



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Iminosugars as glucosylceramide processing enzymes inhibitors: design, synthesis and evaluation

Liu, B.

Citation

Liu, B. (2017, December 13). *Iminosugars as glucosylceramide processing enzymes inhibitors: design, synthesis and evaluation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/57984>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/57984>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/57984> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Liu, B.

Title: Iminosugars as glucosylceramide processing enzymes inhibitors: design, synthesis and evaluation

Issue Date: 2017-12-13

Chinese Summary 中文小结

本书对亚胺糖 (iminosugar) 及其衍生化合物作为糖代谢相关酶抑制剂的设计、合成与生物评价进行了分析研究。首先选用 1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin, DNJ) 及其已知的 N-烷基化衍生物, 对其哌啶环结构和 (或) N 端取代基进行了修改或修饰。然后使用葡糖神经酰胺 (glucosylceramide) 代谢相关酶对修饰后的亚胺糖衍生物的生物活性进行评价。其中, 葡糖神经酰胺 (glucosylceramide) 代谢相关酶包括葡糖神经酰胺合成酶 (glucosylceramide synthase, GCS)、溶酶体葡糖神经酰胺酶 (lysosomal glucosylceramidase, GBA1) 和中性葡萄糖神经酰胺酶 (neutral glucosylceramidase, GBA2)。最后, 对所有新化合物与已知化合物的抑制效力进行了比较与评价。

第 1 章介绍了亚胺糖在生物医学中目前的应用及其应用潜力。

鉴于亚胺糖拥有重要的生物活性和药物潜力, 且天然丰度低, 难以从自然中大量获得, 在过去几十年, 研究人员对亚胺糖的不同合成策略进行了研究与报道。**第 2 章**回顾了一些 DNJ 分子的合成策略, 着重讨论了双还原胺化 (double reductive amination) 在合成过程中发挥的关键作用。本论文中提出的几个合成路线都以其作为关键步骤。

与单糖 DNJ 相比, 目前其糖基化衍生物尚未受到明显关注。**第 3 章**阐述了从相应二糖开始合成糖基化 DNJ 衍生物的有效策略, 并成功地合成了五种不同的糖基化 DNJ 衍生物。合成路线的关键在于: 选择性地暴露原料二糖的还原性葡萄糖的异头中心, 并将其还原为二醇, 氧化为 5-酮醛, 然后进行双还原胺化。

GBA2 选择性抑制剂不仅是研究 GBA2 生物功能的理想工具分子, 还是潜在的临床候选药物。研究认为 GBA2 与溶酶体贮积症 (lysosomal storage disorders, 高雪氏病 (Gaucher disease) 和 C 型尼曼氏病 (Niemann-Pick type C disease) 密切相关。**第 4 章**关注了 N-烷基化 DNJ 衍生物的设计和合成, 构建了由 N-戊氧基新戊基异构体亚胺糖组成的化合物库, 并对其作为 GBA2 选择性抑制剂的生物活性进行了评价。

具有 GCS/GBA2 双重抑制活性的亚胺糖作为溶酶体贮积症的药物开发候选分子拥有巨大的潜力。第 5 章中设计了 16 种 *N*-烷基修饰的 DNJ 和 L-艾杜糖构型的 DNJ 衍生物，并评价了其作为 GCS/GBA2 双重抑制剂的效果。遗憾的是，在此化合物库中并未发现更出色的新抑制剂。

第 6 章设计了四个构型异构的双羟甲基亚胺糖的合成途径。使用了不同的脂肪链对这些特殊的亚胺糖进行修饰，从而构成了拥有 36 个新型化合物的化合物库。分析此化合物库中的化合物对葡糖神经酰胺代谢酶（GCS, GBA1 和 GBA2）的抑制作用发现，额外的羟甲基（与本文前述的母体亚氨基糖 DNJ 及其异构体相比）未带来相应的抑制效力，对不同的靶酶也没有增加选择性。

第 7 章归纳和总结了本论文的研究成果，并对未来的研究工作进行了展望。提出了新的亚胺糖衍生物 C-5 氧杂环丁烷亚胺糖的合成路线。初步评估了亚胺糖 C-2 和 C-3 结构对于其作为 GCS 抑制剂活性的重要性：(2*S*,3*R*) 立体构型可能是亚胺糖拥有 GCS 抑制活性的必要条件。此外，通过分析氟原子取代 6 号位羟基对 DNJ 活性的影响，结果表明引入电负性更高的氟原子并未提高 DNJ 的活性。