166\(95\)00209-8](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00209-8).
- Tatarczynska E., Klodzinska A., Krocza B., Chojnacka-Wojcik E., Pilc, A. 2001. The antianxiety-like effects of antagonists of group I and agonists of group II and III metabotropic glutamate receptors after intrahippocampal administration. *Psychopharmacology* 158(1), str. 94–99. DOI: [10.1007/s002130100798](https://doi.org/10.1007/s002130100798).
- Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R. 2010. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function, *Pharmacological Reviews* 62(3), str. 405–496. DOI: [10.1124/pr.109.002451](https://doi.org/10.1124/pr.109.002451).
- Urabe H., Miyakoshi N., Ohtake N., Nozoe A., Ochi M., Fukasawa M., Kinoshita K., Yamaguchi J.I., Marumo T., Hikichi H., Chaki S., Hashihayata T. 2020. Discovery of MGS0274, an ester prodrug of a metabotropic glutamate receptor 2/3 agonist with improved oral bioavailability. *European Journal of Medicinal Chemistry*, nr artykułu 112521. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.112521](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112521).
- Varney M.A., Gereau R.W. 2002. Metabotropic Glutamate Receptor Involvement in Models of Acute and Persistent Pain: Prospects for the Development of Novel Analgesics. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 1(3), str. 283–296. DOI: [10.2174/1568007023339300](https://doi.org/10.2174/1568007023339300).
- Wichmann J., Adam G. 1999. A short and efficient synthesis of (2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-dicarboxycyclopropyl)glycine (DCG-IV). *European Journal of Organic Chemistry* 1999(11), str. 3131–3133. DOI: [10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199911\)1999:11<3131::AID-EJOC3131>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199911)1999:11<3131::AID-EJOC3131>3.0.CO;2-J).
- Wieronska J.M., Zorn S.H., Doller D., Pilc A. 2016. Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacology & Therapeutics* 157, str. 10–27. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2015.10.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.10.007).
- Wright R.A., Arnold M.B., Wheeler W.J., Ornstein P.L., Schoepp D.D. 2000. Binding of H-3 (2S,1'S,2'S)-2-(9-xanthylmethyl)-2-(2'-carboxycyclopropyl) glycine (H-3 LY341495) to cell membranes expressing recombinant human group III metabotropic glutamate receptor subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 362(6), str. 546–554. DOI: [10.1007/s002100000305](https://doi.org/10.1007/s002100000305).
- Yasuhara A., Nakamura M., Sakagami K., Shimazaki T., Yoshikawa R., Chaki S., Ohta H., Nakazato A. 2006a. Prodrugs of 3-(3,4-dichlorobenzoyloxy)-2-amino-6-fluorobicyclo 3.1.0 hexane-2,6-dicarboxylic acid (MGS0039): A potent and orally active group II mGluR antagonist with antidepressant-like potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14(12), str. 4193–4207. DOI: [10.1016/j.bmc.2006.01.060](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.060).
- Yasuhara A., Sakagami K., Yoshikawa R., Chaki S., Nakamura M., Nakazato A. 2006b. Synthesis, in vitro pharmacology, and structure-activity relationships of 2-aminobicyclo 3.1.0 hexane-2,6-dicarboxylic acid derivatives as mGluR2 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14(10), str. 3405–3420. DOI: [10.1016/j.bmc.2005.12.061](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.061).

Yoshimizu T., Shimazaki T., Ito A. , Chaki S. 2006. An mGluR2/3 antagonist, MGS0039, exerts antidepressant and anxiolytic effects in behavioral models in rats. *Psychopharmacology* 186(4), str. 587–593.
DOI: [10.1007/s00213-006-0390-7](https://doi.org/10.1007/s00213-006-0390-7).

