

苯并杂环类 α -葡萄糖苷酶抑制剂研究进展

段如彬¹, 韩晓燕², 乔博洋², 张 弘², 肖 斌^{2*}

¹内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院中心实验室, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2025年6月2日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月7日

摘 要

糖尿病是一种致病机理复杂的代谢性疾病, 全球糖尿病患者的数量逐年上升, 用于治疗糖尿病的卫生支出也大幅增长。 α -葡萄糖苷酶抑制剂是治疗2型糖尿病的有效方式之一。苯并杂环结构具有广泛的药理学活性, 人工合成的苯并杂环类 α -葡萄糖苷酶抑制剂表现出显著的抑制活性, 能够有效调控2型糖尿病餐后血糖水平。本文综述了近年来以苯并杂环为核心骨架的 α -葡萄糖苷酶抑制剂的研究进展, 为开发新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂提供参考。

关键词

α -葡萄糖苷酶抑制剂, 苯并杂环, 调控血糖水平, 人工合成, 2型糖尿病

Recent Advances in Benzoheterocycle Heterocyclic Compounds as α -Glucosidase Inhibitors

Rubin Duan¹, Xiaoyan Han², Boyang Qiao², Hong Zhang², Bin Xiao^{2*}

¹School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²General Clinical Research Center, Ordos Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

Received: Jun. 2nd, 2025; accepted: Jul. 2nd, 2025; published: Jul. 7th, 2025

Abstract

Diabetes mellitus is a complex metabolic disease with multifactorial pathogenesis, and its global prevalence has been increasing annually, leading to a substantial rise in healthcare expenditures for diabetes treatment. α -Glucosidase inhibitors are an effective therapeutic approach for type 2 diabetes

*通讯作者。

文章引用: 段如彬, 韩晓燕, 乔博洋, 张弘, 肖斌. 苯并杂环类 α -葡萄糖苷酶抑制剂研究进展[J]. 药物资讯, 2025, 14(4): 227-244. DOI: 10.12677/pi.2025.144027

mellitus. Benzoheterocycle exhibits diverse pharmacological activities, and synthetic Benzoheterocycle α -glucosidase inhibitors have demonstrated significant inhibitory activity, effectively regulating postprandial blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus patients. This review summarizes recent advances in α -glucosidase inhibitors featuring benzoheterocycle as the core scaffold, providing insights for the development of novel α -glucosidase inhibitors.

Keywords

α -Glucosidase Inhibitors, Benzoheterocycle Scaffolds, Regulating Blood Glucose Levels, Synthetically Designed, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2021 年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的全球糖尿病报告显示[1], 糖尿病已经成为危害人类健康的全球重大疾病之一。糖尿病的常见并发症, 严重危害了患者的身体健康, 如心血管疾病[2], 视网膜病变[3], 肾病[4], 神经性病变[5], 进食障碍[6], 孕妇怀孕期间的异常高血糖[7], 牙科类相关疾病等[8]。

临床上将糖尿病分为三个亚型, 即 1 型糖尿病、2 型糖尿病和妊娠期糖尿病。1 型糖尿病患者自身胰腺内的胰岛 β 细胞产生病变[9], 无法分泌胰岛素[10], 1 型糖尿病只能通过注射胰岛素或在患者体内安置一个胰岛素泵持续供应胰岛素进行治疗。2 型糖尿病患者数量占有糖尿病患者总数的 90%。近年来, 2 型糖尿病患者呈现年轻化趋势。2 型糖尿病的致病机理较为复杂[11], 主要机制为胰腺 β 细胞功能受损导致胰岛素分泌不足、外周组织对胰岛素的敏感性降低(又称为胰岛素抵抗), 进而引发患者体内血糖调控异常。2 型糖尿病患者大多会出现多饮、多食、多尿和短时间内体重减轻等临床表现。对于 2 型糖尿病的主要治疗方法为口服降糖药物、控制饮食和适当运动[12][13]。妊娠期糖尿病是指孕妇在妊娠期间首次发现或发生的任何程度的葡萄糖耐量异常[14]。妊娠期糖尿病以非药物治疗为主, 优先通过饮食和运动控制血糖。

α -葡萄糖苷酶抑制剂(Alpha Glucosidase Inhibitor, AGI)具有抑制 α -葡萄糖苷酶转化和分解多糖物质的活性, 能够调节人体餐后血糖水平, 是治疗 2 型糖尿病的有效方法之一。基于苯并杂环结构突出的药理学活性, 研究人员设计并合成一系列新型苯并杂环类 AGI, 在活性检测实验中, 这些抑制剂表现出显著的抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。本文综述了近年来对天然产物进行修饰和人工合成的苯并杂环类 AGI 的研究进展, 并重点介绍了苯并杂环结构在产生抑制 α -葡萄糖苷酶活性中的重要作用, 为设计与开发新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂提供理论参考。

2. α -葡萄糖苷酶抑制剂

2.1. α -葡萄糖苷酶抑制剂作用机制

食物中所含的多糖无法被人体直接吸收, 需经碳水化合物消化酶作用后水解为单糖, 方可被肠道吸收利用。该类消化酶主要分布于肠道黏膜边缘, 能将米和面等食物中的多糖分解为葡萄糖。 α -葡萄糖苷酶是一种关键的糖苷水解消化酶, 主要存在于小肠上皮细胞, 可特异性地水解多糖中的 1, 4- α -吡喃葡萄糖苷键, 将多糖转化为可吸收的单糖, 进而调节人体餐后葡萄糖的供应和血糖水平。AGI 具有与多糖类似的结构片段, 能够与碳水化合物中的多糖竞争性结合 α -葡萄糖苷酶(图 1), 从而抑制 α -葡萄糖苷酶的转化

活性,使得多糖无法转化为单糖,这种作用使得 AGI 能有效地减少人体餐后对葡萄糖的吸收与摄入,进而调控糖尿病患者餐后的血糖水平,使糖尿病患者血糖水平维持在正常状态。因此,AGI 在科学界被一致认为是治疗糖尿病最有前途的靶点之一。

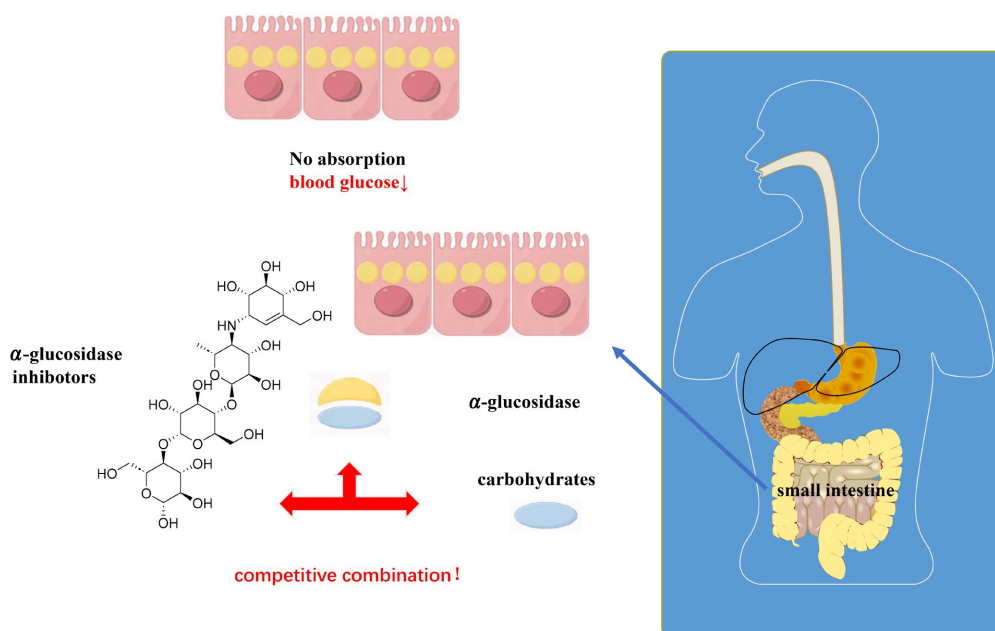


Figure 1. Pharmacological mechanism of α -glucosidase inhibitors

图 1. α -葡萄糖苷酶抑制剂作用机制

AGI 的代表药物有阿卡波糖(Acarbose)、伏格列波糖(Voglibose)和米格列醇(Miglitol) (图 2), 主要用于调控 2 型糖尿病患者的餐后血糖水平[15]。然而, 2 型糖尿病患者在长期使用 AGI 时会产生一些严重的不良反应, 包括腹胀、腹泻和胃痛等, 这些不良反应限制了 AGI 在临床中的进一步使用。为了克服这些不良反应, 研究人员正在努力探索新的药物分子, 以期获得更好疗效、更低不良反应的新型 AGI [16]。

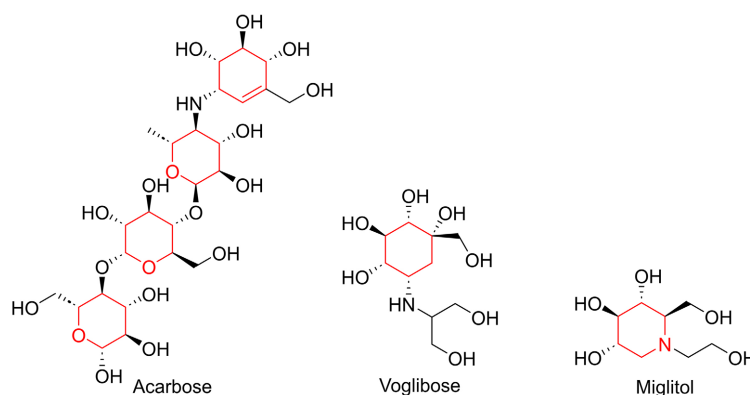


Figure 2. Representative structures of α -glucosidase inhibitors

图 2. α -葡萄糖苷酶抑制剂代表药物结构

2.2. 新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂设计思路

近年来, 药物化学领域的研究人员对如何降低 AGI 的不良反应进行深入研究。研究表明, AGI 产生

不良反应的主要原因为人体摄入食物中的多糖无法被 α -葡萄糖苷酶分解[17]，胃肠道内的菌群分泌多糖降解酶进行糖酵解的工作[18]，在糖酵解的过程中产生氨气和二氧化碳等气体，从而产生胃胀气、胃痛和腹泻等不良反应。如何降低这种不良反应成为了研究重点。

在探索新的药物分子过程中，常见思路是设计与修饰已有的药物分子，在结构改造过程中，苯并杂环结构因其广泛的生物学活性和药理作用，得到了研究人员的重点关注。在结构上，苯并杂环结构具有与多糖类似的结构片段，杂环结构中的氮和硫等原子能够与 α -葡萄糖苷酶的蛋白结合，因此其结构具有修饰改造潜力。在分子对接与分子动力学模拟等研究过程中，具有苯并杂环结构药物分子依靠氢键等化学键，能够与 α -葡萄糖苷酶的蛋白紧密结合，这种结合作用表明苯并杂环结构具有竞争性抑制 α -葡萄糖苷酶作用的潜在活性。而在体内活性测试实验当中，具有苯并杂环结构药物分子不仅表现出了显著的降糖作用，还具有较低的不良反。例如，天然产物中的黄酮、多酚等结构被证实具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的作用，并且天然产物中的苯并吡喃等杂环结构也被证实是发挥抑制 α -葡萄糖苷酶作用的核心结构[19]。人工合成的具有吡啶、吡喃和苯并咪唑等杂环结构的药物分子表现出与阿卡波糖相近的强效抑制 α -葡萄糖苷酶活性作用，并且在动物实验中表现出较低的不良反[20]，因此，具有苯并杂环结构的新型 AGI 具有广阔的研究前景。

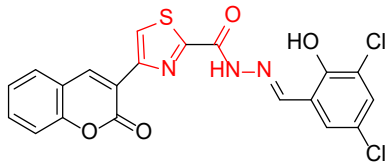
3. 对天然产物进行修饰与改造的 α -葡萄糖苷酶抑制剂

从天然产物中提取的香豆素和黄酮具有多种药理学活性，如抗氧化、抗炎、抗肿瘤和心血管保护作用等[21]，香豆素和黄酮类药物虽药理作用广泛，但其抑制 α -葡萄糖苷酶的活性较低。因此，研究人员对天然香豆素和黄酮的结构进行了修饰改造，以期得到具有更好抑制活性的衍生物。

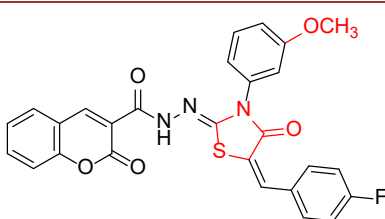
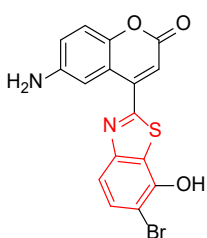
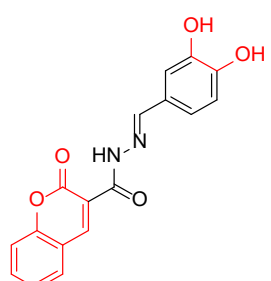
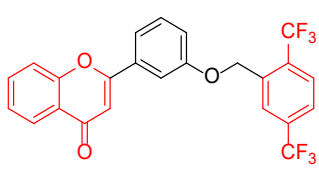
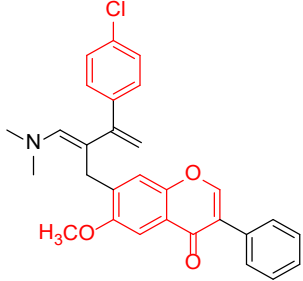
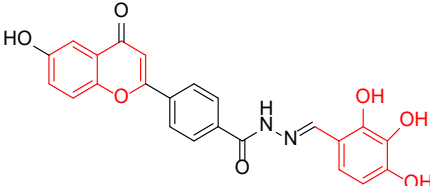
3.1. 香豆素衍生物

香豆素的核心结构为苯并- α -吡喃 2-酮，为了提高香豆素对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性，王冠成等人在苯并吡喃酮的结构基础上引入了噻唑环和羰基肼酮结构[22]，设计出的衍生物 **1** (表 1)对比阳性药阿卡波糖($IC_{50} = 6.24 \pm 0.07 \mu M$)，表现出中度的抑制活性，约为阿卡波糖抑制活性的一半。构效关系研究表明，11 位上引入氯原子、硝基、羟基等强吸电子基团能够进一步提高衍生物的抑制活性，而供电子基团的存在会使衍生物的抑制活性略微降低。根据类似的提高活性设计思路，Ibrar 等人设计出的香豆素亚氨基噻唑烷酮类衍生物也表现出显著的抑制活性[23]。构效关系研究结果表明，与噻唑烷酮相连接的苯环上的取代基影响整个分子的抑制活性，含有甲氧基的衍生物 **2** (表 1)具有最好的抑制活性。在体外毒性测试实验中，该类衍生物具有显著抑制人乳腺癌细胞生长的作用，表明该类化合物具有一定的毒副作用。此外，Gabr 等人在香豆素结构上引入了苯并噻唑结构[24]，所合成的新型衍生物 **3** (表 1)同样表现出显著的抑制活性，该系列衍生物在体外毒性测试实验中表现出较低的毒副作用。Taha 等人设计并合成了香豆素酰肼类衍生物 **4** (表 1) [25]，构效分析结果表明，具有双羟基结构的衍生物 **4** 显示出最佳抑制活性， IC_{50} 值为 $1.10 \pm 0.01 \mu M$ 。

Table 1. Coumarin and flavonoid derivatives
表 1. 香豆素和黄酮衍生物

Compound number	Compounds	IC ₅₀
1		$6.24 \pm 0.07 \mu M$

续表

2		$38.25 \pm 0.12 \mu\text{M}$
3		$0.39 \pm 0.02 \mu\text{M}$
4		$1.10 \pm 0.01 \mu\text{M}$
5		$1.26 \pm 0.01 \mu\text{M}$
6		$0.89 \pm 0.03 \mu\text{M}$
7		$1.02 \pm 0.2 \mu\text{M}$

由此可见，在香豆素原有的结构基础上引入噻唑烷酮等苯并杂环结构，能够有效提升香豆素类衍生物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性，除此以外，香豆素类 AGI 毒副作用较小，并未对毒性测试实验模型细胞生长产生显著影响。

3.2. 黄酮衍生物

黄酮类化合物以 2-苯基色原酮为核心骨架，黄酮类化合物是一类具有潜在抑制 α -葡萄糖苷酶活性的 AGI。Taha 等人设计合成一系列黄酮醚类衍生物[25]，具有三氟甲基取代基的衍生物 **5** (表 1)具有最好的抑制活性，其 IC_{50} 值为 $1.26 \pm 0.01 \mu M$ 。Aarón 等人合成的色酮烯胺酮类衍生物中[26]，结构中含有苯环、4-氯苯基和甲氧基的化合物 **6** (表 1)显示出与阳性对照药阿卡波糖相近的抑制活性，其 IC_{50} 值为 $0.89 \pm 0.03 \mu M$ 。构效关系分析结果显示，4-氯苯基能够有效增强化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。Jamil 等人 在黄酮结构上引入苯甲酰肼酮结构[27]，合成的系列衍生物中，尾部苯环上含有多个羟基的衍生物 **7** (表 1)具有最好的抑制活性，其 IC_{50} 值为 $1.02 \pm 0.2 \mu M$ 。

以上研究结果表明，以苯甲酰肼和呋喃环为代表的苯并杂环结构提高了黄酮衍生物的抑制活性，吸电子基团的存在能够增加衍生物的抑制活性，进而表明苯并杂环结构可以作为新型 AGI 分子骨架。

4. 人工合成的 α -葡萄糖苷酶抑制剂

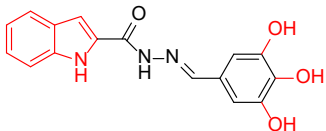
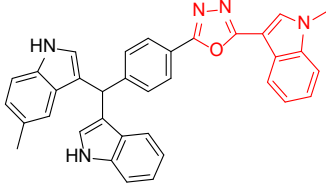
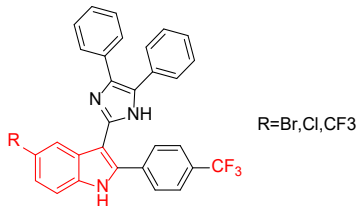
4.1. 吲哚衍生物

分子骨架中含有吲哚结构的药物拥有广泛的药理学作用[28]，包括神经系统、心血管系统、免疫系统、抗炎、抗肿瘤和抗感染等多个领域。在已研发出的新型 AGI 中，许多吲哚衍生物表现出显著地抑制 α -葡萄糖苷酶活性。

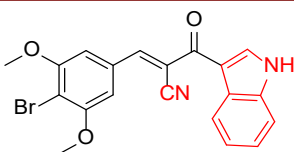
Taha 等人将吲哚羧酸酯与芳香醛为底物，得到了一系列吲哚衍生物[25]。其中，具有 2-吲哚脲的化合物 **8** (表 2)具有较好的抑制 α -葡萄糖苷酶活性，其 IC_{50} 值为 $2.3 \mu M$ 。分子对接结果表明，化合物 **8** 结构中的羟基能够与 α -葡萄糖苷酶蛋白结构中的必需残基 Arg 439、Asp 214 和 Glu 276 相结合，从而发挥强效抑制活性。Taha 等人还设计合成一系列三吲哚-噁二唑杂合衍生物[25]，此类衍生物表现出强抑制活性，化合物 **9** (表 2)的 IC_{50} 值为 $2.00 \mu M$ ，与阿卡波糖相近。分子对接结果表明，衍生物中的吲哚与噁二唑杂环结构能够与 α -葡萄糖苷酶蛋白结构中的多个必需氨基酸残基相结合，从而产生强效抑制作用。

Table 2. Indole derivatives

表 2. 吲哚衍生物

Compound number	Compounds	IC_{50}
8		$2.3 \mu M$
9		$2.00 \mu M$
10		$5.4-7.6 \mu M$

续表

11		0.53 μM
----	--	--------------------

Naureen 等人在咪唑结构上引入咪唑基团，合成一系列咪唑-咪唑杂合物作为 α -葡萄糖苷酶抑制剂 [29]。其中，咪唑环上连有强吸电子基团三氟甲基的化合物 **10** (表 2) 是有效的 AGI，与阿卡波糖相比，其 IC_{50} 值为 5.4~7.6 μM 。而不含有吸电子基团或连有供电子基团的化合物则表现出较差的抑制活性。

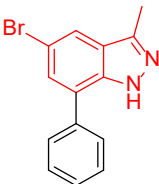
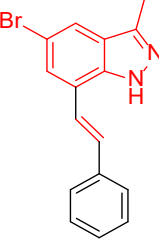
Solangi 等人通过人工合成，得到一系列咪唑-丙烯腈衍生物，这些衍生物被不同的吸电子基团所修饰 [30]。体外测活实验结果表明，这些衍生物具有较强的抑制活性，其中化合物为 **11** (表 2) 活性最佳。对已合成的化合物进行分子对接，结果显示，丙烯腈和咪唑杂环结构能够显著增强化合物与 α -葡萄糖苷酶的结合作用。其中，咪唑基团与 α -葡萄糖苷酶中的 Phe 157 残基产生 π - π 键，丙烯腈结构中的氮原子与 Arg 212 残基形成氢键，在 π - π 键和氢键的作用下，化合物与 α -葡萄糖苷酶的结合更加紧密，从而使得化合物 11 具有显著的抑制 α -葡萄糖苷酶活性。

综上所述，咪唑衍生物类 AGI 具有良好的抑制活性的主要原因是，在咪唑环的结构基础上引入噁二唑和丙烯腈等杂环结构，杂环结构能够显著增强衍生物与 α -葡萄糖苷酶的结合作用。

4.2. 咪唑衍生物

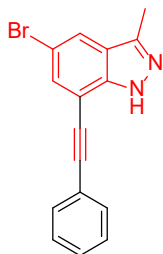
咪唑作为咪唑的生物电子等排体，研究人员广泛关注咪唑衍生物在治疗糖尿病方面的活性 [31]。Mphahlele 等人合成了一系列 7-芳基、7-芳基乙烯基和 7-芳基乙炔基-5-溴-3-甲基咪唑衍生物 **12**、**13** 和 **14** (表 3) [32]，这些衍生物均表现出良好的抑制活性，其 IC_{50} 值为 0.42~51.51 μM 。活性结果表明，在咪唑环的 7-位上引入苯基、苯乙烯基和苯乙炔基等取代基时，衍生物表现出较好的抑制活性。其活性大小顺序为苯乙炔基衍生物 **14** > 苯乙烯基衍生物 **13** > 苯基衍生物 **12**。构效关系分析结果显示，咪唑环中的五元含氮杂环是发挥抑制活性的核心基团，五元含氮杂环能够与 α -葡萄糖苷酶蛋白产生结合作用，被强吸电子基团乙炔基修饰的衍生物 **14** 表现出最强的抑制活性。

Table 3. Indazole derivatives
表 3. 咪唑衍生物

Compound number	Compounds	IC_{50}
12		51.51 μM
13		34.32 μM

续表

14



0.42 μM

4.3. 苯并咪唑衍生物

苯并咪唑是由苯环和咪唑环构成的杂环结构[33], 作为药物化学中重要的药效团, 广泛存在于许多药物分子中。以苯并咪唑为母核设计出的新型 AGI 具有良好的抑制活性。

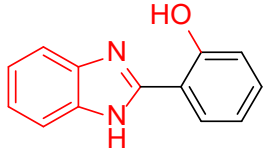
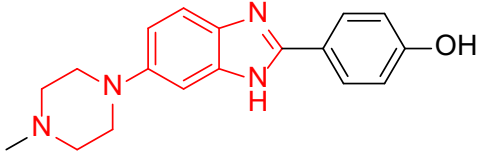
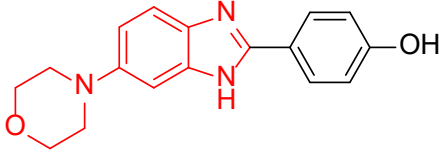
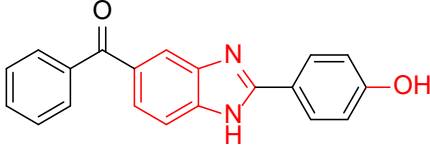
Arshad 等人以苯二胺和各种芳族醛作为原料, 合成了一系列芳基苯并咪唑衍生物[34]。其中, 化合物 **15** (表 4) 具有较好的抑制活性, 其 IC_{50} 值为 38 μM 。根据构效关系分析结果显示, 苯并咪唑环能够与 α -葡萄糖苷酶中的 Phe 300 和 Arg 439 残基通过氢键作用紧密结合。同时, 苯环上的卤原子取代基进一步加强了化合物与 α -葡萄糖苷酶的结合能力, 使得衍生物具有更好的抑制活性。Ozil 等人合成了一系列苯并咪唑衍生物[35]。构效关系研究表明, 硝基取代能够增强苯并咪唑杂环与 α -葡萄糖苷酶的结合能力。其中, 化合物 **16** (表 4) 是活性较好的 AGI, 其 IC_{50} 值为 10.5 μM 。Taha 和 Arshad 等人合成一系列苯并咪唑衍生物[25] [36]。其中, 苯环上含有吸电子基团的化合物 **17** 和 **18** (表 4) 表现出优异的抑制活性。Ozil 等人设计合成了一系列哌嗪和吗啉取代的苯并咪唑衍生物[37], 其中, 化合物 **19** (IC_{50} 值为 2.21 μM) 和化合物 **20** (IC_{50} 值为 2.25 μM) (表 4) 表现出较好的抑制活性。构效关系分析结果表明, 苯并咪唑环中, 苯环上的哌嗪和吗啉结构能够增强衍生物与 α -葡萄糖苷酶的结合能力, 从而增强抑制活性。Aroua 等人合成了一系列苯甲酰芳基苯并咪唑衍生物[38], 该类衍生物具有对 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶的双重抑制作用。其中含有一个对位羟基的化合物 **21** (表 4) 具有最强的抑制作用。该化合物的 IC_{50} 值为 $11.02 \pm 0.04 \mu\text{M}$, 与阿卡波糖相当。

Table 4. Benzimidazole derivatives

表 4. 苯并咪唑衍生物

Compound number	Compounds	IC_{50}
15		38 μM
16		10.5 μM
17		5.3 μM

续表

18		8.3 μM
19		2.21 μM
20		2.25 μM
21		11.02 $\pm$ 0.04 μM

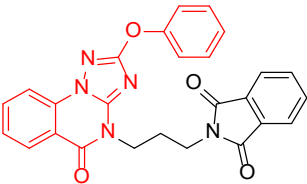
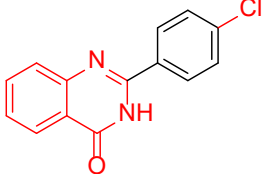
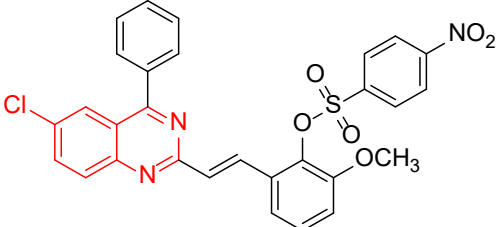
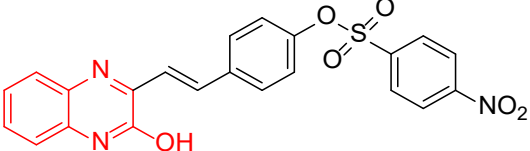
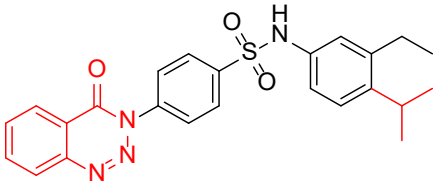
综上所述,以苯并咪唑为核心结构设计出的 AGI 表现出良好的抑制作用,含有两个氮原子的五元杂环能够与 α -葡萄糖苷酶蛋白中的关键氨基酸残基紧密结合,从而增强了衍生物的抑制活性。以上这些研究证明了苯并咪唑结构能够作为抑制 α -葡萄糖苷酶的活性基团。

4.4. 喹唑啉、嘧啶和吡嗪衍生物

喹唑啉含有六元含氮杂环骨架,由嘧啶耦合苯环组成[39]。Abuelizz 等人合成了一系列三唑喹唑啉衍生物,并评价了衍生物作为新型 AGI 的抑制活性[40]。其中,化合物 **22** (表 5)表现出最强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC_{50} 值为 $12.70 \pm 1.87 \mu\text{M}$ 。分子对接结果表明,苯氧基进一步增强了三唑喹唑啉环所形成共轭键的稳定性,从而增强了衍生物与 α -葡萄糖苷酶蛋白结合,使得衍生物具有更好的抑制活性。魏曼坤等人合成了一系列新型喹唑啉酮衍生物[41],并通过体外测活实验评价了衍生物对 α -葡萄糖苷酶抑制潜力。在所合成的化合物中,取代基为卤族吸电子基团的化合物表现出明显的抑制作用, IC_{50} 值分别为 $12.50 \pm 0.10 \mu\text{M}$ 和 $15.60 \pm 0.10 \mu\text{M}$ 。与标准品相比,被氯取代的化合物 **23** (表 5)显示出最好的抑制作用, IC_{50} 值为 $12.50 \pm 0.10 \mu\text{M}$ 。构效关系分析表明,苯基上的 4 位被溴或氯取代后衍生物的抑制活性增强。

嘧啶和吡嗪都具有六元含氮杂环骨架,区别在于嘧啶的两个氮原子处于间位[42],而吡嗪的两个氮原子处于对位的位置[43]。Sree 等人在嘧啶和吡嗪环结构上引入由苯环连接的磺酸盐结构[44],化合物 **24** 和 **25** (表 5)表现出较好的抑制活性,其 IC_{50} 值分别为 $28.00 \pm 1.99 \mu\text{M}$ 和 $32.00 \pm 2.11 \mu\text{M}$ 。Shafqat 等人设计并合成一系列苯并三嗪-4-酮磺酰胺类衍生物[45],被两个异丙基取代的化合物 **26** (表 5)显示出最好的抑制活性,其 IC_{50} 值为 $29.75 \pm 0.14 \mu\text{M}$,这是由于异丙基增强了化合物的疏水作用,加强疏水作用有利于药物分子与蛋白疏水口袋的结合,从而增强了衍生物与 α -葡萄糖苷酶的结合作用,较强的结合作用增加了衍生物的抑制活性。

Table 5. Quinazoline, pyrimidine, and pyrazine derivatives**表 5.** 喹唑啉、嘧啶和吡嗪衍生物

Compound number	Compounds	IC ₅₀
22		12.70 ± 1.87 μM
23		12.50 ± 0.10 μM
24		28.00 ± 1.99 μM
25		32.00 ± 2.11 μM
26		29.75 ± 0.14 μM

因此, 具有六元含氮杂环的喹唑啉、嘧啶和吡嗪衍生物同样表现出显著的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, 杂环结构在衍生物与 α -葡萄糖苷酶产生结合过程中发挥重要作用, 再次证实了苯并杂环结构是新型 AGI 发挥药理作用的核心药效团。

4.5. 邻苯二甲酰亚胺衍生物

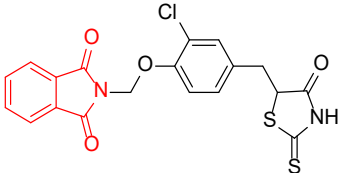
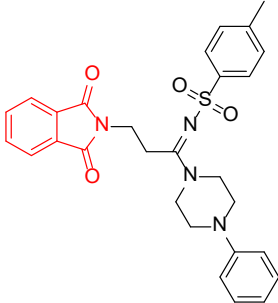
N-取代的邻苯二甲酰亚胺及其衍生物是各种医药生产流程中的一种重要中间体[46], 应用广泛。很多抗菌和抗肿瘤的药物以 *N*-取代的邻苯二甲酰亚胺为核心骨架。近年来, 科研人员集中研究邻苯二甲酰亚胺衍生物在抗糖尿病方面的药用价值。

Latif 等人以邻苯二甲酰亚胺和甲醛为原料[47], 合成了由氧原子连接的邻苯二甲酰亚胺衍生物。其中化合物 **27** (表 6) 作为 AGI 显示出良好的抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 5.4 μM。此外, 分子对接结果分析表

明, 化合物 **27** 的邻苯二甲酰亚胺基团位于 α -葡萄糖苷酶中 Phe 157、Phe 177 和 Leu 218 残基包围的疏水口袋中, 这种相互作用形成了稳定的疏水键, 从而加强了化合物 **27** 与 α -葡萄糖苷酶的结合, 进而增强了化合物 **27** 的抑制活性。Askarzadeh 等人开发的新型 AGI 是邻苯二甲酰亚胺苯磺酰胺衍生物[48]。其中, 具有较好抑制活性的化合物是 **28**, 其 IC_{50} 值为 $52\ \mu\text{M}$ 。分子对接结果显示, 化合物 **28** (表 6) 的邻苯二甲酰亚胺基团能够和 α -葡萄糖苷酶中的 Phe 311 残基形成疏水性相互作用, 疏水作用加强了化合物与 α -葡萄糖苷酶的结合, 从而增强了化合物抑制 α -葡萄糖苷酶活性的作用。

Table 6. Phthalimide derivatives

表 6. 邻苯二甲酰亚胺衍生物

Compound number	Compounds	IC_{50}
27		$5.4\ \mu\text{M}$
28		$52\ \mu\text{M}$

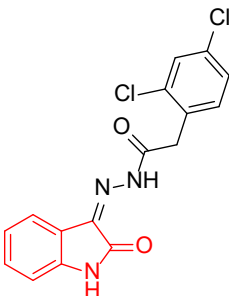
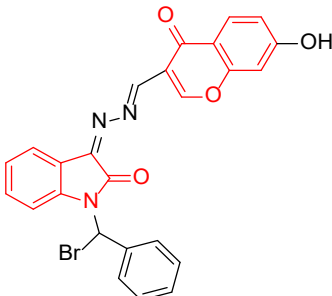
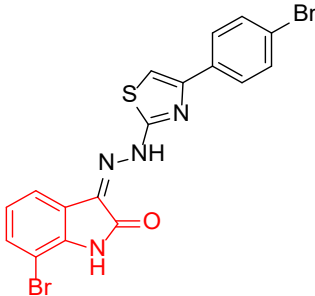
邻苯二甲酰亚胺衍生物作为新型 AGI, 表现出中等的抑制活性, 虽抑制活性略差于含有其他含氮杂环结构的 AGI, 但其优点为不良反应较低。在动物实验研究中, 持续高剂量药物作用于糖尿病模型小鼠, 实验结束后, 病理切片结果显示小鼠的肝和肾等主要代谢器官无明显器质性损伤, 各项生理生化指标基本正常。由此可见, 邻苯二甲酰亚胺衍生物类 AGI 毒性较低。

4.6. 靛红腈衍生物

靛红(1H-吡咯-2, 3-二酮)是一种杂环化合物, 也称为蒺藜苣, 靛红可用于生物医学染色实验, 一些抗菌和抗氧化的药物也含有靛红结构[49]。

Rahim 等人合成了一系列靛红酰肼衍生物[50]。其中, 具有较好抑制活性的化合物 **29** (表 7) 的 IC_{50} 值为 $2.2\ \mu\text{M}$ 。分子对接结果显示, 化合物 **29** 中的靛红结构能够与 α -葡萄糖苷酶中的 Arg 212 残基形成氢键, 因而化合物 **29** 能够与 α -葡萄糖苷酶紧密结合, 因此具有较好的抑制活性。彭亚萍等人将取代的 3-甲酰基色酮与 3-胍基-靛红进行缩合反应, 得到色酮-靛红衍生物[51], 在所合成的衍生物中, 化合物 **30** (表 7) 抑制活性较好, 其 IC_{50} 值为 $3.18\ \mu\text{M}$ 。分子对接研究结果显示, 化合物 **30** 的苯并吡喃酮基团和靛红基团与 Phe 300、Arg 312 和 Asp 349 残基形成了 π - π 共轭键, π - π 键的存在使得化合物 **30** 与 α -葡萄糖苷酶的结合更加稳定。Solangi 等人利用 Hantzsch 反应合成了靛红-噻唑衍生物[52], 合成的衍生物表现出良好的 α -葡萄糖苷酶抑制潜力, 其 IC_{50} 值范围为 $20.76 \pm 0.17\ \mu\text{M}$ 至 $27.76 \pm 0.17\ \mu\text{M}$ 。在靛红上具有溴取代基的化合物 **31** (表 7) 表现出最好的抑制作用, IC_{50} 值为 $20.76 \pm 0.17\ \mu\text{M}$ 。

Table 7. Isatin hydrazone derivatives**表 7.** 靛红腙衍生物

Compound number	Compounds	IC ₅₀
29		2.2 μ M
30		3.18 μ M
31		20.76 $\pm$ 0.17 μ M

靛红腙衍生物类 AGI 具有良好的抑制活性, 靛红结构能够借助氢键和 π - π 共轭键等与 α -葡萄糖苷酶紧密结合, 同时, 吸电子基团的存在也进一步提高了衍生物的抑制活性。再次证明了苯并杂环结构对于开发新型 AGI 具有重要参考意义。

4.7. 苯并呋喃、噁唑衍生物

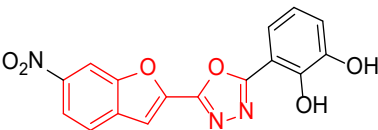
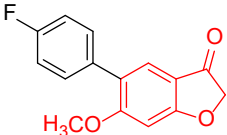
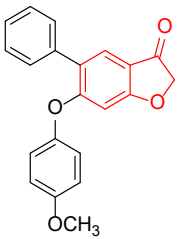
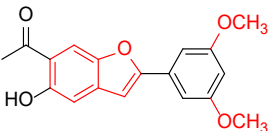
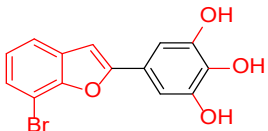
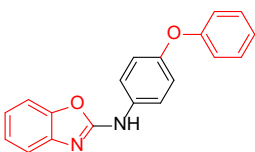
苯并呋喃衍生物具有降血糖的作用, 从而表现出治疗糖尿病的潜力[53], 因此受到了研究人员的广泛关注[54]。

Taha 等人合成了一系列硝基苯并呋喃噁唑衍生物[25]。活性测试结果表明, 化合物 **32** (表 8) 显示出最强的抑制潜力, 相比其 IC₅₀ 值为 12 μ M, 优于阳性对照药物阿卡波糖。孙华等人通过 Suzuki 偶联反应和各种取代苯甲醛的交叉羟醛缩合反应, 得到了一系列以苯并呋喃为核心骨架的新型 AGI [55]。其中, 化合物 **33** 和 **34** (表 8) 是抑制活性最好的衍生物, 其 IC₅₀ 值分别为 9.8 μ M 和 10.5 μ M。化合物 **33** 表现出强效抑制作用, 它与 α -葡萄糖苷酶蛋白中的关键残基 Glu 277、Asp 352、Arg 315、Glu 411、Asn 415 和 Arg 442 形成氢键, 氢键的存在决定了化合物 **33** 与 α -葡萄糖苷酶的强结合力。Mphahlele 等人合成 5-乙

酰基-2-芳基-6-羟基苯并呋喃衍生物[56]。在该系列化合物中, 化合物 **34** (表 8) 显示出良好的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $0.78 \pm 0.31 \mu M$ 。分子对接结果表明, 化合物 **35** 的苯并呋喃基团与 α -葡萄糖苷酶的残基 Phe 177、Tyr 71 和 Phe 311 形成 π - π 相互作用, 苯环上的二甲氧基与 Tyr 313 形成稳定的相互作用, 从而使得化合物 **34** 具有良好的抑制活性。Deloguden 等人设计合成一系列羟基化的 2-苯基苯并呋喃衍生物[57], 并通过体外活性测试实验探究了衍生物对 α -葡萄糖苷酶的抑制能力。结果表明, 所合成的衍生物对 α -葡萄糖苷酶具有较强的抑制活性。其中, 化合物 **36** (表 8) 显示出最强的抑制作用, IC_{50} 值为 $0.83 \mu M$ 。构效关系研究结果表明, 溴取代基和在苯环上较多的羟基能有效提高衍生物的抑制活性。王冠成等人设计并合成了一系列苯并噁唑联苯胺衍生物[51]。其中, 化合物 **37** (表 8) 是良好的 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 其 IC_{50} 值为 $31.33 \mu M$ 。分子对接结果显示, 4-苯氧基苯基结合在疏水口袋的底部, 苯并噁唑环位于被 Phe 157、Phe 300 残基包围的疏水口袋中, 疏水作用是衍生物与 α -葡萄糖苷酶蛋白结合紧密的关键因素。

Table 8. Benzofuran and oxazole derivatives

表 8. 苯并呋喃、噁唑衍生物

Compound number	Compounds	IC_{50}
32		12 μM
33		9.8 μM
34		10.5 μM
35		$0.78 \pm 0.31 \mu M$
36		0.83 μM
37		31.33 μM

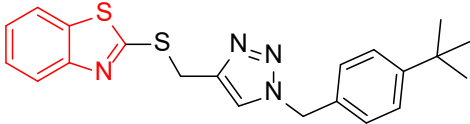
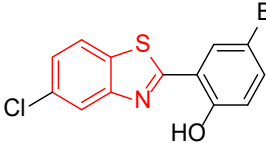
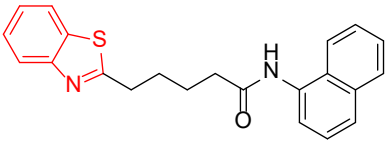
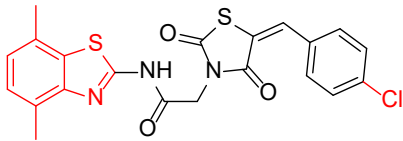
苯并咪唑、噻唑衍生物作为 AGI，其结构中的含氧杂环能够与 α -葡萄糖苷酶蛋白产生较强的结合作用，使得衍生物具有显著的抑制 α -葡萄糖苷酶的作用。

4.8. 苯并噻唑衍生物

苯并噻唑是由苯环和噻唑环构成的杂环结构。王冠成等人合成的一系列苯并噻唑-三唑衍生物表现出良好的抑制活性[45]。在这些衍生物中，衍生物 **38** (表 9) 抑制活性最好，其 IC_{50} 值为 $20.7 \mu M$ 。分子对接结果分析显示，衍生物 **38** 的苯并噻唑基团与 α -葡萄糖苷酶的 His 239 和 Phe 157 残基形成 π - π 键，从而产生相互作用，结合紧密。Khan 和王冠成等人合成系列苯并噻唑芳基衍生物[22] [36]。体外活性测试结果表明，所合成的衍生物具有抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。衍生物 **39** 和 **40** (表 9) 表现出显著的 α -葡萄糖苷酶抑制活性，其 IC_{50} 值分别为 $22 \mu M$ 和 $10 \mu M$ 。Tilekar 等学者对合成的苯并噻唑的 5-亚苄基-2, 4-噻唑烷酮衍生物[20]，进行了酶活测试实验，结果表明具有 5, 6-二甲基和 4-氯位取代基的化合物 **41** (表 9) 具有显著的抑制活性， IC_{50} 值为 $29.91 \pm 0.82 \mu M$ 。

Table 9. Benzothiazole derivatives

表 9. 苯并噻唑衍生物

Compound number	Compounds	IC_{50}
38		$20.7 \mu M$
39		$22 \mu M$
40		$10 \mu M$
41		$29.91 \pm 0.82 \mu M$

苯并噻唑衍生物类 AGI 的抑制活性较好，主要原因为苯并噻唑能够与 α -葡萄糖苷酶蛋白紧密结合，这些研究也再度证实了苯并杂环结构作为新型 AGI 核心骨架是可行的。

5. 结论

AGI 能够有效控制餐后血糖水平，是开发新型降糖药物的重点研究方向。虽然阿卡波糖等已上市的 AGI 类药物具有良好的降糖效果，但长期使用阿卡波糖常伴有严重的胃肠道不良反应，限制了临床应用。苯并杂环结构因包含与多糖类似的结构片段，展现出独特的结构改造潜力。

本文通过检索近年来已发表的设计与合成新型 AGI 的国内外文献，归纳新型抑制剂的构效关系研究，发现苯并杂环结构作为新型 AGI 核心骨架的衍生物表现出良好的抑制作用。本文重点介绍了 13 类新型

苯并杂环类 AGI 的结构特点及苯并杂环结构在发挥抑制 α -葡萄糖苷酶作用中的重要作用。新型苯并杂环类 AGI 发挥抑制作用的机制为苯并杂环结构能够与 α -葡萄糖苷酶的关键氨基酸残基产生结合作用,从而具有与多糖物质竞争性结合 α -葡萄糖苷酶的能力。药物分子借助抑制 α -葡萄糖苷酶分解多糖的作用从而产生降血糖活性,以维持 2 型糖尿病患者餐后血糖水平处于正常范围内。同时,吸电子基团的存在能够加强这种相互作用,提高苯并杂环衍生物抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。目前,针对新型苯并杂环类 AGI 的抑制活性研究仍主要集中于细胞和动物实验阶段。不同分子对接软件及分子动力学模拟工具预测其与 α -葡萄糖苷酶结合作用的结果存在一定差异,实际结合作用尚需更多实验证据加以验证。此外,临床研究数据和系统性毒理学评估仍较为缺乏,限制了其进一步药物开发与应用。上述局限性是未来苯并杂环类 AGI 研究中亟待解决的重要方向。

综上所述,开发新型苯并杂环类 AGI 用以治疗糖尿病的研究已取得部分成效,本文阐明新型 AGI 的作用机制,归纳具有显著抑制活性和较低不良反应衍生物的构效关系,为研发更多新型 AGI 用以改进现有糖尿病治疗方案提供设计思路与参考价值。

参考文献

- [1] Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N.C., Ruiz, P.L., Sacre, J.W., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Undiagnosed Diabetes in Adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- [2] Mohajan, D. and Mohajan, H.K. (2024) Alpha-Glucosidase Inhibitors (AGIs): A New Class of Oral Medication for Treatment of Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Innovations in Medical Research*, **3**, 1-6. <https://doi.org/10.56397/jimr/2024.12.01>
- [3] Khamees Thabet, H., Ragab, A., Imran, M., Helal, M.H., Ibrahim Alaqel, S., Alshehri, A., *et al.* (2024) Discovery of New Anti-Diabetic Potential Agents Based on Paracetamol Incorporating Sulfa-Drugs: Design, Synthesis, α -Amylase, and α -Glucosidase Inhibitors with Molecular Docking Simulation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **275**, Article 116589. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116589>
- [4] Ayan, E.K., Çoban, G. and Soyer, Z. (2024) Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling Studies of Some Quinazolin-4(3 *H*)-One-Benzenesulfonamide Hybrids as Potential α -Glucosidase Inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2427373>
- [5] Dirir, A.M., Daou, M., Yousef, A.F. and Yousef, L.F. (2022) A Review of Alpha-Glucosidase Inhibitors from Plants as Potential Candidates for the Treatment of Type-2 Diabetes. *Phytochemistry Reviews*, **21**, 1049-1079. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09773-1>
- [6] Hossain, U., Das, A.K., Ghosh, S. and Sil, P.C. (2020) An Overview on the Role of Bioactive α -Glucosidase Inhibitors in Ameliorating Diabetic Complications. *Food and Chemical Toxicology*, **145**, Article 111738. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738>
- [7] Cesta, C.E., Rotem, R., Bateman, B.T., Chodick, G., Cohen, J.M., Furu, K., *et al.* (2024) Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Internal Medicine*, **184**, 144-152. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.6663>
- [8] Ullah, S., Waqas, M., Halim, S.A., Khan, I., Khalid, A., Abdalla, A.N., *et al.* (2023) Triazolothiadiazoles and Triazolothiadiazines as Potent α -Glucosidase Inhibitors: Mechanistic Insights from Kinetics Studies, Molecular Docking and Dynamics Simulations. *International Journal of Biological Macromolecules*, **250**, Article 126227. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126227>
- [9] Powers, A.C. (2021) Type 1 Diabetes Mellitus: Much Progress, Many Opportunities. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142242. <https://doi.org/10.1172/jci142242>
- [10] Roep, B.O., Thomaidou, S., van Tienhoven, R. and Zaldumbide, A. (2021) Type 1 Diabetes Mellitus as a Disease of the β -Cell (do Not Blame the Immune System?). *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 150-161. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>
- [11] Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., *et al.* (2020) Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- [12] Padhi, S., Nayak, A.K. and Behera, A. (2020) Type II Diabetes Mellitus: A Review on Recent Drug Based Therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>

- [13] Magkos, F., Hjorth, M.F. and Astrup, A. (2020) Diet and Exercise in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 545-555. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>
- [14] Chivese, T., Hoegfeldt, C.A., Werfalli, M., Yuen, L., Sun, H., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: The Prevalence of Pre-Existing Diabetes in Pregnancy—A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Published during 2010-2020. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109049. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109049>
- [15] Agrawal, N., Sharma, M., Singh, S. and Goyal, A. (2022) Recent Advances of α -Glucosidase Inhibitors: A Comprehensive Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **22**, 2069-2086. <https://doi.org/10.2174/1568026622666220831092855>
- [16] Bhatnagar, A. and Mishra, A. (2022) α -Glucosidase Inhibitors for Diabetes/Blood Sugar Regulation. In: Maheshwari, V.L. and Patil, R.H., Eds, *Natural Products as Enzyme Inhibitors*, Springer, 269-283. https://doi.org/10.1007/978-981-19-0932-0_12
- [17] Reuser, A.J.J. and Wisselaar, H.A. (1994) An Evaluation of the Potential Side-Effects of α -Glucosidase Inhibitors Used for the Management of Diabetes Mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, **24**, 19-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb02251.x>
- [18] Liu, R.-Y., Wang, H., Zhang, Z.-Y., *et al.* (2022) Progress in Understanding Interaction of Polysaccharides with Intestinal Flora. *Food Science*, **43**, 363-373.
- [19] Kaku, K. (2014) Efficacy of Voglibose in Type 2 Diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 1181-1190. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.918956>
- [20] Patil, V.M., Tilekar, K.N., Upadhyay, N.M. and Ramaa, C.S. (2022) Synthesis, *in-Vitro* Evaluation and Molecular Docking Study of N-Substituted Thiazolidinediones as α -Glucosidase Inhibitors. *ChemistrySelect*, **7**, e202103848. <https://doi.org/10.1002/slct.202103848>
- [21] Naresh, B. (2017) Biological Importance of Heterocyclic Compounds—A Review. *International Journal of Advance Research and Innovative Ideas in Education*, **3**, 1235-1244.
- [22] Wang, G., He, D., Li, X., Li, J. and Peng, Z. (2016) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Coumarin Thiazole Derivatives as α -Glucosidase Inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, **65**, 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.03.001>
- [23] Ibrar, A., Zaib, S., Khan, I., Shafique, Z., Saeed, A. and Iqbal, J. (2017) New Prospects for the Development of Selective Inhibitors of α -Glucosidase Based on Coumarin-Iminothiazolidinone Hybrids: Synthesis, *In-Vitro* Biological Screening and Molecular Docking Analysis. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, **81**, 119-133. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2017.09.041>
- [24] Gabr, M.T. (2018) Antioxidant, α -Glucosidase Inhibitory and *in Vitro* Antitumor Activities of Coumarin-Benzothiazole Hybrids. *Heterocyclic Communications*, **24**, 243-247. <https://doi.org/10.1515/hc-2018-0101>
- [25] Taha, M., Shah, S.A.A., Afifi, M., Imran, S., Sultan, S., Rahim, F., *et al.* (2018) Synthesis, α -Glucosidase Inhibition and Molecular Docking Study of Coumarin Based Derivatives. *Bioorganic Chemistry*, **77**, 586-592. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.033>
- [26] Mendieta-Moctezuma, A., Rugerio-Escalona, C., Villa-Ruano, N., *et al.* (2019) Synthesis and Biological Evaluation of Novel Chromonyl Enaminones as α -Glucosidase Inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, **28**, 831-848. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02320-w>
- [27] Jamil, W., Shaikh, J., Yousuf, M., *et al.* (2022) Synthesis, Anti-Diabetic and *in Silico* QSAR Analysis of Flavone Hydrazide Schiff Base Derivatives. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **40**, 12723-12738. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1975565>
- [28] Zeng, W., Han, C., Mohammed, S., Li, S., Song, Y., Sun, F., *et al.* (2024) Indole-Containing Pharmaceuticals: Targets, Pharmacological Activities, and SAR Studies. *RSC Medicinal Chemistry*, **15**, 788-808. <https://doi.org/10.1039/d3md00677h>
- [29] Naureen, S., Noreen, S., Nazeer, A., Ashraf, M., Alam, U., Munawar, M.A., *et al.* (2015) Triarylimidazoles-Synthesis of 3-(4,5-Diaryl-1H-Imidazol-2-Yl)-2-Phenyl-1H-Indole Derivatives as Potent α -Glucosidase Inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, **24**, 1586-1595. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1239-y>
- [30] Solangi, M., Mohammed Khan, K., Saleem, F., Hameed, S., Iqbal, J., *et al.* (2020) Indole Acrylonitriles as Potential Anti-Hyperglycemic Agents: Synthesis, α -Glucosidase Inhibitory Activity and Molecular Docking Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **28**, Article 115605. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115605>
- [31] Mal, S., Malik, U., Mahapatra, M., Mishra, A., Pal, D. and Paidesetty, S.K. (2022) A Review on Synthetic Strategy, Molecular Pharmacology of Indazole Derivatives, and Their Future Perspective. *Drug Development Research*, **83**, 1469-1504. <https://doi.org/10.1002/ddr.21979>
- [32] Mphahlele, M.J., Magwaza, N.M., Gildenhuys, S. and Setshedi, I.B. (2020) Synthesis, α -Glucosidase Inhibition and

- Antioxidant Activity of the 7-Carbo-Substituted 5-Bromo-3-Methylindazoles. *Bioorganic Chemistry*, **97**, Article 103702. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103702>
- [33] Shah, K., Chhabra, S., Shrivastava, S.K. and Mishra, P. (2013) Benzimidazole: A Promising Pharmacophore. *Medicinal Chemistry Research*, **22**, 5077-5104. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0476-9>
- [34] Arshad, T., Khan, K.M., Rasool, N., Salar, U., Hussain, S., Tahir, T., *et al.* (2016) Syntheses, *in Vitro* Evaluation and Molecular Docking Studies of 5-Bromo-2-Aryl Benzimidazoles as α -Glucosidase Inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, **25**, 2058-2069. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1614-y>
- [35] Özil, M., Emirik, M., Etlik, S.Y., Ülker, S. and Kahveci, B. (2016) A Simple and Efficient Synthesis of Novel Inhibitors of Alpha-Glucosidase Based on Benzimidazole Skeleton and Molecular Docking Studies. *Bioorganic Chemistry*, **68**, 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.08.011>
- [36] Arshad, T., Khan, K.M., Rasool, N., Salar, U., Hussain, S., Asghar, H., *et al.* (2017) 5-Bromo-2-Aryl Benzimidazole Derivatives as Non-Cytotoxic Potential Dual Inhibitors of α -Glucosidase and Urease Enzymes. *Bioorganic Chemistry*, **72**, 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.03.007>
- [37] Özil, M., Parlak, C. and Baltaş, N. (2018) A Simple and Efficient Synthesis of Benzimidazoles Containing Piperazine or Morpholine Skeleton at C-6 Position as Glucosidase Inhibitors with Antioxidant Activity. *Bioorganic Chemistry*, **76**, 468-477. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.019>
- [38] Aroua, L.M., Almuhaylan, H.R., Alminderej, F.M., Messaoudi, S., Chigurupati, S., Al-mahmoud, S., *et al.* (2021) A Facile Approach Synthesis of Benzoylaryl Benzimidazole as Potential α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitor with Antioxidant Activity. *Bioorganic Chemistry*, **114**, Article 105073. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105073>
- [39] Halappanavar, V., Teli, S., Sannakki, H.B. and Teli, D. (2025) Quinazoline Scaffold as a Target for Combating Microbial Resistance: Synthesis and Antimicrobial Profiling of Quinazoline Derivatives. *Results in Chemistry*, **13**, Article 101955. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101955>
- [40] Abuelizz, H.A., Anouar, E.H., Ahmad, R., Azman, N.I.I.N., Marzouk, M. and Al-Salahi, R. (2019) Triazoloquinazolines as a New Class of Potent α -Glucosidase Inhibitors: *In Vitro* Evaluation and Docking Study. *PLOS ONE*, **14**, e0220379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220379>
- [41] Wei, M., Chai, W., Wang, R., Yang, Q., Deng, Z. and Peng, Y. (2017) Quinazolinone Derivatives: Synthesis and Comparison of Inhibitory Mechanisms on α -Glucosidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **25**, 1303-1308. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.042>
- [42] Faizan, S., Roohi, T.F., Raju, R.M., Sivamani, Y. and BR, P.K. (2023) A Century-Old One-Pot Multicomponent Biginelli Reaction Products Still Finds a Niche in Drug Discoveries: Synthesis, Mechanistic Studies and Diverse Biological Activities of Dihydropyrimidines. *Journal of Molecular Structure*, **1291**, Article 136020. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136020>
- [43] Anjali, Kamboj, P. and Amir, M. (2025) Synthetic Methods of Quinoxaline Derivatives and Their Potential Anti-Inflammatory Properties. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **25**, 138-162. <https://doi.org/10.2174/0113895575307480240610055622>
- [44] Satyanarayana, N., Sree, B.R., Sathish, K., Nagaraju, S., Divakar, K., Pawar, R., *et al.* (2022) Synthesis of 2-Styryl-Quinazoline and 3-Styryl-Quinoxaline Based Sulfonate Esters *via* Sp³ C-H Activation and Their Evaluation for α -Glucosidase Inhibition. *New Journal of Chemistry*, **46**, 5162-5170. <https://doi.org/10.1039/d1nj05644a>
- [45] Khalid, Z., Shafqat, S.S., Ahmad, H.A., Rehman, H.M., Munawar, M.A., Ahmad, M., *et al.* (2022) Synthesis of 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-One Derivatives as α -Glucosidase Inhibitor and Their *In-Silico* Study. *Medicinal Chemistry Research*, **31**, 819-831. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02883-1>
- [46] Gandhi, A.K., Kang, J., Havens, C.G., Conklin, T., Ning, Y., Wu, L., *et al.* (2013) Immunomodulatory Agents Lenalidomide and Pomalidomide Co-Stimulate T Cells by Inducing Degradation of T Cell Repressors Ikaros and Aiolos *via* Modulation of the E3 Ubiquitin Ligase Complex CRL4^{CRBN}. *British Journal of Haematology*, **164**, 811-821. <https://doi.org/10.1111/bjh.12708>
- [47] Latif, T., Chauhan, N., Khan, R., Moran, A. and Usmani, S.Z. (2012) Thalidomide and Its Analogues in the Treatment of Multiple Myeloma. *Experimental Hematology & Oncology*, **1**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-27>
- [48] Askarzadeh, M., Azizian, H., Adib, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Mojtavavi, S., Faramarzi, M.A., *et al.* (2022) Design, Synthesis, *in Vitro* α -Glucosidase Inhibition, Docking, and Molecular Dynamics of New Phthalimide-Benzene-sulfonamide Hybrids for Targeting Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 10569. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14896-2>
- [49] Kumar, G., Singh, N.P. and Kumar, K. (2021) Recent Advancement of Synthesis of Isatins as a Versatile Pharmacophore: A Review. *Drug Research*, **71**, 115-121. <https://doi.org/10.1055/a-1238-2639>
- [50] Rahim, F., Malik, F., Ullah, H., Wadood, A., Khan, F., Javid, M.T., *et al.* (2015) Isatin Based Schiff Bases as Inhibitors

- of α -Glucosidase: Synthesis, Characterization, *in Vitro* Evaluation and Molecular Docking Studies. *Bioorganic Chemistry*, **60**, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.03.005>
- [51] Wang, G., Peng, Y., Xie, Z., Wang, J. and Chen, M. (2017) Synthesis, α -Glucosidase Inhibition and Molecular Docking Studies of Novel Thiazolidine-2,4-Dione or Rhodanine Derivatives. *MedChemComm*, **8**, 1477-1484. <https://doi.org/10.1039/c7md00173h>
- [52] Solangi, M., Kanwal, Khan, K.M., Chigurupati, S., Saleem, F., Qureshi, U., *et al.* (2022) Isatin Thiazoles as Antidiabetic: Synthesis, *in Vitro* Enzyme Inhibitory Activities, Kinetics, and *in Silico* Studies. *Archiv der Pharmazie*, **355**, Article 2100481. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100481>
- [53] Adalat, B., Rahim, F., Taha, M., Hayat, S., Iqbal, N., Ali, Z., *et al.* (2022) Synthesis of Benzofuran-Based Schiff Bases as Anti-Diabetic Compounds and Their Molecular Docking Studies. *Journal of Molecular Structure*, **1265**, Article 133287. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133287>
- [54] Guo, F., Zhang, S., Yan, X., Dan, Y., Wang, J., Zhao, Y., *et al.* (2019) Bioassay-Guided Isolation of Antioxidant and α -Glucosidase Inhibitory Constituents from Stem of *Vigna Angularis*. *Bioorganic Chemistry*, **87**, 312-320. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.041>
- [55] Sun, H., Ding, W., Song, X., Wang, D., Chen, M., Wang, K., *et al.* (2017) Synthesis of 6-Hydroxyaurone Analogues and Evaluation of Their α -Glucosidase Inhibitory and Glucose Consumption-Promoting Activity: Development of Highly Active 5,6-Disubstituted Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 3226-3230. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.040>
- [56] Mphahlele, M.J., Choong, Y.S., Maluleka, M.M. and Gildenhuis, S. (2020) Synthesis, *in Vitro* Evaluation and Molecular Docking of the 5-Acetyl-2-Aryl-6-Hydroxybenzo[b]Furans against Multiple Targets Linked to Type 2 Diabetes. *Bio-molecules*, **10**, Article 418. <https://doi.org/10.3390/biom10030418>
- [57] Delogu, G.L., Era, B., Floris, S., Medda, R., Sogos, V., Pintus, F., *et al.* (2021) A New Biological Prospective for the 2-Phenylbenzofurans as Inhibitors of α -Glucosidase and of the Islet Amyloid Polypeptide Formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **169**, 428-435. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.117>