

1-脱氧野尻霉素的结构修饰及其活性的研究进展

李晶晶^{1,2}, 朱五福^{1*}, 田瑜^{2*}

1. 江西科技师范大学, 药学院, 江西 南昌 330013

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

摘要: 1-脱氧野尻霉素是一种多羟基生物碱, 可竞争性地与 α -葡萄糖苷酶结合, 除降血糖的研究外, 在抗肿瘤、抗病毒、抗氧化方面的研究也逐渐增加。研究者采用多种方法对 1-脱氧野尻霉素进行结构修饰, 不只在环内 N 原子上进行结构改造, 在骨架其他部位的修饰也逐渐增多, 取代基的种类多种多样, 烷基链的某些碳原子可以被杂原子或官能团取代, 也可以在末端连接其他基团。取代基的不同对活性有一定的影响, 同一取代基也可能有不止一种活性, 碳原子用杂原子取代对活性提高有帮助, 化合物的旋光性也是影响活性的因素。综述了不同种类官能团取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物及其活性的研究进展, 为 1-脱氧野尻霉素的结构修饰研究提供参考。

关键词: 1-脱氧野尻霉素; 衍生物; 结构修饰; 降血糖; 抗肿瘤; 抗病毒; 抗氧化

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-0995-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.041

Progress on structural modification and its activity of 1-deoxynojirimycin

LI Jing-jing^{1,2}, ZHU Wu-fu¹, TIAN Yu²

1. School of Pharmacy, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China.

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: 1-Deoxynojirimycin is a polyhydroxy alkaloid that can competitively bind to the α -glucosidase. In addition to hypoglycemic activity, research of 1-deoxynojirimycin on anti-tumor, antiviral, and antioxidant activities is also gradually increasing. Researchers have used various methods to modify the structure of 1-deoxynojirimycin. People not only carry out structural modifications on the N atoms in the ring, but also gradually increase the modification of other parts of the skeleton. There are various types of substituents. Some carbon atoms in the alkyl chain can be substituted by heteroatoms or functional groups, and other groups can also be connected at the end. Different substituents have a certain impact on the activity. The same substituent may also have more than one activity. Substitution of carbon atoms with heteroatoms can help improve the activity. The optical activity of compounds is also a factor that affects the activity. This article reviews the research progress of 1-deoxynojirimycin derivatives with different functional groups and their activities, providing a reference for the structural modification of 1-deoxynojirimycin.

Key words: 1-deoxynojirimycin; derivative; structure modification; hypoglycemic activity; anti-tumor; antiviral; antioxidant activity

1-脱氧野尻霉素是一种多羟基生物碱, 首先从桑叶中得到分离鉴定, 结构为(2R,3R,4R,5S)-2-(羟甲基-3,4,5-三羟基)吡啶, 见图 1。它可竞争性地与 α -葡萄糖苷酶结合, 是一种天然且高效的 α -糖苷酶抑制剂^[1]。桑枝总生物碱片是我国首个原创降血糖天

然药物, 用于治疗 2 型糖尿病, 于 2020 年获批上市, 而该药中主要成分为桑枝中提取到的总生物碱, 其中 1-脱氧野尻霉素含量最高。1-脱氧野尻霉素对 db/db 糖尿病小鼠的尿代谢作用研究表明, 1-脱氧野尻霉素不仅抑制葡萄糖代谢中葡萄糖苷酶、

收稿日期: 2023-02-21

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2019YFC1710504); 国家自然科学基金资助项目 (82173710); 北京市自然科学基金资助项目 (7192129); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-1-028, 2022-I2M-2-002)

作者简介: 李晶晶 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物结构改造。E-mail: ljlijingjingljj@163.com

***通信作者:** 朱五福 (1984—), 男, 教授, 博士, 主要从事抗肿瘤药物研究与开发、计算机辅助药物设计。E-mail: zhuwufu-1122@163.com
田瑜 (1983—), 女, 研究员, 博士, 主要从事天然产物结构改造、生物活性及靶标研究。E-mail: ytian@implad.ac.cn

的活性^[2-3],而且还影响脂肪和氨基酸的代谢^[4-5]。除降血糖的研究外,1-脱氧野尻霉素在抗肿瘤^[6]、抗病毒^[7]、抗氧化^[8]研究也逐渐增加。近年来,研究者采用多种方法对 1-脱氧野尻霉素进行结构修饰,设计合成大量的衍生物,并进行了多方面生物活性的研究,极大地促进其作用机制的研究。目前,被报道的 1-脱氧野尻霉素衍生物大约有 300 个,人们不只在环内 N 原子上进行结构改造,在骨架其他部位的修饰也逐渐增多,取代基的种类多种多样,包括烷基、不饱和烃基、芳基、杂环芳基、糖基、卤代、羟基等^[9],烷基链的某些碳原子可以被杂原子或官能团取代,也可以在末端连接其他基团,如氨基酸、杂环芳基、糖基等^[10]。取代基的不同对活性有一定的影响,同一取代基也可能有不止一种活性,碳原子用杂原子取代对活性提高有帮助,化合物的旋光性也是影响活性的因素。本文综述了不同种类的官能团取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物及其活性的研究进展,为 1-脱氧野尻霉素的结构修饰的研究提供参考。

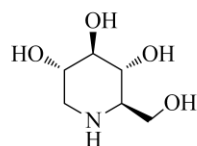


图 1 1-脱氧野尻霉素的化学结构

Fig. 1 Structure of 1-deoxynojirimycin

1 饱和烷烃取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物

烷烃是一类结构简单但在化合物的设计与合成中不可或缺的一种结构,众多学者对 1-脱氧野尻霉素不同位点的结构修饰中引入了烷烃链,因长度不同,对活性也会产生一定的影响。目前取代的烷烃链长度大都在 1~20 个碳原子,取代位点主要涉及环内 N、C 原子,在后续的研究中也会在烷烃链后连接一些其他的片段,以期展现更加优异的活性。

因天然亚氨基糖类化合物 1-脱氧野尻霉素对 α -糖苷酶有显著的抑制效果,国内外学者对 1-脱氧野尻霉素的烷烃取代衍生物的研究愈发火热,其中有 2 个衍生物已经上市,分别是米格列醇、米格鲁特,见图 2。米格列醇是一种强效的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,由 1-脱氧野尻霉素经生物转化和化学结合的方法得到的 N-羟乙基取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物,是治疗 2 型糖尿病的首选药物,该药的成功上市引发了学者对 1-脱氧野尻霉素环内 N 原子引

入不同的官能团的探索,包括荧光基团以灭活特定的糖基加工酶或作为标记后者的探针。米格鲁特是一种葡萄糖神经酰胺合成酶抑制剂,用于治疗高雪氏病,该药是一种 N-丁基取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物,也是第一个用于临床抗病毒的 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

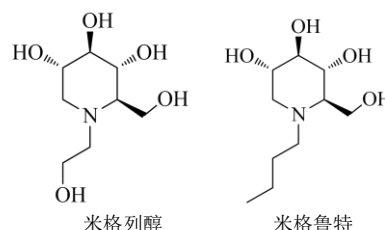


图 2 米格列醇和米格鲁特的化学结构

Fig. 2 Structures of miglitol and miglustat

1-脱氧野尻霉素具有广泛的病毒抑制活性,目前 1-脱氧野尻霉素衍生物的抗病毒研究以烷烃取代为主。厄本·拉姆斯泰特等^[11]在受病毒感染的 Vero 细胞培养基中加入 100 $\mu\text{mol/L}$ 米格鲁特(N-丁基脱氧野尻霉素)、N-壬基脱氧野尻霉素、N-(7-癸氧基)脱氧野尻霉素和 N-(9-甲氧基壬基)脱氧野尻霉素(图 3),感染性皮钦德病毒的释放显著降低,N-壬基脱氧野尻霉素对抑制胡宁病毒半数效应浓度(EC_{50})达 60 $\mu\text{mol/L}$,说明该化合物对由属于沙粒病毒家族的病毒引起或与属于沙粒病毒家族的病毒有关的病毒感染起到治疗和预防的效果。该团队在此基础上发现这些 N-烷烃取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物对由布尼亚病毒科或披膜病毒科^[12]、丝状病毒家族^[13]、痘病毒家族^[14]病毒引起或与所述病毒相关的疾病或疾患均有效。N-丁基脱氧野尻霉素、N-(7-癸氧基)脱氧野尻霉素对 SARS-CoV-2 病毒也具有显著的抑制活性,且细胞毒性低,药物安全性好^[15],它们主要通过抑制内质网 α -葡萄糖苷酶的活性瓦解病毒包衣糖基化蛋白的正常折叠,干扰新病毒在宿主细胞中的产生,从而消灭病毒。

HIV-1 病毒具有两个富含糖基化的环合蛋白 gp120、gp140,N-丁基脱氧野尻霉素对糖蛋白修饰有较强的抑制作用,通过改变 gp120 的糖侧链结构阻断 HIV-1 诱导的合体细胞的形成,从而中断感染环节,抑制 HIV-1 复制,这一活性使该类化合物有望作为治疗艾滋病的先导化合物^[16]。

Platt 等^[17]以 20-MC 脑肿瘤为模型,研究 1-脱氧野尻霉素及其 N-烷基取代衍生物的抗肿瘤活性,结果显示,连续 8 d 给予 50~100 mg/kg 1-脱氧野尻

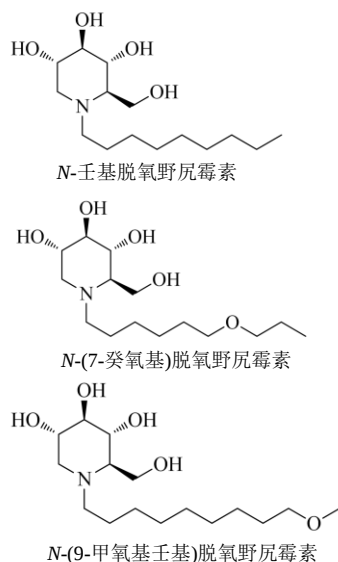


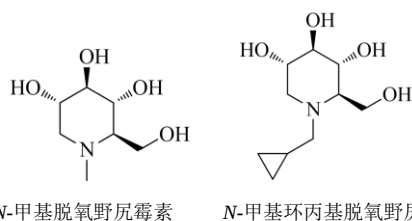
图3 抗病毒类烷烃取代1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 3 Structures of antiviral alkanes-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

霉素衍生物即可有效减少注射 ST-2A 的小鼠侧腹生长的 CT-2A 肿瘤的体积和生长速度,其中使用长链烷基取代 1-脱氧野尻霉素衍生物更有效。细胞内寡糖加工依赖于糖苷酶和糖基转移酶,这些化合物可以通过改变这些糖蛋白和糖脂的结构和组成、抑制一种或多种糖脂生物合成机制、葡萄糖苷酶依赖性细胞过程、血管生成和肿瘤发生来影响肿瘤生长。

庞贝病是由酸性 α -葡萄糖苷酶缺乏引起的几种溶酶体贮积症之一,1-脱氧半乳糖野尻霉素是突变法布里酶 α -半乳糖苷酶 A 的一种有竞争性抑制剂,可有效提高人类突变体 α -半乳糖苷酶 A 的体外稳定性。因 1-脱氧野尻霉素与溶酶体相关疾病中稳定溶酶体的作用,穆格拉格等^[18]将酶与一系列 N 取代 1-脱氧野尻霉素衍生物(图 4)接触,与未使用 1-脱氧野尻霉素处理的 PM11 细胞系相比,使用 1-脱氧野尻霉素、N-丁基脱氧野尻霉素、N-甲基脱氧野尻霉素、N-甲基环丙基脱氧野尻霉素后可以明显呈剂量相关性地增强酸性 α -葡萄糖苷酶的活性,EC₅₀ 在 10~100 $\mu\text{mol/L}$,这些分子可以结合不稳定的酸性 α -葡萄糖苷酶突变的蛋白质,并诱导它们折叠成稳定的分子构象,有利于酸性 α -葡萄糖苷酶进入溶酶体发挥水解糖原的作用,从而降低此疾病相关的肌肉组织中的病理积累。

李晓晖等^[19]设计合成了一系列 1-脱氧野尻霉素衍生物(化合物 1~8),结构见图 5,并对其进

图4 治疗庞贝病烷烃取代1-脱氧野尻霉素衍生物化学结构
Fig. 4 Structures of alkanes-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives for the treatment of Pompe disease

行肺动脉高压的活性研究,发现这一系列 1-脱氧野尻霉素衍生物在 50 mg/kg 剂量下对肺动脉高压有治疗作用。骨形成蛋白 2 型受体 (BMPR2) 信号通路下调可诱发肺动脉高压,溶酶体异常导致内皮 BMPR2 缺失,进而促进疾病的形成。该系列 1-脱氧野尻霉素衍生物主要通过抑制溶酶体降解 BMPR2,上调 BMPR2、p-smad1/5/8、ID 蛋白水平,减少肺血管损伤,起到治疗肺动脉高压的作用,为肺动脉高压的治疗提供了新的思路,拓展了 1-脱氧野尻霉素及其衍生物的应用领域。

Yu 等^[20]在 1-脱氧野尻霉素的 C1 α 位上引入烷基链,得到 α -1-C-辛基-1-脱氧野尻霉素(化合物 9)(图 6),该衍生物表现出高于 1-脱氧野尻霉素约 460 倍的 β -葡萄糖苷酶体外抑制活性。Lu 等^[21]以 L-山梨糖衍生的环硝酮为原料,设计合成了烷基长度为 1~12 个碳的 5-C-烷基-脱氧野尻霉素(化合物 10)、5-C-烷基-L-ido-1-脱氧野尻霉素(化合物 11),活性研究表明,L-ido-1-脱氧野尻霉素衍生物的活性(IC₅₀=3.3~257 $\mu\text{mol/L}$)较 5-C-烷基-1-脱氧野尻霉素衍生物活性(IC₅₀=0.014~0.097 $\mu\text{mol/L}$)差很多,只有弱或中等抑制作用,这可能与和酶在疏水口袋的结合模式不同有关。Yoshimura 等^[22]通过一系列反应得到 C5 位羧基取代羟甲基的 1-脱氧野尻霉素衍生物(化合物 12),其是 β -葡萄糖醛酸糖苷酶的有效竞争性抑制剂,IC₅₀=78 $\mu\text{mol/L}$,可抑制喜树碱衍生物引起的胃肠道症状。结构式见图 6。

2 不饱和烷烃取代 1-脱氧野尻霉素衍生物

Cendret 等^[23]已经报道了不饱和烷基链以及硫、氟原子在内的官能化不饱和烷基链的引入,并测试了这些 1-脱氧野尻霉素衍生物对糖苷酶抑制活性和囊性纤维化跨膜电导调节因子(F508del-CFTR)蛋白校正的影响。囊性纤维化是一种由囊性纤维化跨膜电导调节基因 F508del 突变导致蛋白质异常折

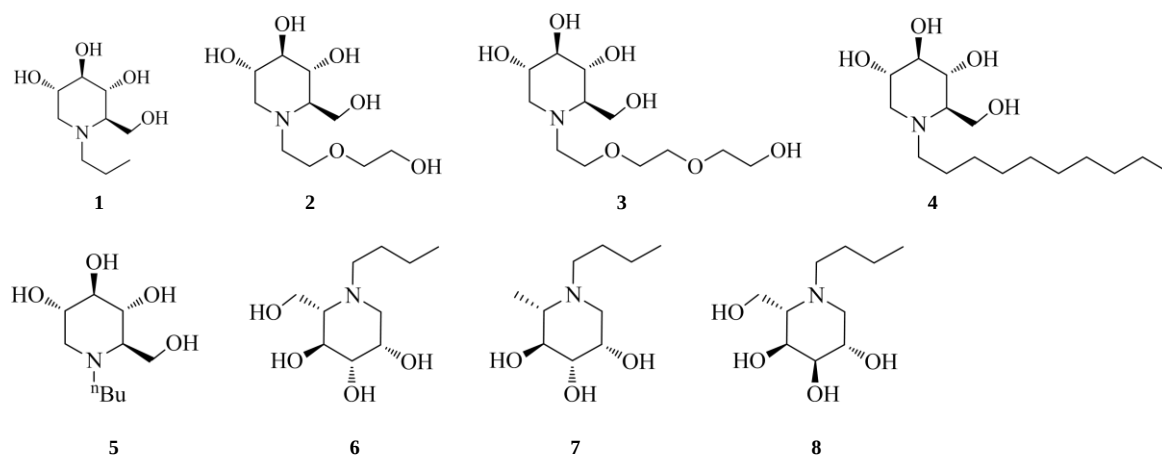


图 5 治疗肺动脉高压的烷烃取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 5 Structures of alkanes-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives in treatment of pulmonary hypertension

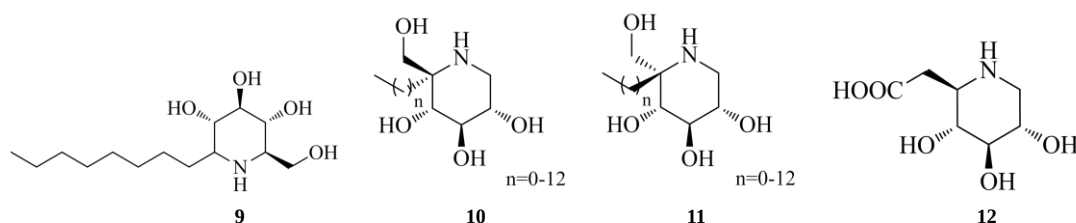


图 6 C-烷基取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 6 Structures of C-alkanes-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

叠或功能的疾病。亚胺糖被认为是一种药理伴侣，可以稳定或纠正错误折叠的蛋白质。在这一系列化合物中，两个不饱和 1-脱氧野尻霉素衍生物（化合物 13、14，图 7）对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用更强，其 IC_{50} 分别为 34、32 $\mu\text{mol/L}$ ，是 F508del-cftr 的校正剂，而氟取代后的抑制效果远不如不饱和衍生物和硫代烷基化衍生物。*N*-硫代烷基化衍生物对猪肾 α -海藻糖酶具有良好的抑制作用，其中 5 位硫取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的 $IC_{50}=14 \mu\text{mol/L}$ ，几乎是 *N*-丁基脱氧野尻霉素 IC_{50} 值的 5.6 倍。化合物 13 的 $IC_{50}=5 \mu\text{mol/L}$ 比硫代化合物的葡萄糖转移酶抑制效果好。

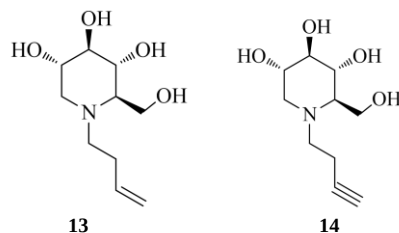


图 7 不饱和烷烃取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 7 Structures of unsaturated hydrocarbon-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

3 芳烃取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物

杨青等^[24]合成了芳香性 1-脱氧野尻霉素衍生物 15~17，见图 8。对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性研究发现，化合物 16 是非竞争性抑制剂，其 $K_i=156 \mu\text{mol/L}$ ， $IC_{50}=306 \mu\text{mol/L}$ ；化合物 17 是竞争性抑制剂， $K_i=353 \mu\text{mol/L}$ ， $IC_{50}=3.9 \text{ mmol/L}$ ，芳香环的存在使得其具有耐强酸强碱的稳定性，应用前景广阔。

在李晓晖后续的研究中，1-脱氧野尻霉素引入了芳烃（化合物 18、19 结构见图 8）进行治疗肺动脉高压，发现这类芳烃取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物与烷烃取代一样，可以通过抑制溶酶体降解 BMPR2 达到治疗的目的^[19]。

多价态结合药物能够与生物受体的多个部位多价态结合，具有生理活性高、持续时间长、改善生物利用度等优点。然而在增强或改善 α -葡萄糖苷酶的抑制活性方面应用多价态方法对 1-脱氧野尻霉素进行结构修饰的研究很少，且目前报道的多价态的 1-脱氧野尻霉素衍生物对 α -葡萄糖苷酶的抑制一般是显著降低或失去抑制活性的。方志杰等^[25]以 *N*-(4-氨基丁基)-2,3,4,6-四苄基-1-脱氧野尻霉素

为起始原料,与苯二甲磺酰氯反应后,常压催化氢化,得到二价态 1-脱氧野尻霉素衍生物 **20** (图 8),其 α -葡萄糖苷酶的活性实验结果表明二价态 1-脱氧野尻霉素衍生物是一种潜在的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,在糖尿病和肥胖症的治疗中具有很好的发展前景。

4 杂环芳烃取代 1-脱氧野尻霉素衍生物

最近 10 年,多价态结合药物受到广泛关注,在亚氨基糖领域的应用逐渐增多。目前多价态 1-脱氧野尻霉素衍生物的合成主要通过 click 反应将不同骨架和 1-脱氧野尻霉素活性单元结合,得到多价态的 1-脱氧野尻霉素衍生物,活性则主要集中在对 α -甘露糖苷酶的抑制上。Diot 等^[26]研究了不同价态 1-脱氧野尻霉素衍生物 (图 9) 对 α -甘露糖苷酶的抑制作用,结果表明二价化合物 **22** 和三价化合物 **23** 的活性分别是单价化合物 **21** 的 3、7.6 倍,说明对于 α -甘露糖苷酶而言,抑制效力会随着多价性的增加而增加,但结合亲和力的结果显示,化合物 **24**、**25** 的 K_i 值分别为 28、30 $\mu\text{mol/L}$,比 1-脱氧野尻霉素 ($K_i=2.1 \mu\text{mol/L}$) 低 10 倍,这可能与化合物的

空间位阻有关。令人欣喜的是,三价化合物 **25** 对淀粉糖苷酶也有着更好的抑制效果。

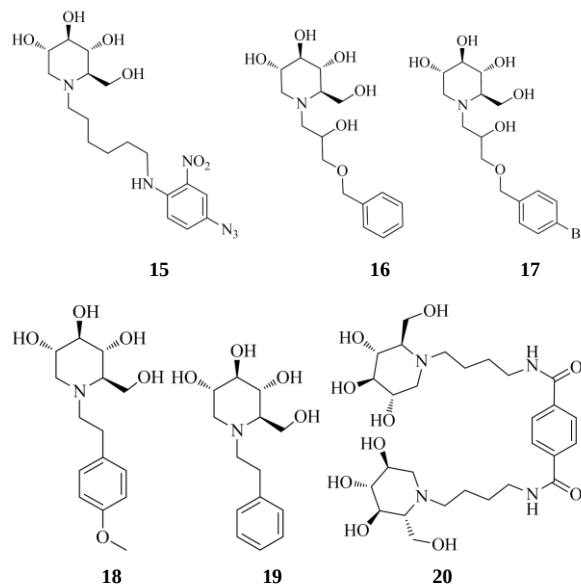


图 8 芳烃取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 8 Structures of aromatic hydrocarbon-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

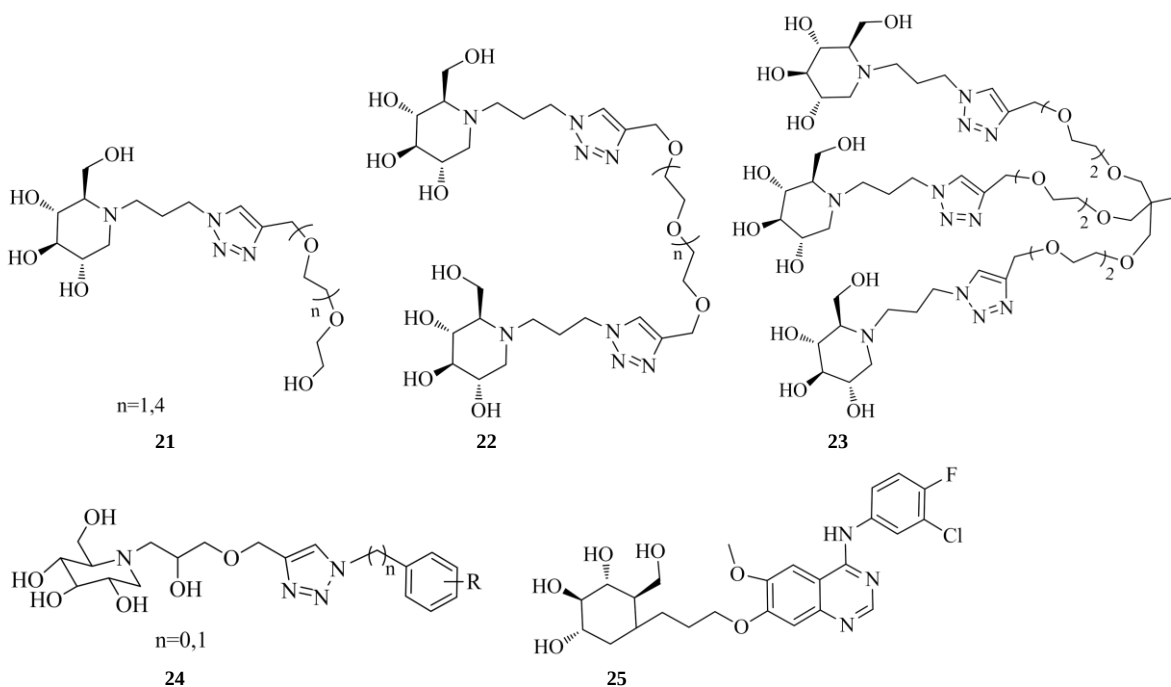


图 9 杂环芳烃取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 9 Structures of heterocyclic-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

匡春香等^[27]以叠氮基芳烃衍生物、丙炔醇为原料,在铜催化剂存在下,合成中间体 1,2,3-三氮唑芳烃衍生物,然后在相转移催化剂存在下进行开环反

应,得到含三氮唑的环氧化合物,最后与 1-脱氧野尻霉素反应得到衍生物 **24** (图 9),具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性。

Zhang 等^[28]设计、合成了一系列新型的喹啉-1-脱氧野尻霉素杂化化合物(图 9), 并评价了它们对表皮生长因子受体酪氨酸酶和 α -葡萄糖苷酶两种药物靶标酶的抑制活性。其中化合物 25 对表皮生长因子受体、 α -葡萄糖苷酶抑制活性 $IC_{50}=1.79$ 、 0.39 nmol/L, 说明化合物 25 可作为一种双重抑制剂, 以开发一系列新的针对表皮生长因子受体和/或 α -葡萄糖苷酶的酶抑制剂。

5 其他取代衍生物

Boucheron 等^[29]利用 *N*-丁基脱氧野尻霉素与 α -D-吡喃葡萄糖溴化物合成一种新型 β -葡萄糖脑苷脂酶抑制剂 26 (图 10), 其体外活性研究显示, 该化合物具有 β -葡萄糖脑苷脂酶抑制活性, $IC_{50}=56$ μ mol/L, 效果优于 *N*-丁基脱氧野尻霉素 $IC_{50}=270$ μ mol/L, 可作为治疗高雪氏病的潜在药物。

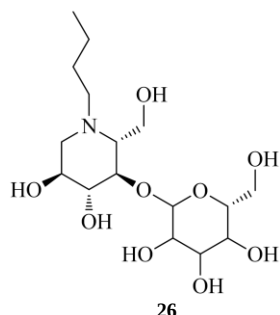


图 10 糖基取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 10 Structure of glycosyl-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

氘原子在化合物的合成中有广泛应用, 其大小与氢原子相近, 性质也相似, 在保持原有药物选择性的同时, 还能一定程度地改善药物的吸收、代谢、作用时间和耐受性。方志杰^[30]设计并合成了一种 1-脱氧野尻霉素-C-6-氘代衍生物 27 (图 11), 并对 α -葡萄糖苷酶抑制活性进行测试, $IC_{50}=65.34$ mg/L, 结果表明该化合物降糖效果明显, 呈浓度相关性增加, 最大抑制率高达 95%, 比阿卡波糖 ($IC_{50}=95.37$ mg/L) 降糖活性好。

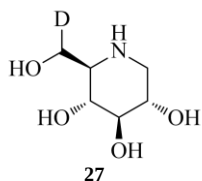


图 11 同位素取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 11 Structure of isotopes-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

Goujon 等^[31]合成的 α -1-C 取代衍生物 28 (图 12) 对 α -葡萄糖苷酶具有中度抑制作用, $IC_{50}=39$ μ mol/L。俞初一等^[32]探索一种新的 C5 枝化 1-脱氧野尻霉素衍生物的合成路线, 所得到的长链烷基枝化的 1-脱氧野尻霉素衍生物对不同的糖苷酶均有较好的亲和力。C5-甲基-1-脱氧野尻霉素对人 α -葡萄糖的活性较好 ($IC_{50}=1$ μ mol/L), 而 C5 被苄基、羟甲基、羟基、氰基取代的 1-脱氧野尻霉素衍生物对糖苷酶的抑制活性不佳, 分子极性大, 水溶性好, 脂溶性差, 不利于透膜, 存在着成药性差的缺陷。

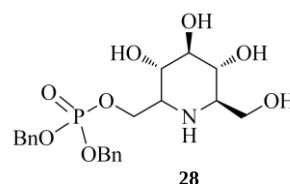


图 12 磷酸酯取代 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 12 Structure of phosphate-substituted 1-deoxynojirimycin derivatives

Quentin 等^[33]利用 2-酮基烯丙基亚氨基糖, 在格氏加成和 RCM 的基础上提供了一个可以在碳碳双键处进一步羟化的双环支架 (化合物 29~32), 结构见图 13。结果显示在 1-脱氧野尻霉素骨架 C1-C2 键上增加一个额外的五元环或六元环几乎完全消除了对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用, 令人意外的是, 双环结构可以改变 1-脱氧野尻霉素母体亚氨基糖的糖苷酶抑制谱, 从而产生一定程度的抑制作用。

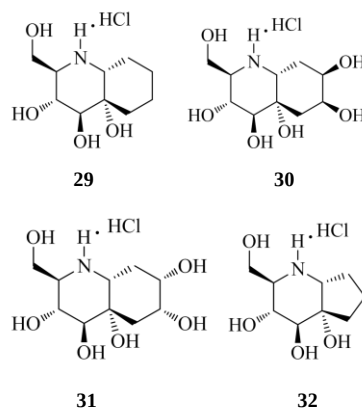


图 13 双环 1-脱氧野尻霉素衍生物的化学结构

Fig. 13 Structures of bicyclic 1-deoxynojirimycin derivatives

6 展望

1-脱氧野尻霉素是一种天然且高效低毒的 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 越来越多的学者对其进行结构改造, 也进行了多种活性测试, 如抗糖尿病、抗病毒、抗肿瘤等, 这些 1-脱氧野尻霉素衍生物根据修饰位

点的不同可分为 N-取代、C-取代、O-取代。涉及到的取代基也多种多样,取代基的不同对活性有一定的影响,同一取代基也可能有不止一种活性,如饱和和碳链在 N 上的取代对糖苷酶、抗病毒、肺动脉高压都有作用,碳原子用杂原子取代对活性提高有帮助,化学物的旋光性也是影响活性的因素,C5 位用相同取代基取代,所得左旋化合物活性不佳,在今后的研究中,也要考虑到旋光性的问题。值得关注的是,1-脱氧野尻霉素衍生物有望用于肺动脉高压、囊性纤维化的治疗,这在之前鲜有报道,为今后的研究提供了一个新的方向,在这些化合物中均有不饱和烃基的出现,是一个值得关注的官能团。另外,可以将 1-脱氧野尻霉素与其他活性化合物的核心骨架进行拼合,设计合成双靶或多靶点的衍生物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Oku T, Yamada M, Nakamura M, et al. Inhibitory effects of extractives from leaves of *Morus alba* on human and rat small intestinal disaccharides activity [J]. *J Nutr*, 2006, 95(5): 933-938.
- [2] Liu Q, Li X, Li C, et al. 1-Deoxynojirimycin alleviates insulin resistance via activation of insulin signaling PI3K/AKT pathway in skeletal muscle of db/db mice [J]. *Molecules*, 2015, 20 (12): 21700-21714.
- [3] Hu X, Qiu L, Liu D, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Med Ultrason*, 2017, 19 (1): 23-31.
- [4] Li Y G, Ji D F, Zhong S, et al. Hybrid of 1-deoxynojirimycin and polysaccharide from mulberry leaves treat diabetes mellitus by activating PDX-1/insulin-1 signaling pathway and regulating the expression of glucokinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase in alloxan-induced diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 961-970.
- [5] Hansawasdi C, Kawabata J. Alpha-glucosidase inhibitory effect of mulberry (*Morus alba*) leaves on Caco-2 [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(7-8): 568-573.
- [6] Yamamoto S E K, Sakamoto Y, Mizowaki Y, et al. Tsuduki, intake of mulberry 1-deoxynojirimycin prevents colorectal cancer in mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61: 47-52.
- [7] Catalin L, David D, Alina M, et al. Treatment of hepatitis B virus-infected cells with α -glucosidase inhibitors results in production of virions with altered molecular composition and infectivity [J]. *Antiviral Res*, 2007, 76(1): 30-37.
- [8] Oliveira J S, Silva A A, Junior S V. Phytotherapy in reducing glycemic index and testicular oxidative stress resulting from induced diabetes: A review [J]. *Braz J Biol*, 2017, 77(1): 68-78.
- [9] Pauer N J, Parihar V S, Chavan S T, et al. α -Geminal dihydroxymethyl piperidine and pyrrolidine iminosugars: Synthesis, conformational analysis, glycosidase inhibitory activity, and molecular docking studies [J]. *J Org Chem*, 2012, 77(18): 7873-7882.
- [10] Wolfgruber A, Thonhofer M, Weber P, et al. N-alkylated iminosugar based ligands: Synthesis and inhibition of human lysosomal beta-glucocerebrosidase [J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4618.
- [11] 厄本·拉姆斯特泰, 布伦南·克洛斯, 妮科尔·齐兹曼, 等. 亚氨基糖以及治疗沙粒病毒感染的方法: 中国, CN102625660A [P]. 2012-08-01.
- [12] 厄本·拉姆斯特泰, 布伦南·克洛斯, 妮科尔·齐兹曼, 等. 亚氨基糖和治疗布尼亚病毒性疾病以及披膜病毒性疾病的方法: 中国, CN102639133A [P]. 2012-08-15.
- [13] 厄本·拉姆斯特泰, 布伦南·克洛斯, 妮科尔·齐兹曼, 等. 亚氨基糖以及治疗丝状病毒性疾病的方法: 中国, CN102595895A [P]. 2012-07-18.
- [14] 厄本·拉姆斯特泰, 布伦南·克洛斯, 妮科尔·齐兹曼, 等. 治疗痘病毒感染的方法: 中国, CN102625801A [P]. 2012-07-01.
- [15] 王侯, 雷蒙德·德伟克, 杨光. 亚胺糖化合物在制备抗 SARS-CoV-2 病毒的药物中的用途: 中国, CN113425720A [P]. 2021-09-24.
- [16] Fenouillet E, Papandreou M J, Jones I M. Recombinant HIV envelope expressed in an α -glucosidase I-deficient CHO cell line and its parental cell line in the presence of 1-deoxynojirimycin is functional [J]. *Virology*, 1997, 231(1): 89-95.
- [17] Platt F, Ranes M K, Seyfried T N. Use of imino sugars for anti-tumor therapy: US, WO 00/56334 [P]. 2000-09-28.
- [18] 穆格拉格 B, 李 G, 朱 X, 等. 使用 1-去氧野尻霉素衍生物治疗庞皮病的方法: 中国, CN101355971A [P]. 2009-01-28.
- [19] 李晓晖, 邓旭, 殷明慧, 等. DNJ 及其衍生物在制备预防/或治疗肺动脉高压药物中的应用. 中国: CN114796214A [P]. 2022-07-29.
- [20] Yu L, Ikeda K, Kato A, et al. Alpha-1-C-octyl-1-deoxynojirimycin as a pharmacological chaperone for Gaucher disease. [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23): 7736-7744.
- [21] Lu T T, Shimadate Y, Cheng B, et al. Synthesis and

- glycosidase inhibition of 5-C-alkyl-DNJ and 5-C-alkyl-L-ido-DNJ derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 224: 113716.
- [22] Yoshimura Y, Ohara C, Imahori T, *et al.* Synthesis of both enantiomers of hydroxy pipecolic acid derivatives equivalent to 5-azapyranuronic acids and evaluation of their inhibitory activities against glycosidases. [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(17): 8273-8286.
- [23] Cendret V, Legigan T, Mingot A, *et al.* Synthetic deoxynojirimycin derivatives bearing a thiolated, fluorinated or unsaturated N-alkyl chain: Identification of potent α -glucosidase and trehalase inhibitors as well as F508del-CFTR correctors [J]. *Org Biomol Chem*, 2015, 13(43): 10734-10744.
- [24] 杨青, 于丹, 张雨, 等. 1-脱氧野尻霉素衍生物作为 α -葡萄糖苷酶抑制剂的应用: 中国, CN102166210A [P]. 2011-08-31.
- [25] 方志杰, 陈银. 二价态 DNJ 衍生物、合成方法及其应用: 中国, CN102625660A [P]. 2021-03-05.
- [26] Diot J, García-Moreno M I, Gouin S G, *et al.* Multivalent iminosugars to modulate affinity and selectivity for glycosidases [J]. *Org Biomol Chem*, 2009, 7(2): 357-363.
- [27] 匡春香, 郑晓瑞, 赵明, 等. 一种含 1,2,3-三氮唑的 1-脱氧野尻霉素衍生物的合成方法: 中国, CN101696206A [P]. 2010-04-21.
- [28] Zhang Y L, Gao H L, Liu R J, *et al.* Quinazoline-1-deoxynojirimycin hybrids as high active dual inhibitors of EGFR and α -glucosidase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(18): 4309-4313.
- [29] Boucheron C, Toumieux S, Compain P, *et al.* Synthesis of 4-O-glycosylated 1-deoxynojirimycin derivatives as disaccharide mimics-based inhibitors of human β -glucocerebrosidase [J]. *Carbohydr Res*, 2007, 342(12-13): 1960-1965.
- [30] 方志杰, 汪文飞. DNJ-C-6- 氟代衍生物、合成方法及用途: 中国, CN107973745A [P]. 2018-05-01.
- [31] Goujon J, Compain P, Compain P, *et al.* General synthesis and biological evaluation of α -1-C-substituted derivatives of fagomine (2-deoxynojirimycin- α -C-glycosides) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(6): 2313-2324.
- [32] 俞初一, 陆甜甜, 李意美. C5 枝化室温 1-脱氧野尻霉素衍生物及其制备方法和应用: 中国, CN115433119 [P]. 2022-12-06.
- [33] Quentin F, Yuna S, Jérôme M, *et al.* Synthesis and glycosidase inhibition of conformationally locked DNJ and DMJ derivatives exploiting a 2-oxo-C-allyl iminosugar [J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(30): 7204-7214.

[责任编辑 解学星]