基于 SW-100 结构的新型 HDAC6 抑制剂的设计、合成及活性研究

韩 博[1]，顾 秀[1,2]，焦民茹[1]，张 浩[1,3]，张庆伟[1]*

（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，化学制药新技术中心，上海 201203；
2. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；3. 复旦大学药学院，上海 200433）

摘要：以已报道的组蛋白脱乙酰酶（HDAC）6 抑制剂 SW-100 为先导化合物，采用骨架跃迁策略设计新型 HDAC6 抑制剂，共设计合成了Ⅰ和Ⅱ两类共 8 个未见文献报道的新化合物，结构均经 MS、^{1}H NMR 确证。对 HDAC6 和 HDAC1 的抑制试验结果显示，化合物Ⅰa 和Ⅱa 对 HDAC6 的抑制活性稍低于阳性对照 SW-100，对 HDAC6 的选择性亦弱于 SW-100。分子对接显示，化合物Ⅰa 和Ⅱa 均可较好地与 HDAC6 蛋白空腔中的关键氨基酸产生相互作用。

关键词：组蛋白脱乙酰酶 6 抑制剂；SW-100；骨架跃迁；合成；活性；分子对接

中图分类号：R979.1$^+$2；R914　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)03-0329-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.008

Design, Synthesis and Activity of Novel HDAC6 Inhibitors Based on the Structure of SW-100

HAN Bo[1], GU Xiu[1,2], JIAO Minru[1], ZHANG Hao[1,3], ZHANG Qingwei[1]*

(*1. Novel Technology Center of Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620; 3. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200433*)

ABSTRACT: Using the reported histone deacetylase (HDAC) 6 inhibitor SW-100 as the lead compound, a series of novel HDAC inhibitors were designed based on the scaffold hopping strategy. A total of 8 new compounds of classes Ⅰ and Ⅱ were designed and synthesized, and their structures were confirmed by MS and ^{1}H-NMR. The results of *in vitro* inhibition assays against HDAC6 and HDAC1 showed that the inhibitory activities of compounds Ⅰa and Ⅱa against HDAC6 were slightly lower than that of the positive control compound SW-100, and their selectivities for HDAC6 were also weaker than that of SW-100. Molecular docking showed that compounds Ⅰa and Ⅱa could well interact with key amino acids in the cavity of HDAC6 protein.

Key Words: histone deacetylase 6 inhibitor; SW-100; scaffold hopping; synthesis; activity; molecular docking

组蛋白脱乙酰酶（histone deacetylase，HDACs）可催化去除组蛋白和非组蛋白上的乙酰基，与组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferases，HATs）共同调节细胞内组蛋白的乙酰化水平，进而调控基因表达。目前已知的哺乳动物 HDACs 有 18 个亚型，分为 4 类：Ⅰ类（HDAC 1、2、3 和 8），Ⅱ类分为Ⅱa（HDAC 4、5、7 和 9）和Ⅱb（HDAC 6 和 10），Ⅲ类（Sirt1 ～ Sirt7），Ⅳ类（HDAC11）[1]。HDACs 抑制剂（histone deacetylase inhibitor，HDACi）对肿瘤细胞迁移、侵袭、转移的抑制作用和抗肿瘤血管生成作用已获证实，目前已有多个 HDACi 作为抗肿瘤药物上市，但均为广谱型 HDACi[2−6]，存在一定不良反应。

HDAC6 在大脑、心脏、肝、肾等器官高表达，

收稿日期：2022-02-12

基金项目：上海市“科技创新行动计划”自然科学基金(22ZR1460300)

作者简介：韩 博(1999—)，男，硕士研究生，专业方向：新化合物合成及活性研究。

通信作者：张庆伟(1983—)，男，研究员，从事靶向抗肿瘤、中枢神经系统新药研究。

E-mail：sipiqingwei@163.com

主要定位于胞浆及核周，是 HDACs 的Ⅱ类家族中最独特的成员[7]。HDAC6 对组蛋白的脱乙酰化活性强，而且能够介导非组蛋白的脱乙酰化进程，还可参与细胞内的多种生理过程，包括调节胞浆蛋白如 α- 微管蛋白（α-tubulin）、热休克蛋白 90（heat shock protein 90，HSP90）和皮层肌动蛋白（cortactin）的乙酰化水平[8—9]。研究证实 HDAC6 的过度表达与多种疾病密切相关，如恶性肿瘤或自身免疫性疾病等[10—11]，特别是其在中枢神经系统疾病相关领域的潜在治疗应用受到了极大关注[12—13]。

2019 年，KOZIKOWSKI 课题组报道了含四氢喹啉片段的 HDAC6 抑制剂 SW-100[14]，对 HDAC6 的抑制作用比 HDACs 其他亚型高 2 ～ 3 个数量级。SW-100 可通过抑制 HDAC6 的 CD2 结构域，上调细胞中 α- 微管蛋白的乙酰化水平，而对组蛋白的乙酰化却没有影响。SW-100 在相关基因缺失的脆性 X 染色体综合征（fragile X syndrome，FXS）模型小鼠（智力缺陷）中，可调节受损海马体中蛋白的乙酰化水平，改善动物学习和记忆能力，是目前已知的脑靶向性最好的 HDAC6 抑制剂，有望临床用于治疗罕见病 FXS。

为寻找新结构类型的 HDAC6 抑制剂，本研究以 SW-100 为先导化合物，采用骨架跃迁策略，将其四氢喹啉片段的哌啶环与苯环剖裂，分别设计、合成Ⅰa ～ Ⅰd 和Ⅱa ～ Ⅱd 两类目标化合物（结构见图 1），测定其体外 HDAC6 抑制活性，并采用分子对接考察活性化合物与 HDAC6 蛋白的结合模式，以期为后续新化合物的设计提供参考。

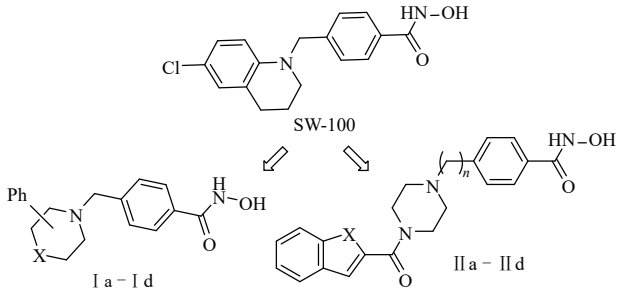


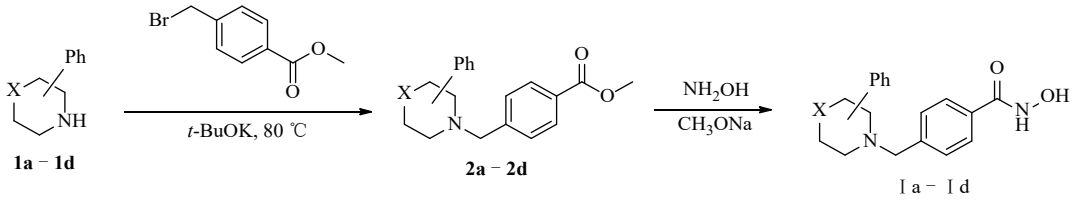
图 1　基于 SW-100 结构的目标化合物设计策略

Fig.1　Design Strategy of Target Compounds Based on the Structure of SW-100

1　目标化合物的合成

目标化合物的合成路线如图 2 和 3 所示。

Ⅰ类化合物的合成：以苯基哌啶或苯基哌嗪（**1a** ～ **1d**）为起始原料，与 4-（溴甲基）苯甲酸甲酯经 *N*- 烷基化反应制备中间体 **2a** ～ **2d**，再与羟胺发生缩合反应得到目标化合物Ⅰa ～ Ⅰd。



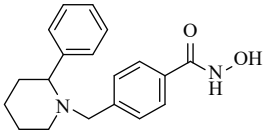
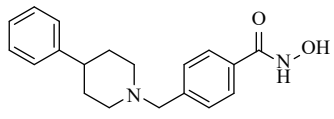
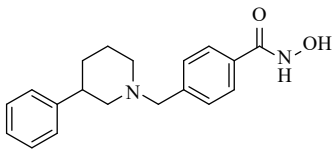
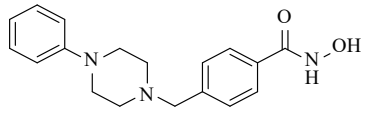
化合物	结构式	化合物	结构式
Ⅰa		Ⅰc	
Ⅰb		Ⅰd	

图 2　目标化合物Ⅰa ～ Ⅰd 的合成路线

Fig.2　Synthesis of Target Compounds Ⅰa－Ⅰd

Ⅱ类化合物的合成：1-（叔丁氧羰基）哌嗪和4-（溴甲基）苯甲酸甲酯或4-氟苯甲酸甲酯反应制备中间体 **3a** 或 **3b**。**3a** 和 **3b** 在酸性条件下脱去保护基得到中间体 **4a**（n=0）和 **4b**（n=1）。**4a** 经酸胺缩合、与羟胺缩合得到目标化合物Ⅱb和Ⅱd；**4b** 经酸胺缩合、与羟胺缩合得到目标化合物Ⅱa和Ⅱc。

2 化合物对 HDAC6 和 HDAC1 的抑制活性测试

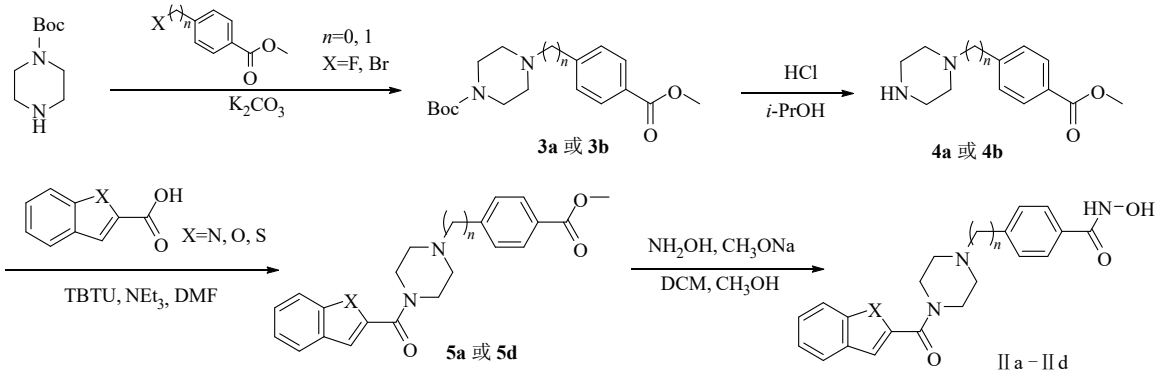
选择纯化的人HDAC6（美国BPS Bioscience公司，包括配套试剂盒）及HDAC1（美国Active Motif公司，包括配套试剂盒）进行体外活性测试，以SW-100为阳性对照，参照文献[15]，将待测化合物分别稀释至待测浓度（每个浓度设3个复孔），用Echo 550型纳升级声波移液系统（美国Labcyte公司）转移250 nl到384孔反应板中待测。Max孔和Min孔中均转移入纯DMSO 250 nl。在各孔中加入1.67×酶溶液15 μl，在Min孔中加入1.6×反应溶液15 μl，室温孵育15 min。反应板各孔中加入2.5×底物混合溶液10 μl，起始反应，使用Synergy酶标仪（BioTek公司）连续读取荧光信号，进而计算抑制率及IC_{50}值。测试结果见表1（数据为3次试验均值，标准偏差小于均值的20%）。

表1 目标化合物对 HDAC6 及 HDAC1 的抑制活性（n=3）

Tab.1 Inhibitory Activities of Target Compounds against HDAC6 and HDAC1 (n=3)

化合物	对HDAC6的抑制率/%		对HDAC6的	对HDAC1的抑制率/%
	100 nmol/L	10 nmol/L	IC_{50}/nmol·L^{-1}	200 nmol/L
SW-100	77	49	9.4	55
Ⅰa	84	39	20	93
Ⅰb	67	24	NT[1)]	NT[1)]
Ⅰc	54	18	NT[1)]	NT[1)]
Ⅰd	64	21	NT[1)]	NT[1)]
Ⅱa	77	39	25	83
Ⅱb	54	16	NT[1)]	NT[1)]
Ⅱc	63	17	NT[1)]	NT[1)]
Ⅱd	56	17	NT[1)]	NT[1)]

注：[1)]未检测



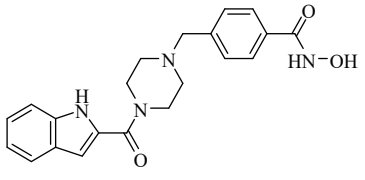
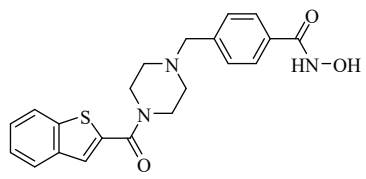
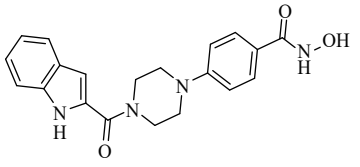
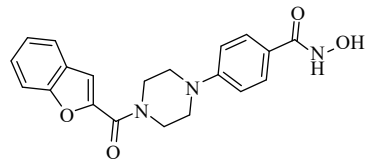
化合物	结构式	化合物	结构式
Ⅱa		Ⅱc	
Ⅱb		Ⅱd	

图3 目标化合物Ⅱa～Ⅱd的合成路线

Fig.3 Synthesis of Target Compounds Ⅱa－Ⅱd

结果表明，在 100 nmol/L 测试浓度下，化合物Ⅰa 对 HDAC6 的抑制活性优于阳性对照化合物 SW-100，化合物Ⅱa 对 HDAC6 的抑制活性与 SW-100 相当；在 10 nmol/L 测试浓度下，目标化合物对 HDAC6 的抑制活性与 SW-100 相比未见明显提高。进一步测定化合物Ⅰa 和Ⅱa 的 IC_{50} 值，分别为 20 和 25 nmol/L，弱于阳性对照化合物 SW-100（IC_{50}=9.4 nmol/L）。在 200 nmol/L 浓度下，化合物Ⅰa 和Ⅱa 对 HDAC1 的抑制率分别为 93%和 83%，均高于阳性对照化合物 SW-100（55%），表明化合物Ⅰa 和Ⅱa 对 HDAC6 选择性弱于 SW-100。

3　分子对接

采用 Maestro 11.8 软件（Schrödinger 公司）将化合物Ⅰa 和Ⅱa 分别与 HDAC6 蛋白（PDB entry: 5EDU）进行对接[15]。对接结果显示，化合物Ⅰa 可与 HDAC6 蛋白较好地结合（图 4），其分子结构能较完全进入到蛋白空腔中，并能与蛋白中的关键氨基酸发生相互作用；其异羟肟酸中的羟基能与氨基酸残基 His610 咪唑环中的氮原子形成氢键，NH 中的氮原子能与 Gly619 羧基中的羰基氧原子形成氢键，羰基中的氧原子则可与 Tyr782 中的酚羟基形成氢键，Cap 区的苯环可与 HDAC6 蛋白的 2 个关键氨基酸残基 Phe620 和 Phe680 中的苯环形成 π-π 堆积效应。化合物Ⅱa 也可较好进入到 HDAC6 的蛋白空腔中，并能与蛋白中的关键氨基酸发生相互作用；其异羟肟酸中的氨基能与氨基酸残基 Gly619 中的羧酸形成氢键，Cap 区的吲哚环可与 HDAC6 蛋白的 2 个关键氨基酸残基 His500 中的嘧啶环和 Phe620 中的苯环形成 π-π 堆积效应，从而增强化合物与 HDAC6 蛋白的结合作用。

4　结论

本研究以 SW-100 为先导化合物，采用骨架跃迁策略共设计合成Ⅰ和Ⅱ两类 8 个新化合物，理化性质和图谱数据详见表 2。其中 HPLC 色谱条件如下：色谱柱　Welch Ultimate XB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　A 为乙腈，B 为 0.05%三氟乙酸溶液，梯度洗脱（0—50 min，B 80%—10%；50—51 min，B 10%—80%；51—60 min，B 80%）；流速　1.0 ml/min；检测波长　220 nm；柱温 30 ℃；进样量　8 μl。体外对 HDAC6 的抑制活性数据显示，在 100 nmol/L 测试浓度下，化合物Ⅰa 对 HDAC6 的抑制率为 84%，优于阳性对照化合物 SW-100，化合物Ⅱa 对 HDAC6 的抑制率为 77%，与阳性对照化合物 SW-100 相当。进一步的 IC_{50} 计算结果显示，化合物Ⅰa 和Ⅱa 对 HDAC6 的体外抑制活性稍低于阳性对照 SW-100，同时对 HDAC6 选择性亦弱于 SW-100。从化合物Ⅰa 和Ⅱa 与 HDAC6 蛋白分子对接结果来看，化合物Ⅰa 和Ⅱa 均可较好地与 HDAC6 蛋白空腔中的关键氨基酸相互作用，验证了本研究化合物设计思想的合理性，同时也为后续新化合物优化提供了参考。

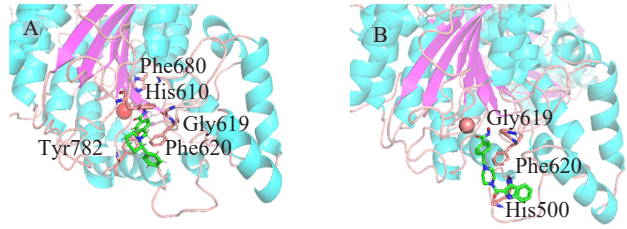


图 4　化合物Ⅰa（A）、Ⅱa（B）与 HDAC6（PDB entry: 5EDU）的作用模式

Fig.4　The Modes of Action of Compounds Ⅰa (A), Ⅱa (B) with Human HDAC6 Domain (PDB entry: 5EDU)

实验部分

WRR 型毛细管熔点仪（温度计未经校正，上海精密科学仪器有限公司）；Finnigan-MAT 212 型质谱仪（美国赛默飞公司）；AM-400 型核磁共振仪（DMSO-d_6 为溶剂，TMS 为内标，德国 Bruker 公司）。反应进程用高效薄层色谱硅胶板监测。所用试剂除有特殊说明外均为市售的分析纯或化学纯，未经进一步纯化。

4-[（2-苯基哌啶-1-基）甲基]苯甲酸甲酯（2a）

将 2-苯基哌啶（**1a**，上海毕得医药科技有限公司，98%，0.50 g，3.1 mmol）和叔丁醇钾（0.35 g，3.1 mmol）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺（DMF，25 ml）中，氮气保护下室温搅拌 0.5 h，加入 4-（溴甲基）-苯甲酸甲酯（**2**，上海毕得医药科技有限公司，0.71 g，3.1 mmol），氮气保护下升温至 80 ℃搅拌反应 3 h。

TLC［展开剂：石油醚∶乙酸乙酯（10 ∶ 1）］跟踪反应。反应液冷却至室温，冰水浴下加入水（30 ml）稀释，用乙酸乙酯（20 ml×3）萃取，有机相合并，经饱和氯化钠溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经硅胶柱色谱分离［洗脱剂：石油醚∶乙酸乙酯（20 ∶ 1）］，得白色固体**2a**（0.72 g，75%）。

4-［（2-苯基哌啶-1-基）甲基］-*N*-羟基苯甲酰胺（Ⅰa）

将盐酸羟胺（2.00 g，29 mmol）和氢氧化钾（1.62 g，29 mmol）溶于甲醇（50 ml）中，室温搅拌2 h，过滤析出的氯化钾固体，滤液中加入**2a**（0.5 g，1.62 mmol）和30%甲醇钠的甲醇溶液（1.5 ml），于40 ℃反应3 h，TLC［展开剂：二氯甲烷∶甲醇（10 ∶ 1）］跟踪反应。用2 mol/L盐酸（约4 ml）调至pH 7，减压蒸除溶剂，剩余物溶于乙酸乙酯（15 ml）中，超声助溶后室温搅拌1 h，过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物用乙醇重结晶，得类白色固体Ⅰa（0.32 g，64.3%）。

目标化合物Ⅰb～Ⅰd参考此法合成。4个目标化合物的理化性质和图谱数据见表2。

4-［4-（甲氧基羰基）苄基］哌嗪-1-羧酸叔丁酯（3a）

将1-（叔丁氧羰基）哌嗪（上海麦克林生化科技有限公司，5.00 g，26.84 mmol）、4-（溴甲基）-苯甲酸甲酯（6.15 g，26.84 mmol）和碳酸钾（4.45 g，32.21 mmol）溶于乙腈（60 ml）中，室温搅拌反应24 h，TLC［展开剂：石油醚∶乙酸乙酯（10 ∶ 1）］跟踪反应。减压蒸除溶剂，加水（30 ml）稀释，加入饱和碳酸氢钠溶液（6 ml），用乙酸乙酯（20 ml×3）萃取，有机相合并后经饱和氯化钠溶液（30 ml）洗涤，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得淡黄状油状物**3a**（6.25 g，69.6%）。

4-（哌嗪-1-基甲基）苯甲酸甲酯（4a）

将**3a**（5 g，15 mmol）加入异丙醇（50 ml）中，升温至65 ℃搅拌至油状物全部溶解，向溶液中滴加浓盐酸（3.7 ml），升温至80 ℃搅拌反应4 h，TLC［展开剂：二氯甲烷∶甲醇（10 ∶ 1）］跟踪反应。冷却至室温，继续搅拌反应3 h，析出白色固体，抽滤，滤饼用异丙醇洗涤，减压干燥，得白色固体**4a**（2.51 g，71.4%）。

4-［［4-（1*H*-吲哚-2-羰基）哌嗪-1-基］甲基］-苯甲酸甲酯（5a）

将吲哚-2-羧酸（0.50 g，3.10 mmol）溶于DMF（15 ml）中，加入三乙胺（0.63 g，6.21 mmol）和*O*-苯并三唑-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲四氟硼酸酯（TBTU，0.79 g，3.10 mmol），室温搅拌30 min，加入**4a**（0.76 g，3.26 mmol），室温搅拌过夜，TLC［展开剂：二氯甲烷∶甲醇（10 ∶ 1）］跟踪反应。向反应液中滴加15%氯化钠溶液（30 ml），室温搅拌2 h，抽滤，滤饼减压干燥，得类白色固体**5a**（0.93 g，79.8%）。

4-［［4-（1*H*-吲哚-2-羰基）哌嗪-1-基］甲基］-*N*-羟基苯甲酰胺（Ⅱa）

将盐酸羟胺（2.00 g，29 mmol）和氢氧化钾（1.62 g，29 mmol）溶于甲醇（50 ml）中，室温搅拌2 h，过滤析出的氯化钾固体，滤液中加入**5a**（0.59 g，1.56 mmol）和30%甲醇钠的甲醇溶液（1.5 ml），于40 ℃反应3 h，TLC［展开剂：二氯甲烷∶甲醇（10 ∶ 1）］跟踪反应。用2 mol/L盐酸（约4 ml）调至pH 7.0，过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物中加入水（30 ml），用乙酸乙酯（20 ml×3）萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 ml）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得类白色固体Ⅱa（0.42 g，71.5%）。

目标化合物Ⅱb～Ⅱd参考此法合成。4个目标化合物的理化性质和图谱数据见表2。

参考文献：

[1] DE RUIJTER A J, VAN GENNIP A H, CARON H N, *et al*. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family [J]. *Biochem J*, 2003, **370**(Pt 3): 737-749.

[2] HERRERA-MARTíNEZ M, OROZCO-SAMPERIO E, MONTAÑO S, *et al*. Vorinostat as potential antiparasitic drug [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, **24**(13): 7412-7419.

表 2　目标化合物Ⅰ a～Ⅱ d 的物理性质和图谱数据

Tab.2　Physical Properties and Spectral Data of Target Compounds Ⅰa－Ⅱd

化合物[1)]	收率/%	mp/℃	HPLC纯度/%	ESI-MS (*m/z*) [M+H]$^+$	^{1}H NMR (400 Hz, DMSO-d_6) δ
Ⅰa	64.3	139.1～141.3	99.14	311.20	11.13 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.27～7.41 (m, 4H), 7.24 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.61 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=11.0、2.5 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=14.0 Hz, 2H), 1.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 1.67～1.77 (m, 2H), 1.36 (ddd, *J*=16.3、8.1、3.5 Hz, 4H)
Ⅰb	60.2	121.0～121.4	98.08	311.23	10.04 (s, 2H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.20～7.24 (m, 2H), 7.17 (td, *J*=7.0、1.5 Hz, 1H), 3.49～3.59 (m, 2H), 2.82 (dt, *J*=10.5、4.2 Hz, 2H), 2.74 (tt, *J*=11.3、3.7 Hz, 1H), 1.99 (dt, *J*=12.5、10.0 Hz, 2H), 1.78～1.87 (m, 1H), 1.70 (ddd, *J*=13.2、5.9、2.6 Hz, 1H), 1.60 (qt, *J*=12.7、3.9 Hz, 1H), 1.43 (qd, *J*=12.5、4.0 Hz, 1H)
Ⅰc	67.8	131.6～134.4	98.34	311.2	11.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.17 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.90 (d, *J*=11.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.99～2.12 (m, 2H), 1.56～1.82 (m, 4H)
Ⅰd	62.5	170.7～173.1	99.14	312.21	11.19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J*=8.6、7.1 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.76 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.12 (t, *J*=4.9 Hz, 4H), 2.52 (s, 4H)
Ⅱa	71.5	187.9～189.7	97.53	379.10	11.53～11.60 (m, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.2、3.8 Hz, 3H), 7.18 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.64～3.92 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.45 (t, *J*=5.0 Hz, 4H)
Ⅱb	73.8	170.7～173.1	96.81	365.10	11.64 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.39 (t, *J*=5.2 Hz, 4H)
Ⅱc	69.7	156.7～159.9	93.98	396.10	7.97～8.04 (m, 1H), 7.89～7.94 (m, 1H), 7.69～7.75 (m, 3H), 7.44 (td, *J*=5.7、4.8、3.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.69 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.44 (t, *J*=5.0 Hz, 4H)
Ⅱd	75.4	172.8～175.1	93.71	366.10	10.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.75～7.78 (m, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.5、6.2 Hz, 3H), 7.44～7.48 (m, 2H), 7.32～7.37 (m, 1H), 6.94～7.01 (m, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.35～3.44 (m, 4H)

注：[1)]各化合物性状均为白色固体

[3] MOLIFE L R, DE BONO J S. Belinostat: clinical applications in solid tumors and lymphoma [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, **20**(12): 1723-1732.

[4] SIVARAJ D, GREEN M M, GASPARETTO C. Panobinostat for the management of multiple myeloma [J]. *Future Oncol*, 2017, **13**(6): 477-488.

[5] SMOLEWSKI P, ROBAK T. The discovery and development of romidepsin for the treatment of T-cell lymphoma [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, **12**(8): 859-873.

[6] CHAN T S, TSE E, KWONG Y L. Chidamide in the treatment of peripheral T-cell lymphoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, **10**: 347-352.

[7] LIANG T, FANG H. Structure, functions and selective inhibitors of HDAC6 [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, **18**(28): 2429-2447.

[8] KOVACS J J, MURPHY P J, GAILLARD S, *et al*. HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor [J]. *Mol Cell*, 2005, **18**(5): 601-607.

[9] ZHANG X, YUAN Z, ZHANG Y, *et al*. HDAC6 modulates cell motility by altering the acetylation level of cortactin [J]. *Mol Cell*, 2007, **27**(2): 197-213.

[10] LI T, ZHANG C, HASSAN S, *et al*. Histone deacetylase 6 in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, **11**(1): 111.

[11] LOPRESTI P. The selective HDAC6 inhibitor ACY-738 impacts memory and disease regulation in an animal model of multiple sclerosis [J]. *Front Neurol*, 2019, **10**: 519.

[12] LOPRESTI P. HDAC6 in diseases of cognition and of neurons [J]. *Cells*, 2020, **10**(1): 12.

[13] GU X, ZHANG H, JIAO M, *et al*. Histone deacetylase 6 inhibitors with blood-brain barrier penetration as a potential strategy for CNS-Disorders therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, **229**: 114090.

（下转第344页）

50(1): 172-177.

[13] SANCHEZ-BARCELO E J, MEDIAVILLA M D. Recent patents on light based therapies: photodynamic therapy, photothermal therapy and photoimmunotherapy [J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2014, **8**(1): 1-8.

[14] BALLATORE M B, DURANTINI J, GSPONER N S, *et al*. Photodynamic inactivation of bacteria using novel electrogenerated porphyrin-fullerene C60 polymeric films [J]. *Environ Sci Technol*, 2015, **49**(12): 7456-7463.

[15] ANATOLE P C, GURU S K, BATHELEMY N, *et al*. Ethyl acetate fraction of *Garcina epunctata* induces apoptosis in human promyelocytic cells (HL-60) through the ROS generation and G0/G1 cell cycle arrest: a bioassay-guided approach [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, **36**(3): 865-874.

[16] GREBINYK A, GREBINYK S, PRYLUTSKA S, *et al*. C60 Fullerene accumulation in human leukemic cells and perspectives of LED-mediated photodynamic therapy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, **124**: 319-327.

[17] HAMBLIN M R. Fullerenes as photosensitizers in photodynamic therapy: pros and cons [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, **17**(11): 1515-1533.

(上接第334页)

[14] KOZIKOWSKI A P, SHEN S, PARDO M, *et al*. Brain penetrable histone deacetylase 6 inhibitor SW-100 ameliorates memory and learning impairments in a mouse model of fragile X syndrome [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, **10**(3): 1679-1695.

[15] GUO Z, ZHANG Z, ZHANG Y, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of brain penetrant benzazepine-based histone deacetylase 6 inhibitors for alleviating stroke-induced brain infarction [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **218**: 113383.