研究论文

含苯并噻二嗪二氧片段的新型 HDAC6 抑制剂的设计、合成及生物活性评价

孙牛兵[1,2]，顾　秀[1,2]，吴星宇[1,2]，韩　博[2,3]，张庆伟[2,3]*

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院，上海医药工业研究院有限公司，上海 201203；3. 先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：以组蛋白去乙酰化酶 6（HDAC6）抑制剂 SW-100 和含苯并噻二嗪二氧片段的 HDAC 抑制剂（化合物 **1**）为先导物，采用药效团融合策略设计、合成了 14 个未见文献报道的新型 HDAC6 抑制剂（Ⅰa～Ⅰf和Ⅱa～Ⅱh），目标化合物结构均经 MS、^{1}H NMR、^{13}C NMR 确证。酶抑制活性评价结果显示，化合物Ⅰe对 HDAC6 表现出较优的抑制活性和选择性（Ⅰe：HDAC6 IC_{50}=1.4 nmol/L，HDAC 1/6=10.0；SW-100：HDAC6 IC_{50}=9.4 nmol/L，HDAC 1/6=14.7）。分子对接结果显示，化合物Ⅰe能够与 HDAC6 蛋白较好地结合，并与多个氨基酸残基产生相互作用。此外，化合物Ⅰe在大鼠和小鼠肝微粒体中的种属差异小、代谢稳定［$t_{1/2(大鼠)}$=59.7 min，$t_{1/2(小鼠)}$=59.2 min］，对 hERG 钾通道的抑制活性及对人神经母细胞瘤细胞的抗增殖活性均较弱，提示其心脏毒性低、安全性较好。

关键词：组蛋白去乙酰化酶 6 抑制剂；苯并噻二嗪二氧片段；SW-100；抗肿瘤药；药效团融合策略；合成；生物活性评价；人神经母细胞瘤细胞

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)06-0730-11

引用：孙牛兵，顾　秀，吴星宇，等．含苯并噻二嗪二氧片段的新型 HDAC6 抑制剂的设计、合成及生物活性评价［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6): 730-740．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.004

Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel HDAC6 Inhibitors with Benzothiadiazine Dioxygen Fragment

SUN Niubing[1,2], GU Xiu[1,2], WU Xingyu[1,2], HAN Bo[2,3], ZHANG Qingwei[2,3]*

(*1. School of Chemistry & Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Based on histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitor SW-100 and HDAC inhibitor (compound **1**) containing a benzothiadiazole dioxygen fragment as lead compounds, a series of HDAC6 inhibitor (Ⅰa－Ⅰb and Ⅱa－Ⅱh) with benzothiadiazole dioxygen fragment were designed and synthesized by pharmacophore fusion strategy. Structures of the target compounds were confirmed by MS, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR. The enzyme inhibition activities of target compounds showed that the compound Ⅰe exhibited superior inhibitory activity and selectivity towards HDAC6 (Ⅰe: HDAC6 IC_{50}=1.4 nmol/L, HDAC1/6=10.0; SW-100: HDAC6 IC_{50}=9.4 nmol/L, HDAC1/6=14.7). The molecular docking results showed that compound Ⅰe can bind to HDAC6 protein well and interact with multiple amino acid residues. In the preliminary investigation of metabolic stability and safety, compound Ⅰe showed minimal species differences and good metabolic stability in rat and mouse liver microsomes［$t_{1/2(rat)}$=59.7 min, $t_{1/2(mouse)}$=59.2 min］. Additionally, compound Ⅰe showed low hERG inhibitory activity and weak antiproliferative effects on human neuroblastoma cells (SH-SY5Y cells), suggesting a low cardiotoxicity and good safety.

Key Words: histone deacetylase 6 inhibitor; benzothiazide dioxygen fragment; SW-100; antineoplastics; pharmacophore fusion strategy; synthesis; bioactivity evaluation; human neuroblastoma cells

表观遗传调控是指在不改变DNA序列的情况下，通过DNA甲基化、组蛋白修饰等可遗传的机制来调控基因功能，从而导致表型变化的过程[1—2]。作为表观遗传的关键调节酶，组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferase，HAT）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）分别催化可逆的赖氨酸乙酰化过程，保持组蛋白乙酰化水平的动态平衡[3]。其中，HDAC通过去除组蛋白上的乙酰基团，影响基因表达和染色质结构[3]。依据蛋白序列同源性及催化机制，HDAC可分为4大类和18个亚型；其中，11种HDACs亚型是锌离子依赖性亚型，包括Ⅰ类（HDAC 1/2/3/8）、Ⅱa类（HDAC 4/5/7/9）和Ⅱb类（HDAC 6/10）和Ⅳ类（HDAC 11），7种HDACs为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）依赖的Ⅲ类HDAC（Sirt 1 ～ Sirt 7）[3—5]。

目前，已有多款HDAC抑制剂（HDAC inhibitor，HDACi）获批上市用于肿瘤或罕见病的治疗，其中伏立诺他（vorinostat，SAHA）、贝利司他（belinostat，PXD101）和帕比司他（panobinostat，LBH589）均可非选择性地靶向Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ类HDAC，罗米地辛（romidepsin，FK228）可选择性地靶向Ⅰ类HDAC（HDAC1/2），西达本胺（chidamide，CS055）可选择性地靶向Ⅰ类HDAC（HDAC1/2/3）和Ⅱ类HDAC（HDAC10），恩替诺特（entinostat，MS-275）能优先靶向Ⅰ类HDAC（HDAC1/3），吉维司他（givinostat，ITF-2357）则能广谱靶向于Ⅰ、Ⅱ类HDAC[4,6—8]。应用非选择性的HDACi时，存在发生不良反应的风险[9]。相比之下，亚型特异性HDACi具有更好的安全性和耐受性，为目前研究热点[9—10]。

HDAC6是HDAC家族中唯一具有2个串联催化结构域的亚型，其独特的锌指结构域能够识别并结合多泛素化的蛋白质聚集体，从而参与蛋白质的转运和降解过程[11]。晶体结构的解析结果进一步揭示了HDAC6独特的结构及其广泛的底物特异性[12—13]。HDAC6主要位于细胞质中，并可靶向多种非组蛋白底物，包括α-微管蛋白（α-tubulin）、tau蛋白、皮质素、热休克蛋白90（heat shock protein 90，HSP90）以及过氧化还原蛋白（peroxiredoxin）等[13]。研究[14—17]证实，HDAC6的过表达与多种疾病密切相关，如恶性肿瘤、神经退行性疾病和免疫疾病等，开发新结构骨架的选择性HDAC6抑制剂成为当前HDACi研究热点。

1 目标化合物的设计

根据已报道的HDAC6抑制剂的结构特点及文献分析[9]，HDAC6抑制剂的药效团主要由3部分组成：与活性口袋入口残基相互作用的帽基团（Cap）、与靶酶活性位点锌离子结合的锌结合基团（zinc-binding group，ZBG）以及增强药物与靶点结合的疏水连接链（linker）。2019年，文献[18]报道了一种含四氢喹啉骨架的HDAC6抑制剂SW-100（IC_{50}=2.3 nmol/L），对HDAC6的选择性和抑制活性显著优于其他亚型。进一步的研究[18]表明，SW-100通过作用于HDAC6的α-微管蛋白脱乙酰酶结构域而抑制其活性，能上调细胞内α-微管蛋白的乙酰化水平，并有效恢复Fmr1基因敲除（$Fmr1^{-/-}$）小鼠海马中受损的乙酰化α-微管蛋白水平，是目前有希望治疗罕见病脆性X综合征（fragile X syndrome，FXS）的药物之一。

另有专利[19]报道，含苯并噻二嗪二氧片段的*N*-（2-氨基苯基）-4-[（1,1-二氧化物-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪-2-基）甲基]苯甲酰胺（化合物**1**）为具有较好体外活性的苯甲酰胺类HDACi，但较差的选择性限制了其临床应用。为获得具有更高选择性和生物活性的HDAC6抑制剂，本文以SW-100和化合物**1**为先导化合物，采用药效团融合策略，使用化合物**1**结构中Cap区的苯并噻二嗪二氧化物片段替换SW-100的四氢喹啉片段，保持SW-100结构中疏水连接链和ZBG不变，设计、合成了系列新化合物（图1），并进行了体外酶抑制活性和选择性测试，分子对接及初步稳定性和安全性考察，

收稿日期：2025-03-07

基金项目：上海市“科技创新行动计划”专业技术服务平台项目（23DZ2292600）

作者简介：孙牛兵（1997—），男，硕士研究生，专业方向：新化合物合成及工艺优化。

通信作者：张庆伟（1983—），男，研究员，博士生导师，从事原创性新药研究及医药品种的产业化开发研究。

E-mail：sipiqingwei@163.com

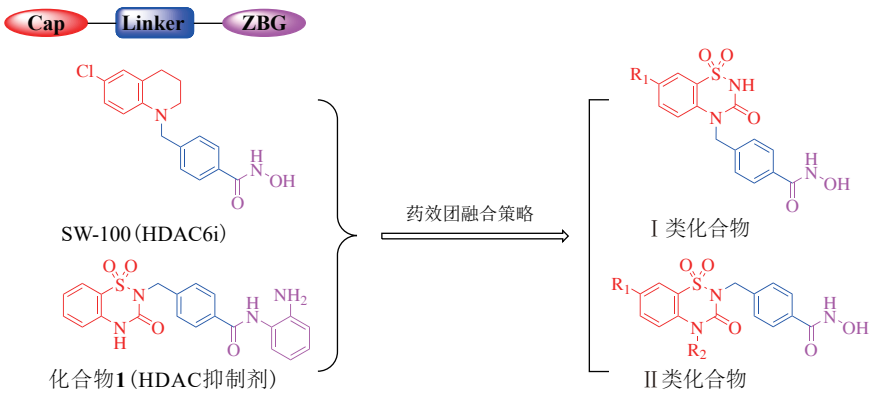


图 1　目标化合物的设计

Fig.1　Design of the Target Compounds

期望获得高效低毒的选择性 HDAC6 抑制剂。

2　目标化合物的合成

目标化合物的合成路线如图 2 所示。

以不同的取代苯胺 1a ～ 1f 为起始原料，与氯磺酰异氰酸酯经傅克酰基化和缩合成环反应，得中间体 2a ～ 2f。2a ～ 2f 分别与 4- 溴甲基苯甲酸甲酯经亲核取代反应，得中间体 3a ～ 3f 和 4a ～ 4f，其中 4a ～ 4f 亦可参照专利[19]中的 Scheme 1 方法制备。中间体在碱性条件下，经羟胺化反应得目标化合物Ⅰ a ～Ⅰ f 和Ⅱ a ～Ⅱ f。

另外，化合物 4e 与溴化物经亲核取代反应得中间体 4g ～ 4h，再经羟胺化反应得目标化合物Ⅱ g ～Ⅱ h。所有目标化合物均为未经文献报道的新化合物，结构经质谱、核磁共振氢谱和碳谱确证。

3　体外酶抑制活性及选择性试验

本研究采用纯化的人源 HDAC6（美国 BPS Bioscience 公司，含配套试剂盒）和 HDAC1（美国 Active Motif 公司，含配套试剂盒）进行体外活性测试，以 HDAC6 抑制剂 SW-100 作为阳性对照。

具体步骤如下：①将待测化合物稀释至目标浓度（每个浓度设置 2 个复孔），使用 Echo550 型纳升级声波移液系统（美国 Labcyte 公司）将 250 nL 样品转移至 384 孔反应板中。Max 孔和 Min 孔中分别加入纯 DMSO 250 nL 作为对照；②向各孔中加入 1.67× 酶溶液 15 μL，并在 Min 孔中加入 1.6× 反应溶液 15 μL，室温孵育 15 min；③向反应板各孔中加入 2.5× 底物混合溶液 10 μL，启动反应；④用 Synergy H1 型酶标仪（BioTek 公司）连续监测荧光信号，计算抑制率及 IC_{50} 值，结果如表 1 所示。

由表 1 可见，用苯并噻二嗪二氧片段替换先导

表 1　目标化合物对 HDAC6、HDAC1 的酶抑制活性试验结果（*n*=2）

Tab.1　Results of Enzyme Inhibitory Activities of the Target Compounds on HDAC6 and HDAC1 (*n*=2)

化合物	HDAC6 IC_{50}/(nmol·L^{-1})	HDAC1 IC_{50}/(nmol·L^{-1})	选择性（即 HDAC1 和 HDAC6 的 IC_{50} 之比，以下简写为“HDAC 1/6”）
SW-100	9.4	138.0	14.7
Ⅰ a	4.5	11.0	2.4
Ⅰ b	5.8	19.0	3.3
Ⅰ c	2.3	11.0	4.8
Ⅰ d	3.4	16.0	4.7
Ⅰ e	1.4	14.0	10.0
Ⅰ f	3.6	9.5	2.6
Ⅱ a	6.1	24.0	3.9
Ⅱ b	2.2	21.0	9.5
Ⅱ c	2.3	12.0	5.2
Ⅱ d	1.7	10.0	5.9
Ⅱ e	2.9	6.4	2.2
Ⅱ f	2.4	12.0	5.0
Ⅱ g	41.0	466.0	11.4
Ⅱ h	24.0	351.0	14.6

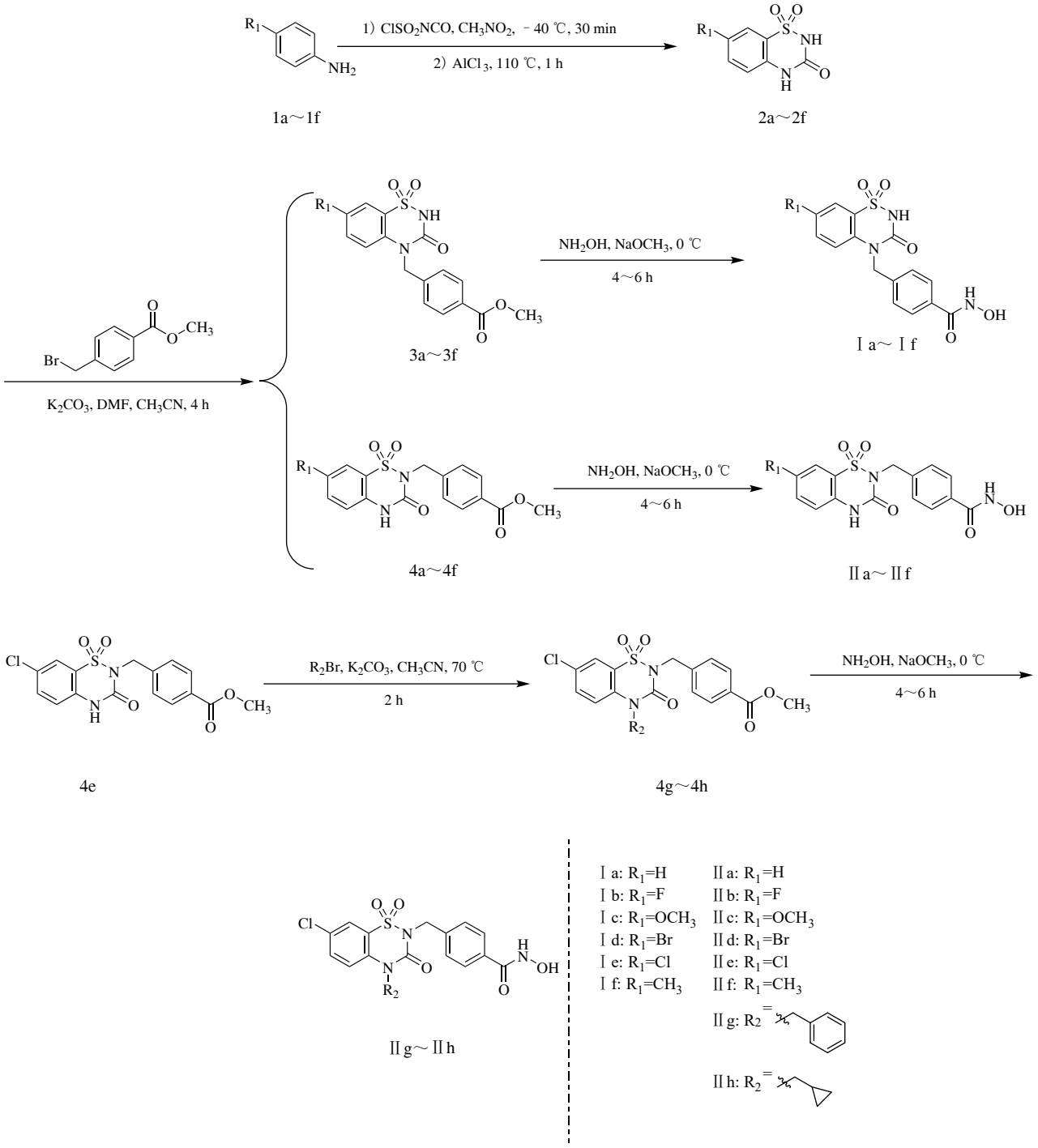


图 2　目标化合物的合成路线

Fig.2　Synthesis Routes of the Target Compounds

化合物 SW-100 结构中的四氢异喹啉环后，得到的化合物对 HDAC6 的抑制活性均优于 SW-100，但对 HDAC6 的选择性降低。

对于Ⅰ类化合物，在 Cap 区苯环的 7 位引入不同的取代基，化合物对 HDAC6 的抑制活性影响不大；但当 7 位取代基为吸电子基时，化合物对 HDAC1 的抑制活性弱于给电子基取代化合物，其中，当 7 位为取代为氯原子时，化合物Ⅰe 具有最强的

HDAC6 选择性抑制活性，提示吸电子基的引入有利于提高化合物对 HDAC6 的选择性。

通过改变连接子在苯并噻二嗪二氧片段上 N 原子的取代位置，得到了系列Ⅱ类化合物。酶抑制活性评价结果显示，除化合物Ⅰg 和Ⅱh 外，其余分子结构类型的改变对于化合物对 HDAC6 的选择性抑制活性的影响相对较小。

综上所述，化合物Ⅰe 表现出较优的 HDAC6 选择性及抑制活性，被确定作为优选化合物进一步评价。

4　分子对接

根据文献[20]，采用 Maestro 2023-1 软件（Schrödinger 公司）将化合物Ⅰe 与 HDAC6 蛋白（PDB ID: 5EDU）进行对接（图 3）。

对接结果显示，化合物Ⅰe 可与 HDAC6 蛋白较好地结合，其分子结构能够较完整地进入蛋白的活性口袋，并能够与蛋白中多个关键氨基酸发生相互作用。其异羟肟酸中的 NH 基团能够与氨基酸残基 GLY619 形成氢键作用；连接链区的苯环可与关键氨基酸残基 Phe620 产生 π-π 堆积效应；Cap 区磺酰胺基团中的氧原子可与关键氨基酸残基 His651 形成氢键相互作用，氯原子与关键氨基酸残基 Thr678 可形成卤键相互作用；此外，ZBG 片段中的羰基能够与蛋白中的锌离子形成配位作用，从而增强Ⅰe 与 HDAC6 蛋白的结合作用。

5　初步稳定性及安全性考察

肝微粒体代谢稳定性评价主要用于评估化合物在肝脏代谢过程中的稳定性及其潜在的药代动力学特性，为进一步的成药性优化提供参考。同时，在药物安全性考察中，以人类 *ether-a-go-go* 相关基因（hERG）毒性和细胞抗增殖活性为关键评价指标的测试，在药物开发中占据重要地位。

本研究对优选化合物的 hERG 钾通道抑制活性进行测试，考察化合物的潜在心脏毒性。同时，以 SW-100 为阳性对照，在 20 μmol/L 浓度下考察化合物对人神经母细胞瘤细胞（SH-SY5Y 细胞）的细胞毒性（表 2）。

表 2　化合物Ⅰe 的初步稳定性及安全性考察

Tab.2　Preliminary Stability and Safety Investigation of Compound Ⅰe

化合物	体外肝微粒体稳定性			hERG 钾通道抑制活性（10 μmol/L）	抗 SH-SY5Y 细胞增殖活性（20 μmol/L）
	参数	大鼠	小鼠	抑制率 /%	抑制率 /%
Ⅰe	$t_{1/2}$/(min)	59.7	59.2	2.3	14.25±1.48
	CL/(μL·min^{-1}·mg^{-1})	23.2	23.4		
SW-100	—			—	90.55±0.35

肝微粒体代谢稳定性的评价结果显示，化合物Ⅰe 在大鼠和小鼠肝微粒体中表现出较小的种属差异和较好的代谢稳定性［$t_{1/2(大鼠)}$=59.7 min，$t_{1/2(小鼠)}$=59.2 min］。hERG 钾通道抑制活性测定结果显示，化合物Ⅰe 在 10 μmol/L 浓度下对 hERG 通道的抑制率为 2.3%，表明潜在心脏毒性风险较低；同时，抗 SH-SY5Y 细胞增殖活性结果显示，化合物Ⅰe 在 20 μmol/L 浓度下对 SH-SY5Y 细胞的抑制率

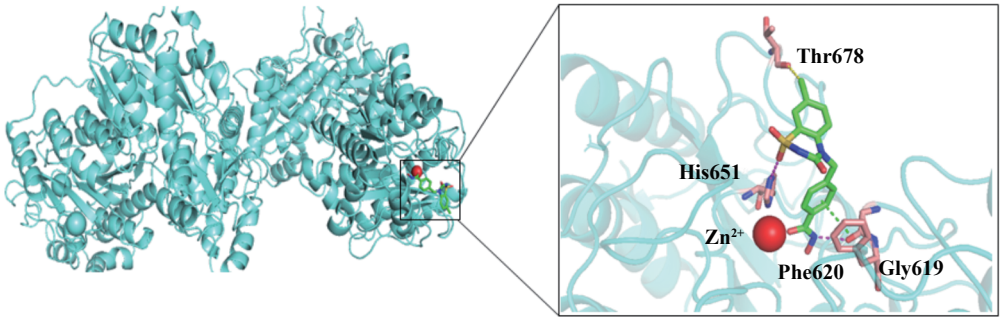


图 3　化合物Ⅰe 与 HDAC6 蛋白的分子对接

Fig.3　Molecular Docking of Compound Ⅰe with HDAC6 Protein

为 14.25%，低于阳性对照 SW-100(90.55%)，提示其细胞毒性较低。

6 总结

本研究以 HDAC6 抑制剂 SW-100 和含苯并噻二嗪二氧片段的 HDAC 抑制剂化合物 **1** 为先导，采用药效团融合策略，使用化合物 **1** 结构中 Cap 区的苯并噻二嗪二氧化物片段替换 SW-100 的四氢喹啉片段，同时保留 ZBG 和疏水连接链，旨在开发具有高效、低毒的选择性 HDAC6 抑制剂。基于此设计思路，设计并合成了 14 个未见文献报道的含苯并噻二嗪二氧片段的新化合物（Ⅰa～Ⅰf和Ⅱa～Ⅱh）。

目标化合物结构均经质谱、核磁共振氢谱和碳谱确证。酶抑制活性结果显示，优选化合物Ⅰe对 HDAC6 表现出优异的抑制活性（IC_{50}=1.4 nmol/L），其抑制活性较阳性对照 SW-100(IC_{50}=9.4 nmol/L）提升 6.7 倍，表现出与 SW-100 相当的 HDAC6 选择性。分子对接结果显示，Ⅰe与 HDAC6 蛋白能够较好地结合，并与多个关键氨基酸残基形成相互作用。初步代谢稳定性和安全性考察结果显示，化合物Ⅰe在大鼠和小鼠肝微粒体中表现出较小的种属差异和较好的代谢稳定性[$t_{1/2(大鼠)}$=59.7 min，$t_{1/2(小鼠)}$=59.2 min]，同时较低的 hERG 钾通道抑制活性和抗 SH-SY5Y 细胞增殖活性显示该化合物具有较低的心脏毒性和较低的细胞毒性。

综上所述，本研究通过理性药物设计，以 SW-100 为先导化合物，引入苯并噻二嗪二氧片段作为 Cap 区，有效提高了 HDAC6 抑制活性及选择性，优选化合物Ⅰe作为新型选择性 HDAC6 抑制剂，值得深入研究。

实验部分

中间体 2a ～ 2f

2*H*- 苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪 -3(4*H*)- 酮 -1,1- 二氧化物（2a）

在 －40 ℃条件下，将氯磺酰异氰酸酯（2.6 mL, 30 mmol）和硝基甲烷（20 mL）加至 100 mL 三颈玻璃烧瓶中，搅拌 10 min，用恒压滴液漏斗缓慢滴加 1a(2.52 g，27 mmol）的硝基甲烷（20 mL）溶液，搅拌 30 min 后，加三氯化铝（3.9 g, 30 mmol），升至 110 ℃，搅拌反应 1 h 后，将反应物倒入冰水中进行淬灭，继续搅拌 30 min。抽滤，滤饼依次用冰水（20 mL×2）和乙醚（20 mL×2）洗涤。用无水乙醇（5 mL）打浆后抽滤，滤饼于 45 ℃真空干燥，得类白色固体，即中间体 2a(2.41 g，45%)。无需经纯化直接用于下一步反应。

7- 氟 -2*H*- 苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪 -3(4*H*)- 酮 -1,1- 二氧化物（2b）

同 2a 合成操作以 1b 为原料制备得白色固体，即中间体 2b(3.04 g，52%)。无需纯化，直接用于下一步反应。

7- 甲氧基 -2*H*- 苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪 -3(4*H*)- 酮 -1,1- 二氧化物（2c）

同 2a 合成操作以 1c 为原料制备得白色固体，即中间体 2c(3.51 g，57%)。无需纯化，直接用于下一步反应。

7- 溴 -2*H*- 苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪 -3(4*H*)- 酮 -1,1- 二氧化物（2d）

同 2a 合成操作以 1d 为原料制备得白色固体，即中间体 2d(3.37 g，45%)。无需纯化，直接用于下一步反应。

7- 氯 -2*H*- 苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪 -3(4*H*)- 酮 -1,1- 二氧化物（2e）

同 2a 合成操作以 1e 为原料制备得白色固体，即中间体 2e(3.08 g，49%)。无需纯化，直接用于下一步反应。

7- 甲基 -2*H*- 苯并[*e*][1,2,4]噻二嗪 -3(4*H*)- 酮 -1,1- 二氧化物（2f）

同 2a 合成操作以 1f 为原料制备得白色固体，即中间体 2f(3.38g，59%)。无需纯化，直接用于下一步反应。

中间体 3a ～ 3f 和 4a ～ 4f

4-[(1,1- 二氧化 -3- 氧代 -2,3- 二氢 -4*H*-1,2,4- 苯并噻二嗪 -4- 基）甲基]苯甲酸甲酯（3a）**和 4-[(1,1- 二氧化 -3- 氧代 -3,4- 二氢 -2*H*-1,2,4- 苯并噻二嗪 -2- 基）甲基]苯甲酸甲酯**（4a）

室温条件下，依次将中间体 2a(1.98 g，10 mmol)、

碳酸钾（1.66 g，12 mmol）和DMF（30 mL）加至250 mL三颈烧瓶中。用恒压滴液漏斗缓慢滴加4-溴甲基苯甲酸甲酯（2.29 g，10 mmol）的乙腈（20 mL）溶液。滴毕后室温搅拌反应4 h左右，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比2∶1）］跟踪反应。将反应液缓慢倒入水（200 mL）中，搅拌至固体完全析出。抽滤，滤饼用水（50 mL×2）洗涤后，于45 ℃减压干燥，得固体粗产物，经柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比30∶1）］分离、纯化，得类白色固体（1.80 g，52%），即中间体3a。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.30（s, 1H），8.00 ～ 8.05（m, 2H），7.80（dd, *J*=8.0、1.4 Hz, 1H），7.65（dd, *J*=7.6、4.2 Hz, 3H），7.37 ～ 7.40（m, 1H），7.28（d, *J*=8.2 Hz, 1H），5.47（s, 2H），3.87（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 346.90［M+H］$^+$。同时，经柱色谱分离得类白色固体（1.18 g，34%），即中间体4a。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.54（s, 1H），7.92（dd, *J*=22.7、8.0 Hz, 3H），7.72 ～ 7.77（m, 1H），7.48（d, *J*=8.1 Hz, 2H），7.30 ～ 7.38（m, 2H），5.06（s, 2H），3.84（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 346.90［M+H］$^+$。

4-［（7-氟-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基）甲基］苯甲酸甲酯（3b）和**4-［（7-氟-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基）甲基］苯甲酸甲酯**（4b）

同上操作，制备得类白色固体，即中间体3b（2.48 g，68%）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.40（s, 1H），7.99 ～ 8.03（m, 2H），7.69（dd, *J*=7.6、2.8 Hz, 1H），7.62 ～ 7.66（m, 2H），7.57（td, *J*=8.8、2.9 Hz, 1H），7.32（dd, *J*=9.1、4.4 Hz, 1H），5.47（s, 2H），3.86（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 365.00［M+H］$^+$。同时，得白色固体4b（1.02 g，28%）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.57（s, 1H），7.91 ～ 7.95（m, 2H），7.86（dd, *J*=7.4、2.9 Hz, 1H），7.65（td, *J*=8.8、2.9 Hz, 1H），7.45 ～ 7.51（m, 2H），7.35（dd, *J*=9.1、4.2 Hz, 1H），5.05（s, 2H），3.83（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）365.60［M+H］$^+$。

4-［（7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基）甲基］苯甲酸甲酯（3c）和**4-［（7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基）甲基］苯甲酸甲酯**（4c）

同上操作，制备得类白色固体，即中间体3c（2.22 g，59%）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.17（s, 1H），7.98 ～ 8.04（m, 2H），7.61 ～ 7.66（m, 2H），7.19 ～ 7.29（m, 3H），5.45（s, 2H），3.86（s, 3H），3.82（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 377.00［M+H］$^+$。同时，得白色固体，即中间体4c（1.20 g，32%）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.35（s, 1H），7.93（d, *J*=8.2 Hz, 2H），7.47（d, *J*=8.1 Hz, 2H），7.35（d, *J*=8.5 Hz, 2H），7.26（d, *J*=8.6 Hz, 1H），5.05（s, 2H），3.84（d, *J*=1.2 Hz, 6H）；LC-MS（*m*/*z*）: 376.90［M+H］$^+$。

4-［（7-溴-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基）甲基］苯甲酸甲酯（3d）和**4-［（7-溴-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基）甲基］苯甲酸甲酯**（4d）

同上操作，制备得类白色固体，即中间体3d（2.17 g，51%）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.47（s, 1H），7.99 ～ 8.03（m, 2H），7.94（d, *J*=2.2 Hz, 1H），7.83（dd, *J*=8.8、2.3 Hz, 1H），7.63 ～ 7.66（m, 2H），7.23（d, *J*=8.7 Hz, 1H），5.46（s, 2H），3.86（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 424.90［M+H］$^+$。同时，得类白色固体，即中间体4d（1.19 g，28%）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.07（s, 1H），8.09（d, *J*=1.9 Hz, 1H），7.91 ～ 7.94（m, 2H），7.68（d, *J*=8.0 Hz, 1H），7.59（dd, *J*=8.1、1.9 Hz, 1H），7.45（dt, *J*=8.6、1.1 Hz, 2H），5.17（t, *J*=1.0 Hz, 2H），3.86（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 424.80［M+H］$^+$。

4-［（7-氯-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基）甲基］苯甲酸甲酯（3e）和**4-［（7-氯-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基）甲基］苯甲酸甲酯**（4e）

同上操作，制备得类白色固体，即中间体3e（2.32 g，61%）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.48（s, 1H），8.01 ～ 8.03（m, 2H），7.85（d, *J*=2.4 Hz, 1H），7.72（dd, *J*=8.8、2.4 Hz, 1H），7.64 ～ 7.66（m, 2H），7.30（d, *J*=8.8 Hz, 1H），5.47（s, 2H），3.87（s, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）: 381.60［M+H］$^+$。同时，得类白色固体，即中

间体4e(1.18 g,31%)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.68(s, 1H), 8.01(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.92 ～ 7.95(m, 2H), 7.81(dd, *J*=8.8、2.4 Hz, 1H), 7.47 ～ 7.50(m, 2H), 7.33(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.84(s, 3H)；LC-MS(*m*/*z*): 381.30[M+H]$^+$。

4-[(7-甲基-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]苯甲酸甲酯(3f)和**4-[(7-甲基-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]苯甲酸甲酯**(4f)

同上操作，制备得类白色固体，即中间体3f(2.34 g，65%)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.20(s, 1H), 7.99 ～ 8.05(m, 2H), 7.63 ～ 7.67(m, 2H), 7.61(t, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.47(dd, *J*=8.7、1.9 Hz, 1H), 7.17(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.87(s, 3H), 2.37(s, 3H)；LC-MS(*m*/*z*): 361.60[M+H]$^+$。同时，得类白色固体，即中间体4f(1.05 g，29%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.42(s, 1H), 7.90 ～ 7.94(m, 2H), 7.68 ～ 7.72(m, 1H), 7.55(dd, *J*=8.5、1.9 Hz, 1H), 7.44 ～ 7.48(m, 2H), 7.20(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 3.83(s, 3H), 2.36(s, 3H)；LC-MS(*m*/*z*): 361.60[M+H]$^+$。

中间体4g～4h

4-[(4-苄基-7-氯-1,1-二氧基-3-氧基-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]苯甲酸甲酯(4g)

在室温条件下，将中间体4e(0.57 g，1.5 mmol)、碳酸钾(0.45 g，3.26 mmol)和乙腈(10 mL)加至100 mL反应瓶中，升至70 ℃，搅拌下缓慢加入溴甲基苯(0.28 g, 1.65 mmol)，70 ℃搅拌反应2 h，TLC(展开剂同化合物4a)跟踪反应。反应物冷却至室温后，减压浓缩得白色固体性状粗品，用水(20 mL×2)洗涤，于45 ℃减压干燥后，在乙酸乙酯中重结晶，得类白色固体(0.47 g，67%)，即中间体4g。^{1}H NMR(600 MHz，DMSO-d_6)δ: 8.07(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.93 ～ 7.96(m, 2H), 7.80(dd, *J*=9.0、2.5 Hz, 1H), 7.49 ～ 7.53(m, 2H), 7.47(d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.31(dd, *J*=8.2、6.9 Hz, 2H), 7.24(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.18 ～ 7.22(m, 2H), 5.39(s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.84(s, 3H)；LC-MS(*m*/*z*): 470.90[M+H]$^+$。

4-甲基[7-氯-4-(环丙基甲基)-1,1-二氧基-3-氧基-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基]苯甲酸甲酯(4h)

同上操作，制备得类白色固体，即中间体4h(0.35 g，54 %)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.05(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.87 ～ 7.93(m, 3H), 7.80(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.45(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 4.06(d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 1.10 ～ 1.17(m, 1H), 0.43 ～ 0.48(m, 2H), 0.30 ～ 0.35(m, 2H)；LC-MS(*m*/*z*): 434.90[M+H]$^+$。

化合物Ⅰa～Ⅰf和Ⅱa～Ⅱh

4-[(1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅰa)

将盐酸羟胺(10 g, 0.144 mol)和甲醇(71 mL)加至250 mL单口瓶中，冰水浴下，滴加30%甲醇钠的甲醇溶液(29 mL，0.158 mol)，搅拌1 h后，得羟胺的甲醇碱性溶液。备用。

冰水浴条件下，将化合物3a(0.693 g，2 mmol)和上述羟胺的甲醇碱性溶液(13.9 mL，20 mmol)加至100 mL反应瓶中，用恒压滴液漏斗缓慢滴加甲醇钠甲醇溶液(2 mL，10 mmol)，控制滴加速度以维持反应体系的冰水浴温度，搅拌反应6 h，TLC(展开剂同化合物4a)跟踪反应。反应完成后，用2 mol/L盐酸调节反应液至pH 5～6，有白色固体析出，抽滤，滤饼用甲醇(1 mL)进行打浆，抽滤得滤饼，于45 ℃减压干燥，得白色固体(0.47 g，67%)，即化合物Ⅰa。mp: 219.6～219.8 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.25(s, 1H), 11.25(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.74 ～ 7.83(m, 3H), 7.58(dd, *J*=15.6, 7.6 Hz, 3H), 7.34(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.24(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.40(s,2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 164.20, 154.10, 138.55, 135.71, 133.56, 133.28, 128.74, 127.54, 125.28, 123.78, 121.99, 118.06, 69.19；LC-MS(*m*/*z*): 348.50[M+H]$^+$。

4-[(1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱa)

同上操作，以4a为原料制备白色固体(0.42 g,

61%)，即化合物Ⅱa。mp>250 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.80(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.62 ～ 7.75(m, 3H), 7.38(p, *J*=6.8、5.6 Hz, 2H), 7.24(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.98(s, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 160.58, 150.49, 135.18, 128.34, 127.96, 126.51, 123.27, 122.53, 122.48, 122.43, 121.77, 118.48, 43.51；LC-MS(*m*/*z*): 348.50[M+H]$^+$。

4-[(7-氟-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅰb)

同上操作，以3b为原料制备得白色固体(0.34 g，46%)，即化合物Ⅰb。mp 216.2～217.0 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.14 ～ 11.34(m, 1H), 9.06(s, 1H), 7.75 ～ 7.82(m, 2H), 7.64(dd, *J*=7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.47 ～ 7.59(m, 3H), 7.29(dd, *J*=9.1、4.5 Hz, 1H), 5.40(s, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 164.24, 158.58, 154.37, 138.53, 133.28, 132.61, 128.74, 127.54, 122.72, 121.56, 120.72, 109.83, 69.31；LC-MS(*m*/*z*): 366.50[M+H]$^+$。

4-[(7-氟-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱb)

同上操作，以4b为原料制备白色固体(0.50 g，69%)，即化合物Ⅱb。mp 170.6～172.1 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.57(s, 1H), 7.71(dd, *J*=11.7, 8.4 Hz, 3H), 7.54(td, *J*=8.8、3.0 Hz, 1H), 7.37(dd, *J*=13.5、7.9 Hz, 2H), 7.26(dd, *J*=9.1、4.4 Hz, 1H), 4.98(s, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 164.19, 156.86, 150.56, 140.27, 134.57, 132.58, 127.99, 127.33, 123.01, 122.77, 121.54, 108.81, 43.53；LC-MS(*m*/*z*): 366.60[M+H]$^+$。

4-[(7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅰc)

同上操作，以3c为原料制备类白色固体(0.57 g，75%)，即化合物Ⅰc。mp 211.9～212.7 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.26(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.76 ～ 7.82(m, 2H), 7.55(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.16 ～ 7.25(m, 3H), 5.38(s, 2H), 3.81(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 164.21, 156.44, 154.20, 138.79, 133.20, 129.86, 128.67, 127.52, 122.61, 121.71, 120.02, 105.63, 68.98, 56.31；LC-MS(*m*/*z*): 378.60[M+H]$^+$。

4-[(7-甲氧基-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱc)

同上操作，以4c为原料制备白色固体(0.54 g，72%)，即化合物Ⅱc。mp 204.1～208.8 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.25(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.70(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.39(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=2.8 Hz, 2H), 7.25(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 3.84(s, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 164.38, 155.51, 149.98, 140.12, 132.57, 128.40, 128.01, 127.49, 123.31, 122.98, 119.59, 105.03, 56.51, 43.65；LC-MS(*m*/*z*): 377.90[M+H]$^+$。

4-[(7-溴-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅰd)

同样操作，以3d为原料制备白色固体(0.59 g，69%)，即化合物Ⅰd。mp 222.6～223.3 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.52 (d, *J*=192.4 Hz, 1H), 11.27(s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.94(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.78 ～ 7.84(m, 3H), 7.58(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.43(s, 2H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 164.24, 153.83, 138.20, 136.58, 134.50, 133.39, 128.86, 127.56, 125.96, 123.33, 120.23, 116.40, 69.63；LC-MS(*m*/*z*): 427.80[M+H]$^+$。

4-[(7-溴-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱd)

同样操作，以4d为原料制备类白色固体(0.53 g，62%)，即化合物Ⅱd。mp 197.6～202.2 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.44(s, 1H), 11.27(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.93(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.83(dd, *J*=8.8、2.2 Hz, 1H), 7.80(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.57(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.42(s, 2H)；^{13}C NMR

(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.47, 150.86, 137.95, 136.57, 135.88, 131.24, 129.67, 128.96, 127.83, 124.69, 120.19, 115.48, 44.35；LC-MS (*m*/*z*): 425.70[M+H]$^+$。

4-[(7-氯-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅰe)

同样操作，以3e为原料制备白色固体(0.53 g，70%)，即化合物Ⅰe。mp 216.2～217.1 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.44 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.83～7.78 (m, 2H), 7.72 (dd, *J*=8.8、2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 164.27, 151.34, 138.76, 136.83, 135.09, 132.73, 129.93, 128.48, 127.84, 125.45, 123.75, 122.98, 59.83；LC-MS (*m*/*z*): 381.90[M+H]$^+$。

4-[(7-氯-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱe)

同上操作，以4e为原料制备类白色固体(0.44 g，58%)，即化合物Ⅱe。mp 164.1～166.2 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.8、2.5 Hz, 1H), 7.68～7.71 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 164.25, 150.16, 139.98, 135.27, 135.10, 132.61, 128.04, 127.44, 127.14, 123.65, 121.90, 120.49, 43.86；LC-MS (*m*/*z*): 381.80[M+H]$^+$。

4-[(7-甲基-1,1-二氧化-3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-4-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅰf)

同上操作，以3f为原料制备白色固体(0.39 g，54%)，即化合物Ⅰf。mp 214.5～217.8 ℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.26 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.77～7.81 (m, 2H), 7.55～7.60 (m, 3H), 7.45 (dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 165.09, 149.87, 138.73, 137.96, 134.31, 132.89, 131.66, 128.78, 127.24, 126.37, 124.52, 120.87, 53.65, 21.79；LC-MS (*m*/*z*): 362.70[M+H]$^+$。

4-[(7-甲基-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱf)

同上操作，以4f为原料制备白色固体(0.42 g，58%)，即化合物Ⅱf。mp 164.1～167.7 ℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.65～7.71 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.69 (s, 2H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 164.02, 150.59, 135.90, 134.44, 132.75, 131.86, 129.63, 127.88, 127.19, 122.34, 121.76, 118.62, 43.34, 20.52；LC-MS (*m*/*z*): 362.40[M+H]$^+$。

4-[(4-苄基-7-氯-1,1-二氧基-3-氧基-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基)甲基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱg)

同上操作，以4g为原料制备白色固体(0.63 g，67%)，即化合物Ⅱg。mp 135.8～137.8 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=6.0 Hz, 4H), 7.24 (d, *J*=7.5 Hz, 3H), 6.71 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.76, 163.96, 144.43, 139.22, 133.53, 129.51, 129.43, 128.97, 128.87, 127.66, 127.44, 127.39, 123.59, 118.74, 114.66, 114.53, 46.61, 46.30；LC-MS (*m*/*z*): 445.90[M+H]$^+$。

4-甲基-[7-氯-4-(环丙基甲基)-1,1-二氧基-3-氧基-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-2-基]-*N*-羟基苯甲酰胺(Ⅱh)

同上操作，以4h为原料制备白色或者类白色固体(0.49 g，56%)，即化合物Ⅱh。mp 164.4～166.4 ℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.9、2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.74 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.17 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.00 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 0.46～0.51 (m, 2H), 0.24 (t, *J*=5.0 Hz, 2H)；

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.61, 151.36, 144.87, 140.73, 133.72, 132.84, 128.78, 127.55, 126.84, 122.96, 118.35, 114.30, 47.73, 46.17, 10.73, 3.87；LC-MS (*m/z*): 410.00 [M+H]$^+$。

参考文献：

[1] ZHANG W X, HUANG J, TIAN X Y, *et al*. A review of progress in *o*-aminobenzamide-based HDAC inhibitors with dual targeting capabilities for cancer therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, **259**: 115673.

[2] KOIJAM A S, SINGH K D, NAMEIRAKPAM B S, *et al*. Drug addiction and treatment: an epigenetic perspective [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, **170**: 115951.

[3] MINISINI M, MASCARO M, BRANCOLINI C. HDAC-driven mechanisms in anticancer resistance: epigenetics and beyond [J]. *Cancer Drug Resist*, 2024, **7**: 46.

[4] THEODOROPOULOU M A, MANTZOURANI C, KOKOTOS G. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors as a novel therapeutic option against fibrotic and inflammatory diseases [J]. *Biomolecules*, 2024, **14**(12): 1605.

[5] ZHANG W, GE L, ZHANG Y, *et al*. Targeted intervention of tumor microenvironment with HDAC inhibitors and their combination therapy strategies [J]. *Eur J Med Res*, 2025, **30**(1): 69.

[6] BANIK D, MOUFARRIJ S, VILLAGRA A. Immunoepigenetics combination therapies: an overview of the role of HDACs in cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(9): 2241.

[7] NING Z Q, LI Z B, NEWMAN M J, *et al*. Chidamide (CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, **69**(4): 901-909.

[8] CHIFOTIDES H T, BOSE P, VERSTOVSEK S. Givinostat: an emerging treatment for polycythemia vera [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, **29**(6): 525-536.

[9] ZHANG Q Q, ZHANG W J, CHANG S. HDAC6 inhibition: a significant potential regulator and therapeutic option to translate into clinical practice in renal transplantation [J]. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1168848.

[10] TRAN C, HAMZE A. Recent advancements in the development of HDAC/tubulin dual-targeting inhibitors [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2025, **18**(3): 341.

[11] LIN D, LAI W, ZHENG N, *et al*. Novel mechanistic study of HDAC6 regulation of rheumatoid arthritis via CMA: exploring potential therapeutic targets [J]. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1383663.

[12] WANG X X, WAN R Z, LIU Z P. Recent advances in the discovery of potent and selective HDAC6 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **143**: 1406-1418.

[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.

[14] CORTESI M, BRAVACCINI S, RAVAIOLI S, *et al*. HDAC6 as a prognostic factor and druggable target in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancers* (Basel), 2024, **16**(22): 3752.

[15] JO H, SHIM K, JEOUNG D. Targeting HDAC6 to overcome autophagy-promoted anti-cancer drug resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(17): 9592.

[16] HUANG Z, LI L, CHENG B, *et al*. Small molecules targeting HDAC6 for cancer treatment: current progress and novel strategies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, **178**: 117218.

[17] PHAM K Y, KHANAL S, BOHARA G, *et al*. HDAC6 inhibitor-loaded brain-targeted nanocarrier-mediated neuroprotection in methamphetamine-driven Parkinson's disease [J]. *Redox Biol*, 2025, **79**: 103457.

[18] 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.

[19] BRESSI J C, BROWN J W, GANGLOFF A R, *et al*. Preparation of benzo[1,2,4]thiadiazines as histone deacetylase inhibitors for treating inflammation, cancer, and other diseases: WO, 2006122319 [P]. 2006-11-16.

[20] 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.