氮杂糖修饰的蒽醌衍生物的合成及细胞毒性

张平竹 魏笑 刘欢 王齐伟
马趁 戎瑞雪 李小六*

(河北大学化学与环境科学学院 河北省化学生物学重点实验室 保定 071002)

摘要 为开发低毒、高效的蒽醌类抗肿瘤化合物, 设计并利用 *N*-烷基氨基氮杂糖与大黄酸的缩合反应, 及 *N*-烷基氨基氮杂糖与 1-氨基-4-溴蒽酮-2-磺酸的微波促进 Cu^0 催化乌尔曼偶联(Ullmann coupling)反应, 合成系列新型氮杂糖修饰的蒽醌衍生物. 对所合成的化合物进行了初步体外肿瘤细胞(Hela、A549、MCF-7 和 MGC-803)的细胞毒性测试.

关键词 蒽醌; 大黄酸; 氮杂糖; 乌尔曼偶联; 细胞毒性

Synthesis and Cytotoxicity of Azasugar Modified Anthraquinone Derivatives

Zhang, Pingzhu Wei, Xiao Liu, Huan Wang, Qiwei
Ma, Chen Rong, Ruixue Li, Xiaoliu*

(Key Laboratory of Chemical Biology of Hebei Province, School of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002)

Abstract In order to develop the anti-tumor agents with high efficiency and low toxicity, a series of novel azasugar modified anthraquinone derivatives have been designed and synthesized by the ammonolysis of *N*-alkylamino azasugar with rhine and microwave assisted Ullmann coupling reaction of *N*-alkylamino azasugar with 1-amino-4-bromoanthraquinone-2-sulfonic acid. Their cytotoxic activities against Hela, A549, MCF-7 and MGC-803 cells were preliminarily evaluated.

Keywords anthraquinone; rhein; azasugar; Ullmann coupling; cytotoxicity

蒽醌类抗肿瘤药物, 如阿霉素、表阿霉素、米托蒽醌(图 1)等因其抗肿瘤谱广, 广泛用于现代临床肿瘤治疗上, 为目前临床最重要、应用最广的抗肿瘤药物类型之一. 但其毒副作用, 例如骨髓造血功能毒性、心脏毒性等, 在一定程度上限制了其进一步的使用^[1,2], 因而开发蒽醌类高效低毒抗肿瘤药物, 仍为抗肿瘤药物开发的重要任务之一.

大黄酸(Rhein, 4,5-二羟基蒽醌-2-甲酸)(图 1)是一种从传统草药大黄根茎中提取的主要生物活性物质之一^[3], 研究表明其对多种肿瘤细胞, 如人乳腺癌、结肠癌、肺癌、胶质瘤等癌细胞增殖具有抑制作用, 且毒副作用小. 作用机理研究认为^[4,5,6], 其通过与 DNA 作用、止调 p53、破坏线粒体功能、阻碍葡萄糖吸收等方式, 诱导肿瘤细胞凋亡. 但大黄酸的非水溶性及肿瘤细胞增殖

的中等抑制活性, 使得其进一步的使用及研究均受到限制. 因而研究其生物活性及机理, 对其进行结构改造, 以开发新型高效低毒抗肿瘤药物, 成为目前研究热点之一, 并取得一定进展. 例如大黄酸与赖氨酸形成的一赖氨酸大黄酸盐能够有效地改善大黄酸的水溶性, 从而提高其抗肿瘤活性^[7]; Wang 等^[8]以大黄酸为原料合成了小分子取代的酰胺大黄酸, 其抗肿瘤活性较大黄酸有了明显提高; Wang 等^[9]首次用 α -氨基磷酸酯修饰大黄酸, 得到了一系列新型的蒽醌衍生物. 大黄酸赖氨酸盐还可以与 5-氟尿嘧啶发生协同的抗肿瘤活性, 是一种治疗人宫颈癌的潜在的化学增敏药物^[10,11]. 另外, 研究发现, 氨基蒽醌衍生物, 例如酸性蓝 25 和酸性蓝 129 等(图 1), 除用作染料外, 可用于多种药物开发的先导化合物^[12,13]. 许多以 1-氨基-2-磺基-4-溴蒽醌为原料, 合成抗肿瘤

* E-mail: lixl@hbu.cn

Received February 16, 2016; revised April 26, 2016; published online May 3, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172051, 21372059).

国家自然科学基金(Nos. 21172051, 21372059)资助项目.

药物的研究见诸报道^[14,15].

图1 部分蒽醌衍生物结构

Figure 1 Structures of some anthraquinone derivatives

众所周知,糖在生命系统中起着多种至关重要的作用^[16].多种蒽醌类抗肿瘤药物中均含有糖的结构,如前面所涉及的阿霉素、表阿霉素、米托蒽醌等.氮杂糖(亚胺糖)为糖分子成环氧原子被氮原子代替的糖模拟物,是一类具有显著生物活性^[17]化合物,特别是氮杂糖的氮原子,在生理环境下可以与DNA的磷酸酯链以静电等形式相互作用,以增强化合物分子与DNA的结合能力,从而提高化合物的抗肿瘤活性.本文为开发高效低毒蒽醌类抗肿瘤化合物,在大黄酸及1-氨基-4-溴蒽酮-2-磺酸分子上引入氮杂糖,改善化合物的水溶性的同时,增加化合物与DNA的相互作用,以提高化合物的抗肿瘤活性,设计合成系列不同链长连接的氮杂糖修饰的蒽醌衍生物(图2).对所合成目标化合物3~5,7~9进行了初步体外抑制宫颈癌Hela、肺癌A549、乳腺癌MCF-7和胃癌MGC-803肿瘤细胞增殖的活性测试.

图2 设计合成化合物结构

Figure 2 Structures of design and synthesis

1 结果与讨论

1.1 化合物3、4和5的合成

以甘露醇为原料^[18],经1,3和4,6羟基苯甲醛保护、2、5位羟基三氟甲磺酰基化,然后分别与*N*-叔丁氧羰基-乙二胺、*N*-叔丁氧羰基-丙二胺和*N*-叔丁氧羰基-丁二胺反应,生成相应的苯甲醛保护的*N*-烷氨基氮杂糖,经酸性条件下脱保护得化合物2a~2c.对大黄酸与化合物2a的缩合反应条件进行了探讨,部分数据列于表1中.选用肽链合成常用的2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)为缩合剂,在碱*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)作用下,经反应物比例、温度等条件探讨,选用表1中Entry 5对化合物3进行了合成,即在DMF溶剂中,1:2a:HATU:DIPEA=1:1.2:2:1(物质的量比),室温反应2h后,反应液经常规处理,柱色谱分离,得化合物3,产率83%.在相同条件下,大黄酸分别与化合物2b和2c反应,合成相应氮杂糖修饰的大黄酸酰胺衍生物4(产率79%)和5(产率85%)(Eq. 1).

表1 化合物3合成条件探讨

Table 1 Condition of the synthesis of compound 3

Entry	1 : 2a : HATU : DIPEA (molar ratio)	T/°C	t ^a /h	Yield/%
1	1 : 1 : 1 : 1	0	5	20
2	1 : 1 : 1 : 1	r.t.	5	75
3	1 : 1 : 1 : 1	40	2	70
4	1 : 1.2 : 1 : 1	r.t.	3	80
5	1 : 1.2 : 2 : 1	r.t.	2	83
6	1 : 1.5 : 2 : 1	r.t.	2	83

^aTLC 监测原料1消失.

1.2 化合物7、8和9的合成

采用微波促进Cu⁰催化乌尔曼偶联(Ullmann coupling)反应^[19],对化合物7进行了合成(Eq. 2),探讨了温度、反应时间、反应物比例等对产率的影响,并与传统

加热反应进行了对比. 部分数据列于表 2. 如表所示, 温度低时, 反应时间较长; 温度高, 则由于副产物增多, 而使产率下降. 氨基氮杂糖的比例低时, 产率亦有所下降. 与传统加热反应相比, 微波促进不仅使反应时间大大缩短(10 h 缩至 15 min), 同时使产率亦有所提高(70% 升至 76%). 选用表 2 中 Entry 5, 对化合物 7 进行了合成. 即在微波管中依次加入化合物 6、pH=6~7 的磷酸缓冲溶液、2 equiv. 氮杂糖 2a、催化量的铜粉, 微波辅助下 80 °C 反应 15 min, 经后处理, 得化合物 7, 产率 75%. 在相同条件下, 化合物 6 分别与化合物 2b 和 2c 反应, 合成相应氮杂糖修饰的蒽醌衍生物 8(产率 81%)和 9(产率 89%)(Eq. 2).

表 2 化合物 7 合成条件探讨

Table 2 Condition of the synthesis of compound 7

Entry	6 : 2a (molar ratio)	Conditions	t/min	Yield/%
1	1 : 1	M.W., 70 °C	25	61
2	1 : 1	M.W., 80 °C	20	65
3	1 : 1	M.W., 90 °C	15	60
4	1 : 1.5	M.W., 80 °C	15	70
5	1 : 2	M.W., 80 °C	15	75
6	1 : 2.5	M.W., 80 °C	15	76
7	1 : 2	120 °C	600	70

1.3 化合物的细胞毒性

利用 MTT 法, 以顺铂和盐酸阿霉素为阳性对照, 对所合成目标化合物 3~5 和 7~9 分别进行了体外抑制宫颈癌 Hela、肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7 和胃癌 MGC-803 肿瘤细胞的活性测试. 从活性数据(表 3)上看, 化合物没有明显的肿瘤细胞抑制活性. 对所测三个细胞株, 所有化合物对 Hela 细胞显示出一定的选择性, 尤其是四个碳连接的氮杂糖修饰的大黄酸 5, 对 Hela 的抑制活性明

显优于对肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7 和 MGC-803 的抑制活性, 具有进一步的结构改造及细胞毒性研究的潜力. 化合物氮杂糖与蒽醌环之间连接臂的长短, 对肿瘤细胞的抑制活性有明显影响, 对该类抗肿瘤化合物的设计合成提供一定的依据.

表 3 化合物 3~9 的体外肿瘤细胞毒性

Table 3 Cytotoxic activities of compounds 3~9

Compd.	Cytotoxicity [$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$]			
	A549	MCF-7	Hela	MGC-803
3	106.88	172.03	72.56	74.02
4	120.66	145.88	47.52	53.00
5	100.08	233.53	24.83	110.51
7	90.81	201.04	82.52	91.83
8	74.35	75.18	58.07	135.95
9	69.85	81.30	68.88	107.24
顺铂	8.93	6.59	6.09	12.56
盐酸阿霉素	1.52	2.78	0.38	1.43

2 结论

为开发高效、低毒蒽醌类抗肿瘤化合物, 以大黄酸和 1-氨基-4-溴蒽酮-2-磺酸为原料, 分别与 *N*-烷氨基氮杂糖通过缩合反应、微波促进 Cu^0 催化乌尔曼偶联(Ullmann coupling)反应, 设计并合成系列新型氮杂糖修饰的蒽醌衍生物. 利用 MTT 法, 以顺铂和盐酸阿霉素为阳性对照, 对所合成的化合物进行了初步体外肿瘤细胞(Hela、A549、MCF-7 和 MGC-803)的细胞毒性测试, 化合物没有显示出明显的肿瘤细胞抑制活性. 初步分析显示, 对所测肿瘤细胞株, 所有化合物对 Hela 细胞显示出一定的选择性, 其中四个碳连接的氮杂糖修饰的大黄酸 5, 对 Hela 的抑制活性明显优于对肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7 和 MGC-803 的抑制活性. 化合物氮杂糖与蒽醌环之间连接臂的长短, 对其对肿瘤细胞的抑制活性有明显影响, 对该类化合物的进一步设计合成提供一定的依据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AC-P600 型核磁共振仪(600 MHz), 四甲基硅烷(TMS)为内标; FTICR-MS(Ionspec 7.0T)型质谱仪, ESI 离子源; Discover S-Class 微波化学合成系统(美国 CEM 公司); SGW-1 X-4 显微熔点仪, 上海精密科学仪器有限公司.

柱层析用硅胶(200~300 目)及 GF254 薄层层析硅胶为青岛海洋化工厂产品; 反相柱填料(C_{18})由 YMC 公司生产. 所用试剂和溶剂均为国产或进口(Aldrich 和 TCI 等公司)分析纯或化学纯试剂, 无水试剂均按常规方法处理.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 3、4 和 5 的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 120 mg (0.42 mmol) 大黄酸 **1**, 104 mg (0.50 mmol) **2a**, 380 mg (1.00 mmol) 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU), 加入 4 mL 新蒸 DMF, 室温搅拌 15 min 后, 加入 110 μ L *N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA), 继续室温搅拌 2 h, TLC 监测反应完全. 用 1 mol/L 盐酸溶液中和至中性. 减压蒸馏除去溶剂, 200~300 目硅胶柱层析, 淋洗剂(*V*_{二氯甲烷}:*V*_{甲醇}:*V*_{冰醋酸}=5:1:0.08), 得到桔红色固体 165 mg, 产率为 83%. 按照该方法得化合物 **4**(产率为 79%)、**5**(产率为 85%).

4,5-二羟基-2-(*N*-2-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-二羟基-2,5-二羟甲基吡咯啉基)乙基)蒽醌甲酰胺(**3**): 桔红色固体, 产率 83%. m.p. 250 °C(分解); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 3.08~3.12 (m, 1H, CH), 3.42~3.44 (m, 1H, CH), 3.69~3.71 (m, 2H, CH₂), 3.82~3.84 (m, 1H, CH), 3.86~3.88 (m, 3H, CH₂, CH), 4.00~4.02 (m, 4H, CH₂), 4.27 (d, *J*=2.4 Hz, 2H, CH₂), 7.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH), 7.77~7.81 (m, 3H, CH), 8.20 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 23.97, 29.30, 33.90, 39.17, 46.11, 48.52, 53.90, 57.93, 117.55, 119.26, 120.08, 121.40, 124.38, 126.30, 133.10, 138.59, 142.48, 161.86, 162.93, 173.15, 177.98, 178.20. HRMS calcd for C₂₃H₂₄N₂O₉ 472.1482, found 472.1485.

4,5-二羟基-2-(*N*-3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-二羟基-2,5-二羟甲基吡咯啉基)丙基)蒽醌甲酰胺(**4**): 桔红色固体, 产率 79%. m.p. 250 °C(分解); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 2.10~2.14 (m, 2H, CH₂), 2.21~2.23 (m, 1H, CH), 3.37 (s, 1H, CH), 3.42~3.44 (m, 1H, CH), 3.57~3.60 (m, 2H, CH₂), 3.91 (s, 1H, CH), 3.99~4.01 (m, 2H, CH₂), 4.26 (s, 2H, CH₂), 7.36 (s, 1H, CH), 7.72~7.83 (m, 2H, CH), 8.20 (s, 1H, CH), 8.54 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 21.31, 26.10, 29.27, 37.51, 38.60, 49.37, 57.12, 68.13, 75.87, 79.04, 79.17, 119.41, 119.71, 127.11, 129.72, 130.06, 137.15, 137.55, 147.28, 153.34, 158.44, 162.89, 171.61, 178.08, 179.13. HRMS calcd for C₂₄H₂₆N₂O₉ 486.1638, found 486.1643.

4,5-二羟基-2-(*N*-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-二羟基-2,5-二羟甲基吡咯啉基)丁基)蒽醌甲酰胺(**5**): 桔红色固体, 产率 85%. m.p. 251 °C(分解); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 1.42~1.48 (m, 2H, CH₂), 2.35~2.36 (m, 2H, CH₂), 3.40~3.44 (m, 1H, CH), 3.49 (t, *J*=4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.54~3.58 (m, 1H, CH), 4.01 (s, 2H, CH₂), 4.03 (s, 1H, CH), 4.05~4.09 (m, 2H, CH₂), 4.29~4.32 (m, 2H, CH₂),

7.36 (d, *J*=6.6 Hz, 1H, CH), 7.73~7.81 (m, 3H, CH), 8.18 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 19.29, 22.96, 26.28, 29.25, 39.12, 46.09, 52.33, 56.54, 69.48, 71.61, 75.31, 117.50, 119.55, 127.26, 131.10, 133.60, 134.03, 134.38, 134.67, 136.72, 137.28, 166.27, 172.38, 181.45. HRMS calcd for C₂₅H₂₈N₂O₉ 500.1795, found 500.1791.

3.2.2 化合物 7、8 和 9 的合成

于 10 mL 的微波管中依次加入 100 mg 化合物 **6**, pH=6~7 的磷酸缓冲溶液 3 mL、100 mg (2 equiv.) 氮杂糖 **2a**, 加入催化量的铜粉. 微波辅助下 80 °C 反应 15 min. TLC 监测原料反应完全, 旋蒸蒸除溶剂, C₁₈ 柱层析分离得到蓝色固体 **7** 98 mg, 产率 75%. 按照该方法可得到化合物 **8**(产率 81%)、**9**(产率 89%).

1-氨基-4-*N*-(2-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-二羟基-2,5-二羟甲基吡咯啉基)乙基)氨基-2-蒽醌磺酸钠(**7**): 蓝色固体, 产率 75%. m.p. 278~279 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.87~2.93 (m, 1H, CH), 3.07 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH₂), 3.15 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, CH), 3.23~3.24 (m, 2H, CH₂), 3.48~3.81 (m, 2H, CH₂), 3.51 (s, 1H, CH), 3.67 (q, *J*=18 Hz, 2H, CH₂), 7.77 (s, 1H, CH), 7.83~7.84 (m, 2H, CH₂), 8.24~8.28 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 109.93, 110.47, 120.96, 126.21, 133.20, 134.21, 143.52, 144.88, 181.98, 182.32. HRMS calcd for C₂₂H₂₄N₃NaO₉S 529.1131, found 529.1127.

1-氨基-4-*N*-(3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-二羟基-2,5-二羟甲基吡咯啉基)丙基)氨基-2-蒽醌磺酸钠(**8**): 蓝色固体, 产率 81%. m.p. 285~286 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.62~1.70 (m, 1H, CH), 1.96 (q, 2H, *J*=7.2 Hz, CH₂), 2.50 (s, 4H, CH₂), 2.76 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, CH), 3.06~3.10 (m, 1H, CH), 3.35 (dd, 1H, *J*=7.2, 21.6 Hz, 1H, CH), 3.51 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH₂), 7.77 (s, 1H, CH), 7.80~7.82 (m, 2H, CH), 8.22~8.23 (m, 1H, CH), 8.24~8.26 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 22.20, 26.60, 27.65, 31.70, 37.11, 42.57, 64.70, 73.18, 109.84, 121.51, 126.19, 126.41, 133.24, 134.32, 143.09, 145.14, 160.53, 173.66, 181.84, 182.39. HRMS calcd for C₂₃H₂₆N₃NaO₉S 543.1287, found 543.1284.

1-氨基-4-*N*-(4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-二羟基-2,5-二羟甲基吡咯啉基)丁基)氨基-2-蒽醌磺酸钠(**9**): 蓝色固体, 产率 89%. m.p. >300 °C, ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.48~1.53 (m, 2H, CH₂), 1.98~2.02 (m, 2H, CH₂), 2.61~2.62 (m, 2H, CH₂), 3.27~3.30 (m, 1H, CH), 3.42~3.43 (m, 2H, CH₂), 3.49~3.49 (m, 1H, CH), 3.86 (s, 1H, CH), 3.98 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=5.0 Hz, 2H,

CH₂), 7.50 (s, 1H, CH), 7.59~7.61 (m, 2H, CH), 8.01~8.02 (m, 2H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 23.07, 24.87, 25.05, 26.57, 34.45, 38.27, 38.86, 42.07, 55.45, 73.38, 81.46, 109.36, 121.34, 126.16, 126.37, 133.08, 134.35, 143.43, 145.62, 181.24, 182.08. HRMS calcd for C₂₄H₂₈N₃NaO₉S 557.1444, found 557.1449.

3.2.3 细胞毒性实验

抗肿瘤细胞毒性采用改进的 Mosmann's MTT 染色法测定^[20]. 具体操作如下: 于 96 孔板接种细胞悬液, 90 μL/孔, 细胞密度 2×10⁴ 个/mL, 37 °C, 5% CO₂ 浓度的培养箱中培养过夜, 加 10 μL/孔相应浓度药物(100 μmol/L), 继续培养 44 h, 加 MTT 10 μL/孔培养 4 h, 从培养箱中取出, 移去上清液, 加 DMSO 100 μL/孔溶解 MTT, 测量 570 nm 波长下肿瘤细胞 OD 值, 代入公式: 抑制率(%)=(OD_{control}-OD_{treated})/OD_{control}×100%计算.

辅助材料(Supporting Information) 所合成化合物的 ¹H NMR、¹³C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Monneret, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 483.
- [2] Buzdar, A. U.; Marcus, C.; Smith, T. L.; Blumenschein, G. R. *Cancer* **1985**, *55*, 2761.
- [3] Bolger, T. A.; Yao, T. P. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 9544.
- [4] Duraipandiyan, V.; Baskar, A. A.; Ignacimuthu, S.; Muthukumar, C. Al-Harbi, N. A. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* **2012**, 517.
- [5] Huang, Q.; Lu, G.; Shen, H. M.; Chung, M. C. M.; Ong, C. N. *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 609.
- [6] Panigrahi, G. K.; Yadav, A.; Srivastava, A.; Tripathi, A.; Raisuddin, S.; Das, M. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 1133.
- [7] Lin, Y. J.; Zhen, Y. S. *Anti-cancer Drugs* **2009**, *20*, 65.
- [8] Yang, X.; Sun, G.; Yang, C.; Wang, B. H. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 2294.
- [9] Yao, G. Y.; Ye, M. Y.; Huang, R. Z.; Li, Y. J.; Pan, Y. M.; Xu, Q.; Liao, Z. X.; Wang, H. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 501.
- [10] Zhang, Z. H.; Yamashita, H.; Toyama, T.; Sugiura, H.; Omoto, Y.; Ando, Y.; Mita, K.; Hamaguchi, M.; Hayashi, S. I.; Iwase, H. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 6962.
- [11] Aldana-Masangkay, G. I.; Sakamoto, K. M. *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, 2011.
- [12] Glänzel, M.; Bültmann, R.; Starke, K.; Frahm, A. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 303.
- [13] Glänzel, M.; Bültmann, R.; Starke, K.; Frahm, A. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1262.
- [14] Baqi, Y.; Atzler, K.; Köse, M.; Glänzel, M.; Müller, C. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3784.
- [15] Baqi, Y.; Lee, S. Y.; Iqbal, J.; Ripphausen, P.; Lehr, A.; Scheiff, A. B.; Zimmermann, H.; Bajorath, J.; Müller, C. E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2076.
- [16] Sears, P.; Wong, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300.
- [17] Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, John Wiley and Sons, Ltd., Chichester, **2007**, p. 87.
- [18] Zhang, P. Z.; Yang, H. L.; Li, C. C.; Xia, Z. C.; Wang, X. M.; Wei, H.; Rong, R. X.; Cao, Z. R.; Wang, K. R.; Chen, H.; Li, X. L. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1057.
- [19] Baqi, Y.; Muller, C. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1271.
- [20] Mosmann, T. J. *Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.

(Cheng, F.)