

# 选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展

张立园, 万勃亨, 朱 雍, 唐伟方\*

中国药科大学理学院, 江苏 南京  
Email: 2554553894@qq.com, \*tangwf126@126.com

收稿日期: 2020年11月30日; 录用日期: 2020年12月23日; 发布日期: 2021年1月4日

## 摘 要

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)参与组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基乙酰化和去乙酰化动态平衡过程的调节, 它的异常表达与癌症、神经性疾病、炎症、代谢异常等一系列疾病相关。HDAC具有多种亚型, 且组织分布及生理功能均有差异, 开发亚型选择性HDAC抑制剂可降低其毒副作用, 并成为近年来的研究热点, 目前已报道多种类型的选择性HDAC抑制剂。本文综述了现阶段选择性HDAC抑制剂的研究进展和潜在适应症。

## 关键词

组蛋白去乙酰化酶, 选择性抑制剂, 潜在适应症

# Progress in the Research of Selective *Histone deacetylase* Inhibitors

Liyuan Zhang, Boheng Wan, Yong Zhu, Weifang Tang\*

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu  
Email: 2554553894@qq.com, \*tangwf126@126.com

Received: Nov. 30<sup>th</sup>, 2020; accepted: Dec. 23<sup>rd</sup>, 2020; published: Jan. 4<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

*Histone deacetylases* (HDACs) play a crucial role in regulating the balance of acetylation and deacetylation of lysine residues of histones and non-histone proteins, whose overexpression is closely associated with a great variety of cancers, neurological diseases, inflammatory diseases, metabolic disorders and so on. HDAC has lots of subtypes, and the tissue distribution and physiological func-

\*通讯作者。

tions are different, the development of subtype selective HDAC inhibitors can reduce its toxic and side effects, and has become a research hotspot in recent years. Several HDAC inhibitors have been reported so far. This review summarizes the current research progress and potential indications of selective HDAC inhibitors.

## Keywords

*Histone deacetylase, Selective Inhibitors, Potential Indications*

Copyright © 2021 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

乙酰化过程是一种常见的组蛋白翻译后修饰, 主要由组蛋白乙酰基转移酶(*Histone acetyltransferases*, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(*Histone deacetylases*, HDACs)共同调控。HDACs 普遍存在于细菌、真菌和动物中, 它的功能是去除组蛋白和非组蛋白乙酰化赖氨酸残基的 N-乙酰基基团, 阻止 DNA 转录, 使得基因沉默。HDACs 的高表达与癌症、神经退行性疾病、炎症、代谢异常等一些疾病相关[1]。因此, HDACs 已经成为治疗这些疾病的潜在药用靶标, 尤其是癌症方面。

## 2. 组蛋白去乙酰化酶

目前在哺乳动物中发现有 18 种亚型的 HDACs, 根据它们与酵母 HDAC 序列的同源性, 可将其分为四类: I 类包括 HDAC (1、2、3 和 8), 普遍存在于细胞核中; II 类包括 IIa (HDAC4、5、7 和 9)和 IIb (HDAC6 和 10), IIa 类主要存在于细胞质中, 根据它们的磷酸化状态在细胞核质中穿梭往返, IIb 类 HDAC6 主要存在于细胞质中, HDAC10 在细胞核质中都存在; IV 类包括 HDAC11, 在细胞核质都存在; III类也叫做 sirtuins, 是 NAD<sup>+</sup>依赖的 HDAC [2]。而 I、II 和 IV 类是 Zn<sup>2+</sup>依赖的 HDAC。

HDAC1 在胃癌、前列腺癌、卵巢癌中异常表达, HDAC3 在卵巢癌和结肠癌中异常表达, HDAC2 在结肠癌中异常表达[1]。除此之外, HDAC8 在 T 细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤及德朗日综合征(Cornelia de Lange Syndrome, CdLS)中高表达[3] [4]。与 I 类 HDACs 不同, II 类 HDACs (HDAC4、5、7 和 9)与部分信号转导通路有关[5]。此外, HDAC6 能催化非组蛋白底物, 如  $\alpha$ -微管蛋白, 皮质肌动蛋白和 HSP90, 在和癌症相关的细胞增殖、迁移、侵袭和有丝分裂方面发挥着重要的作用[6]。HDAC11 作为 IV 类 HDAC 的唯一成员, 与由致癌激酶 JAK2 驱动的骨髓增殖性肿瘤(MPN)细胞的增殖和生存相关[7]。

## 3. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

四种 HDAC 抑制剂(HDACi), 即伏立诺他(vorinostat, SAHA)、贝利司他(belinostat, PDX101)、帕比司他(panobinostat, LBH589)和罗米地辛(romidepsin, FK228)已经被美国 FDA 批准分别用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL), 复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL), 多发性骨髓瘤(MM), 而西达本胺(chidamide, CS055)也已经被中国 NMPA 批准, 用于治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤[2], 另外还有多个 HDACi 处于临床试验阶段。多数 HDACi 的结构包含三个药效团: 帽子结构(Cap 区), 与 HDAC 活性位点入口边缘处的氨基酸残基作用; 锌离子结合基团(ZBG), 与位于活性位点口袋底部的催化锌离子螯合; 以及连接 Cap 区和 ZBG 区的连接部分(Linker 区), 作用于活性位点的疏水性通道[8] [9] [10] (图 1, 以伏立诺他为例)。

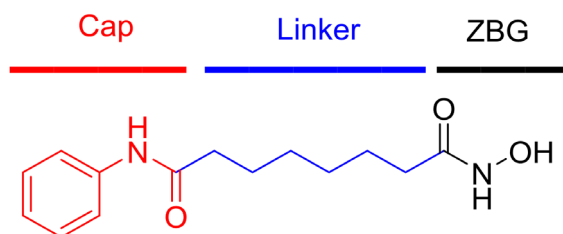


Figure 1. Structure of HDACi  
图 1. HDACi 的结构

根据 HDACi 的化学结构,可将其主要分为四类:异羟肟酸类(如伏立诺他)、苯甲酰胺类(如西达本胺)、环肽类(如罗米地辛)、和脂肪酸类(如 2-丙基戊酸)。除此之外,近几年出现的酰肼类、异亚硝基类、邻苯二酚类、磺胺类等 ZBG 基团作为潜在的药效团值得科学家们进一步探索[2]。广谱 HDACi 普遍存在一些副作用,如恶心、呕吐、疲劳和心脏毒性等,限制了它们的应用。选择性 HDACi 的出现不但成为研究 HDAC 亚型功能的一种化学工具,而且也提供一种相对于广谱 HDACi 更加安全有效的化疗方法。本文将选择性 HDACi 的研究进展和潜在适应症进行综述。

## 4. 选择性 HDACi

### 4.1. I 类选择性 HDACi

#### 4.1.1. 苯甲酰胺类

Entinostat(MS-275) (1, 图 2)是一个有效的 I 类选择性 HDACi,它可以抑制 HDAC1,3 和 8,  $IC_{50}$  分别是 0.368  $\mu$ M, 0.501  $\mu$ M 和 63.4 Mm [11] [12], 目前 Entinostat 作为表观遗传学疗法,用来治疗多种癌症如乳腺癌和非小细胞肺癌。

Mocetinostat (MGCD0103) (2, 图 2)是一个新型的选择性 HDAC(I/IV)抑制剂,可以抑制 HDAC1,2,3 和 11。Mocetinostat 在体外对人类肿瘤细胞表现出有效和广谱的抗增殖活性[13]。目前, Mocetinostat 正用于急性粒细胞白血病、膀胱癌、非小细胞肺癌等疾病的研究,已进入 II 期临床试验。

Tacedinaline (CI994) (3, 图 2)是一个有效的抗肿瘤的选择性 I 类 HDACi [14]。CI994 对宫颈癌 HeLa 细胞中高表达的 HDAC1 和 3 具有选择性抑制作用[15]。目前 CI994 正用于治疗非小细胞肺癌、胰腺癌的研究,已进入 II 期临床试验。

4-SC202 (4, 图 2)是一个有效的选择性 I 类 HDACi,选择性抑制 HDAC1,2 和 3。在宫颈癌 HeLa 和结肠癌 RKO 细胞系体外实验中,4-SC202 可以呈剂量依赖性的方式上调组蛋白 H3 乙酰化水平[16]。4SC-202 用于胃肠癌的治疗,已经进入临床试验。

RG2833 (5, 图 2)是一个可以透过血脑屏障的 HDACi,对 HDAC1 和 3 的  $IC_{50}$  分别是 60 nM 和 50 nM。在神经元细胞中, RG2833 增加了 Friedreich Ataxia(FXN)mRNA 和蛋白质的表达,并伴随着基因表观遗传状态的变化。在病人血液 PBMC 细胞中, RG2833 抑制 HDAC 作用并加强组蛋白 H3K9 的乙酰化[17]。

BG45 (6, 图 2)是一个选择性 HDAC3 抑制剂,对 HDAC1、2 和 6 抑制活性明显降低。BG45 单独或与硼替佐米联用可以抑制大鼠异种移植人多发性骨髓瘤(MM)的增长[18]。研究发现 BG45 抑制 HDAC 活性时,可以下调 HO-1 的水平,可用于 HO-1 高表达的 MM 治疗;它可以使 MM 细胞阻滞在 G0/G1 期,抑制细胞的增殖,并通过增加促凋亡 Bcl-2 蛋白家族的表达,激活 PARP;同时也发现 BG45 介导 HO-1 的表达,并干扰 JAK2/STAT3 信号传导途径诱导 MM 细胞凋亡[19]。

RGFP966 (7, 图 2)是  $IC_{50}$  为 80 nM 的选择性 HDAC3 抑制剂[20],对其他亚型在浓度高达 15  $\mu$ M 时也没有抑制作用。研究发现 RGFP966 作为选择性 HDAC3 抑制剂在体内能够预防缺血性脑损伤;它能抑

体外培养的小神经胶质细胞 AIM2 炎性小体活性,可能与调节 STAT1 的磷酸化和乙酰化水平有关;在实验小鼠中风模型中, RGFP966 能减少炎性小体的表达[21]。

对 CI-994 进行结构优化,得到一个选择性 HDAC3 抑制剂 BRD3308 (8, 图 2),对 HDAC1-3 的  $IC_{50}$  分别是 1.08, 1.15 和 0.064 nM。BRD3308 抑制炎症性细胞因子(如糖脂毒性应激)诱导的胰岛  $\beta$  细胞的凋亡,增加功能性胰岛素的释放。相对于 HDAC1、2 抑制剂对人巨核细胞分化的毒性, BRD3308 对巨核细胞的分化无影响,因此,选择性抑制 HDAC3 可能会成为一种保护胰岛  $\beta$  细胞的有效方式,使之避免糖尿病中的炎症性细胞因子和营养过剩带来的害处[22]。

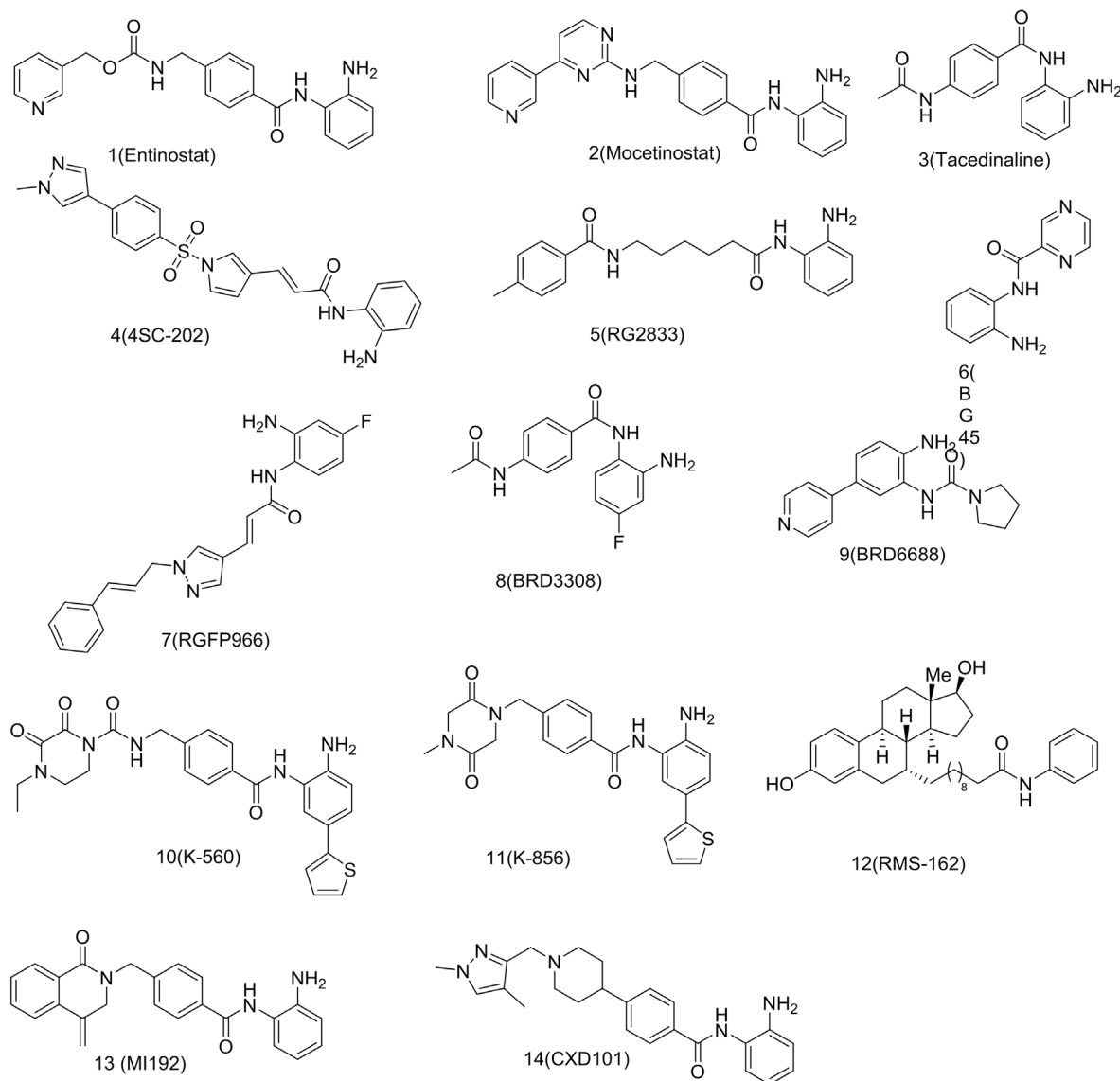


Figure 2. Benzamide HDACi  
图 2. 苯甲酰胺类 HDACi

BRD6688 (9, 图 2)是一个选择性 HDAC1-3 抑制剂,  $IC_{50}$  分别是 21 nM, 100 nM 和 11.48  $\mu$ M。研究发现在 CK-p25 的小鼠神经性疾病模型中, BRD6688 可以增加小鼠神经元细胞和海马体 CA1 神经元细胞组蛋白 H4K12 和 H3K9 的乙酰化水平[23]。

5-噻吩基取代的 2-氨基苯甲酰胺类选择性 HDAC1、2 抑制剂 K-560 (**10**, 图 2)对神经有保护作用,之后合成了一系列 K-560 相关的化合物。这些化合物显示出有效的 HDAC1,2 抑制活性,并且对 HDAC1 表现出 10~26 倍的选择性较 HDAC2。其中化合物 K-856 (**11**, 图 2)和先导物 K-560 都有潜在神经保护活性,且活性高于罗米地辛,与 MS-275 相似。构效关系(SAR)表明,将 2,3 或 2,5-二酮哌嗪单环引入到 5-芳基-2-氨基苯甲酰胺类化合物骨架中有潜在的神经保护作用[24]。

研究发现抗雌激素药物和 HDACi 联用对乳腺癌有抗增殖作用, Mendoza 等[25]将抗雌激素药物 ICI-164,384 的药效团引入到 HDACi 苯甲酰胺结构中,得到的化合物 RMS-162 (**12**, 图 2)有着潜在的 HDAC3 抑制活性( $IC_{50}$  为 3.18  $\mu$ M),同时抗雌激素活性良好(Luciferase  $IC_{50}$  = 0.72  $\mu$ M, BRET  $IC_{50}$  = 0.2  $\mu$ M)。除此之外, RMS-162 还有较好的乳腺癌细胞 MCF-7 抑制活性,  $IC_{50}$  为 1.9  $\mu$ M。

MI192 (**13**, 图 2)对 HDAC2 和 3 的  $IC_{50}$  分别为 30 和 16nM。经过 NCI60 个肿瘤细胞株的普筛,发现 MI192 对一些白血病细胞株有较好的抑制活性(如 HL-60, CCRF-CEM, MOLT-4, RPMI-8226 和 K562),同时, MI192 可以诱导一些白血病细胞(HL-60, U937 和 Kasumi-1)的分化和凋亡。与 MS-275 相比, MI-192 表现出高于其 2-3 倍的白血病细胞抗增殖活性[26]。

CXD101 (**14**, 图 2)是一个新型选择性 I 类 HDACi,对 HDAC1-3 的  $IC_{50}$  为 63 nM, 570 nM 和 550 nM。该药对结肠癌、肺癌、非霍奇金淋巴瘤和骨髓瘤细胞的  $IC_{50}$  值为 0.2~15  $\mu$ M。当给药剂量为 50 mg/kg 时, CXD101 可以抑制小鼠体内异种移植肺癌(A549 细胞)和结肠癌(HT29)肿瘤模型的增长,同时伴随着组蛋白乙酰化水平的上调以及 HDAC 活性的降低[27]。

#### 4.1.2. 环肽类

Largazole (**15**, 图 3)是一个大环缩酚肽类天然产物,对 HDAC1 表现出较好的活性和选择性。它对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和人骨肉瘤细胞 U2OS 表现出纳摩尔级抗增殖活性,  $GI_{50}$  分别是 7.7 和 55 nM,对正常细胞无影响。Largazole 是一个前药,经水解得到游离的硫醇基与锌离子螯合,具有较高的 I 类 HDAC 抑制活性[28]。

Romidepsin (FK228) (**16**, 图 3),是不含环氧酮的双环四肽类化合物,是用十五元的大环二硫环桥接的十六元缩酚酞。从紫色杆菌中第一次分离和发现了 Romidepsin,它是一个有效和选择性的 I 类 HDACi,对 HDAC1、2、4 和 6 的  $IC_{50}$  分别是 36, 47, 510 和 14000 nM。Romidepsin 的 SAR 显示它的脱氢丁酸侧链对 HDAC 的抑制活性不是必要的,而大环的限制构象对活性是必要的[29]。

Spiruchostatin A 和 B,是从假单胞菌中提取分离而得到的。目前在临床上用于癌症的治疗。Spiruchostatin A (**17**, 图 3)是选择性 I 类 HDACi,抑制乳腺癌细胞的增长,  $IC_{50}$  约在 10nM 左右; Spiruchostatin B (**18**, 图 3)作为 HDACi 用于白血病的治疗; Spiruchostatin C (**19**, 图 3),从伯克霍尔德菌分离出,对 HDAC1 和 HDAC8 展现出较好的抑制作用。

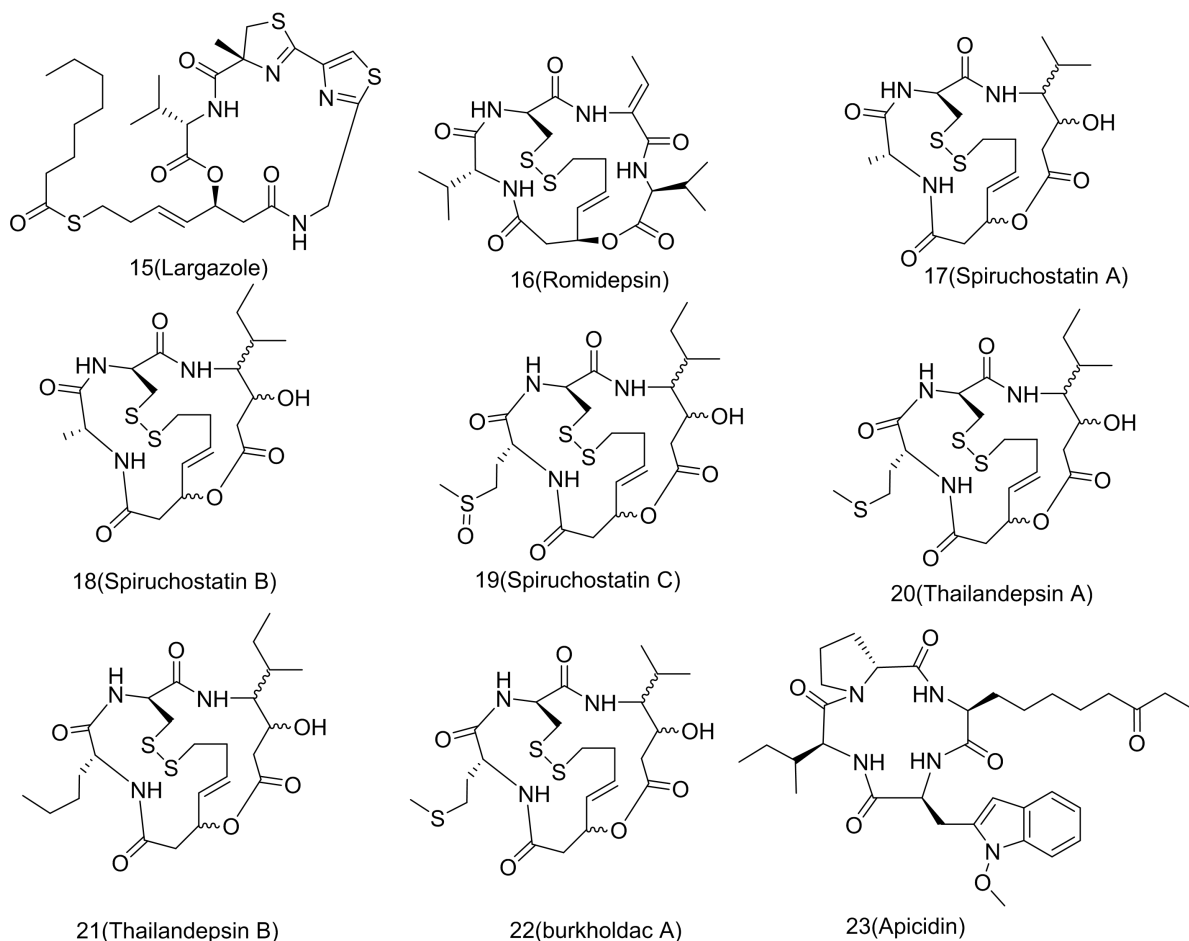
Thailandepsins 和 burkholdacs (**20~22**, 图 3)是细菌的产物,从伯克霍尔德氏菌 E264 发酵培养液中分离出,对 I 类 HDAC 表现出潜在的抑制活性。

1996 年 Sandra 等[17]发现一种天然产物 Apicidin (**23**, 图 3)具有广谱的抗寄生虫活性,研究表明,是由于对 HDAC 的抑制而发挥作用。后续研究发现, Apicidin 及其类似物可以作为金黄色葡萄球菌 agr 抑制剂,通过群体感应抑制作用和增加中性粒细胞(PMNs)的应答对抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),加强宿主细胞的防御作用[30]。

#### 4.1.3. 异羟肟酸类

Quisinostat (JNJ-26481585) [31] (**24**, 图 4)是一个异羟肟酸类 I 类 HDAC 抑制剂, HDAC1-3 的  $IC_{50}$  分别是 0.11, 0.33 和 4.8 nM。它可以通过抑制 HDAC1 进而诱导 p21<sup>waf1/cip1</sup> 的表达,诱导肿瘤组织中组蛋

白 H3 乙酰化以及体外人结肠癌细胞的凋亡。目前, Quisinostat 处在 II 期临床试验中, 用于输卵管癌、卵巢癌的治疗。



**Figure 3.** Cyclic peptide HDACi  
**图 3.** 环肽类 HDACi

Su 等[32]通过高通量筛选, 从 16320 个化合物中发现了 Scriptaid (**25**, 图 4), 对 I 类 HDAC 具有潜在的抑制活性。研究发现 Scriptaid 可以增加神经胶质瘤细胞组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化水平, 依赖于 Ras 的高表达诱导胶质瘤细胞的凋亡, 而 Ras 的促凋亡作用是通过 JNK 通路的激活, 实验显示用 Scriptaid 治疗后胶质瘤细胞的 p38MAPK 和 JNK 活性有所提高。同时 Scriptaid 参与肿瘤细胞周期和肿瘤损伤应答修复蛋白的调节也是依赖于 JNK 的活性。JNK 是调节端粒酶活性的关键蛋白, 但是 Scriptaid 抑制胶质瘤端粒酶的活性不是依赖于 JNK 的活性。因此, 无论 JNK 抑制剂是否存在, 用 Scriptaid 治疗后, 细胞端粒酶活性的减少没有受到影响。因此, Scriptaid 有望成为治疗多形性成胶质细胞瘤的药物[33]。

Droxinostat (NS41080) (**26**, 图 4)是一个 I/II 类 HDACi, 对 HDAC3, HDAC6 和 8 的  $IC_{50}$  分别是 2.47, 1.46  $\mu\text{M}$  和 16.9  $\mu\text{M}$  [34]。c-FLIP 是一个抗凋亡蛋白, 它可以拮抗半胱天冬酶-8 介导的凋亡。用 Droxinostat 给药, 前列腺癌细胞 22Rv1 和 LNCaP 中的 c-FLIP 表达减少, 细胞凋亡增加, 并且能够影响比卡鲁胺对 AR 表达的胰腺癌细胞的敏感性, 使得用比卡鲁胺治疗胰腺癌 22Rv1 和 LNCaP 细胞时加强或保持凋亡的最高水平[35]。

PCI-34051 (**27**, 图 4)是一个选择性 HDAC8 抑制剂,  $K_i$  值为 10 nM, 较对 HDAC1-3, 6, 和 10 的选择性高 200 倍。PCI-34051 能够诱导特殊细胞的半胱天冬酶介导的凋亡, 如源自 T 细胞淋巴瘤和白血病的细胞系。对于正常的细胞如外周血单核细胞 PBMCs 或纤维母细胞, PCI-34051 不会影响细胞组蛋白或微管蛋白的乙酰化水平, 也不会抑制和诱导正常细胞的增殖和凋亡。PCI-34051 较广谱 HDACi 毒性有所降低, 有望成为治疗 T 细胞衍生的肿瘤药物[36]。

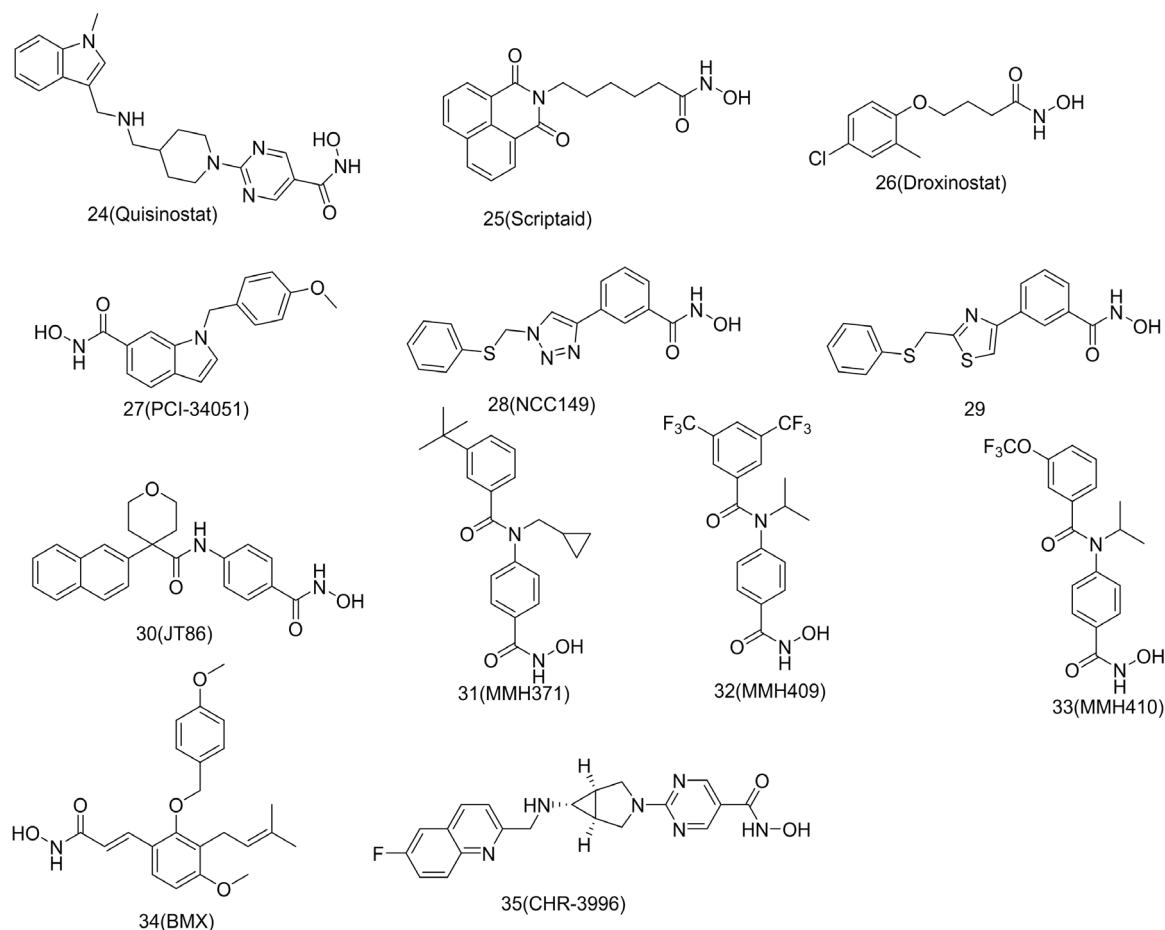


Figure 4. Hydroxamic acid HDACi

图 4. 异羟肟酸类 HDACi

Suzuki 等[37]用点击化学方法从 151 个三氮唑库中发现了选择性 HDAC8 抑制剂 NCC149 (**28**, 图 4), HDAC8 的  $IC_{50}$  为 0.07  $\mu$ M。之后对 NCC149 进行结构优化, 合成一系列杂环类化合物, 都表现出 HDAC8 抑制活性, 其中化合物 **29** (图 4) ( $IC_{50}$  为 0.15  $\mu$ M) 剂量依赖性诱导 HDAC8 底物黏连蛋白乙酰化, 而其它 HDAC 底物如组蛋白 H3K9 或微管蛋白乙酰化没有明显提高, 显示化合物 **29** 是高选择性的 HDAC8 抑制剂。而且化合物 **29** 抑制 T 细胞淋巴瘤活性高于 NCC149。

AR-42 为口服有效的 HDACi, 在临床试验中用于多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤的治疗。Tng 等[38]发现了 AR-42 的类似物, 包含通过季碳原子连接的环烷基, 对人的 I 类 HDAC 活性提高 40 倍, 并且对五种人的癌细胞的细胞活性提高 25 倍(如化合物 JT86 (**30**, 图 4), 对 HDAC1 的  $IC_{50}$  为 0.7nM)。JT86 促进黑色素瘤细胞 MM96L 组蛋白 H4 的乙酰化水平的积累, 活性比 AR-42 的 R 构型高 9 倍。JT86 及 AR-42 的类似物可能会比 AR-42 更具有应用前景, 并且在 AR-42 治疗的疾病(如癌症、寄生虫感染及炎症)方面

也发挥作用。

经过合理的药物设计, 构象限制等方法, 研究发现苯甲酰苯胺类折叠化合物可以选择性的与 HDAC8 的催化通道结合。其中化合物 MMH371 (**31**, 图 4), MMH409 (**32**, 图 4), 和 MMH410 (**33**, 图 4)对 HDAC8 表现出较高的活性和选择性( $IC_{50}$  分别为 66, 23 和 66 nM), 并且对 HDAC8 的抑制活性较其它 HDAC 高于 410 倍。将苯甲酰苯胺类化合物与人的 HDAC8 进行对接的试验和计算进行分析发现, 该类化合物采用能量较低的 L 型构象, 有利于实现对 HDAC8 的选择性[39]。

NBM-T-L-BMX-OS01 (BMX) (**34**, 图 4)来源于蛇床子素(一种中药成分)的半合成, 是有效的选择性 HDAC8 抑制剂。该药可以透过血脑屏障且没有神经毒性, BMX 给药的大鼠较 SAHA 在水迷宫训练实验中表现出记忆获取能力以及在探针试验中获得更好的记忆恢复能力, 并且观察到在被动单向规避试验中表现出不错的记忆保持能力[40]。

CHR-3996 (**35**, 图 4)是一个选择性 I 类 HDACi,  $IC_{50}$  为 8 nM, 对 HDAC1 的选择性较 HDAC6 高 700 倍。当静脉注射给药 1 mg 和口服 10 mg 时, 该药在种属狗和大鼠中的生物利用度可达到 40%和 27%。在实体瘤和血液瘤的抗增殖实验中, CHR-3996 抑制活性范围在 31~750 nM 之间, 活性高于 SAHA5-20 倍[41]。

## 4.2. II 类选择性 HDACi

### 4.2.1. IIa 类选择性 HDACi

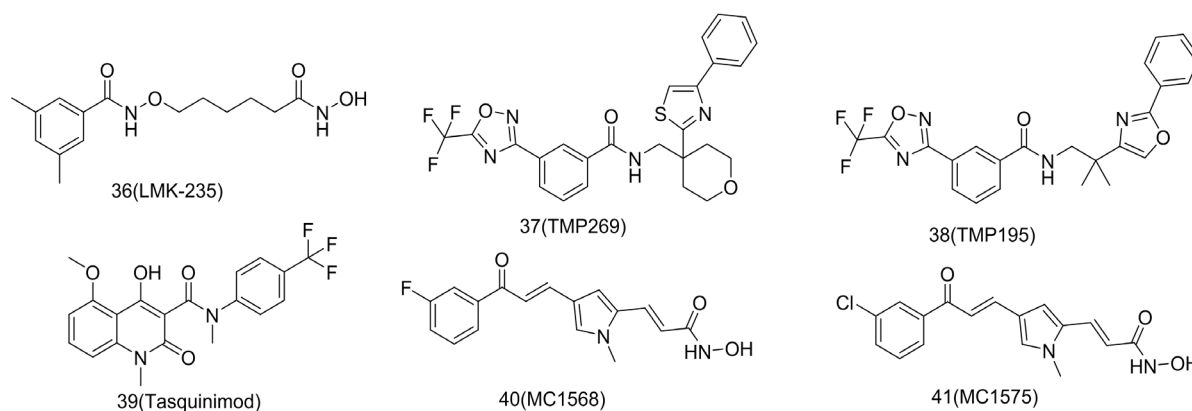
LMK-235 (**36**, 图 5)是选择性 II 类(HDAC4 和 5)HDACi, 以烷氧基酰胺基作为 linker 的异羟肟酸类 HDACi。疏水性二甲基苯基作为 Cap 区, 增加了 LMK-235 对 II 类 HDAC 的选择性。Marek 等[42]合成和评估了该药的 HDAC 抑制活性和对顺铂敏感及耐受的癌细胞生物活性。LMK-235 对 HDAC4 和 5 的  $IC_{50}$  分别为 11.9, 4.22 nM。LMK-235 与 SAHA 相比对细胞水平的 pan-HDAC 测试, 表现出相似的抑制活性, 而对人类癌症细胞系 A2780, Cal27, Kyse510 和 MDA-MB231 细胞毒性有所提高。LMK-235 与顺铂联合用药, 比伏立诺他和顺铂联用效果要好。

TMP269 和 195 (**37** 和 **38**, 图 5)是 II 类选择性非异羟肟酸类 HDACi, 它们的 ZBG 被三氟甲基噁二唑基(TFMO)取代。而且, TFMO 这个基团作为非金属离子螯合基团, 通过弱静电与催化锌离子作用。TFMO 系列化合物较异羟肟酸类化合物脱靶效应有所降低。凝集素(PHA)激发的人外周血单核细胞(PBMC)的基因表达谱研究间接证明了这类化合物的高选择性。在这些细胞中, SAHA 调节 4556 个基因的表达, 而 TMP195 仅仅调节 76 个基因。这个发现与在纤维母细胞中观察到的一致, HDAC4 也调节 76 个基因。为进一步研究 TFMO 系列化合物的转录组学特征, Lobera 等纯化了来源于凝集素(PHA)激发的人外周血单核细胞(PBMC)中的 T 细胞(CD3+), B 细胞(CD19+)和单核细胞(CD14+), 并用 TMP195 分别给药。T 细胞和 B 细胞对 TMP195 敏感性较低(17 和 36 个基因被分别调节), 相反该药对单核细胞的作用是显著的(587 个基因)。该化合物干扰单核细胞到巨噬细胞 M-CSF(巨噬细胞群刺激因子)诱导的分化。这些发现证明选择性 IIa 类 HDACi 可以作为治疗免疫性疾病的候选药物[43]。

Tasquinimod (**39**, 图 5)是抗血管生成的选择性 HDAC4 抑制剂。研究显示该药可降低血管密度, 但机制尚不明确。在携带人前列腺癌细胞异种移植的小鼠模型中, 发现 Tasquinimod 可以加强多西他赛的抗血管生成作用以及抗雄激素作用。Tasquinimod 目前在 I/II 期临床实验中用于癌症的治疗[44]。

MC1568 和 MC1575 (**40** 和 **41**, 图 5)是 II 类选择性 HDACi, 特异性抑制 HDAC4 和 6 [43] [45]。它们是 I 类 HDACi APHAs 的衍生物, 表现出对 IIa 类 HDAC 较优的抑制活性, 该选择性体现在对 linker 区的修饰。相比于经典的 I 类 HDACi, 这类化合物的细胞毒性作用降低。此外, MC1568 和 MC1575 对黑色素瘤细胞和 ER+的乳腺癌细胞表现出抑制作用。该类化合物通过诱导 Cdk 抑制剂 p21/Cip1/Waf1 使癌症细胞停滞在细胞周期的 G1 期, 从而发挥出抗增殖作用。





**Figure 5.** Selective HDACi of Class IIa

**图 5.** IIa 类选择性 HDACi

#### 4.2.2. IIb 类选择性 HDACi

Tubacin (**42**, 图 6) 是第一个发现的选择性 HDAC6 抑制剂, 其  $IC_{50}$  是 HDAC1 的 350 倍[46]。Tubacin 能诱导  $\alpha$ -微管蛋白( $\alpha$ -tubulin)乙酰化。该药与 SAHA 有着同样的 ZBG 区和 linker 区, 而较复杂的 Cap 区使其对 HDAC6 的选择性起关键作用。但是由于较高的脂溶性和较复杂的合成路线使得 Tubacin 主要成为研究的工具药物使用[47]。

Tubastatin A (**43**, 图 6) 是一个有效的选择性 HDAC6 抑制剂,  $IC_{50}$  值为 15 nM。该药除了比 HDAC8 的选择性高于 57 倍, 对其它亚型的 HDAC 选择性都高于 1000 倍。在皮质神经元细胞测试中, 发现 Tubastatin A 能提高  $\alpha$ -微管蛋白乙酰化水平, 而不影响组蛋白乙酰化水平, 这符合高选择 HDAC6 抑制剂的作用机制特点。在对抗皮质神经元细胞中谷胱甘肽消耗诱导的氧化应激反应的影响, Tubastatin A 发挥出剂量依赖性的保护作用。Tubastatin A 在测试的浓度条件下单独给药不表现出神经毒性, 预示 Tubastatin A 及其类似物对神经退行性疾病的潜在应用[48]。

Ricolinostat (ACY-1215) (**44**, 图 6) 作为选择性 HDAC6 抑制剂, 其  $IC_{50}$  值为 5nM, 它对 HDAC6 的抑制活性比 HDAC1-3 高于 10 倍。Ricolinostat 目前作为单一疗法或与其它靶标活性成分联合用药, 在临床 I/II 期用于复发及难治性多发性骨髓瘤和淋巴瘤的治疗。

Citarinostat (ACY-241) (**45**, 图 6) 是一个可口服的选择性的 HDAC6 抑制剂, 目前在临床 I 期用于多发性骨髓瘤的治疗。与 Ricolinostat 相似, Citarinostat 较非选择性 HDACi 降低了毒副作用, 同时又表现出一定的抗癌活性。

ACY-738 和 ACY-775 (**46** 和 **47**, 图 6), 对 HDAC6 的抑制活性可达到较低的纳摩尔级水平, 并且抑制活性较 I 类 HDAC 高 60-1500 倍。此外, 它们可以明显提高脑内  $\alpha$ -微管蛋白乙酰化水平和刺激小鼠在新的陌生环境的试探性行为。虽然不能诱导组蛋白的乙酰化, 但是, ACY-738 和 ACY-775 与其它 HDAC 抑制剂如 SAHA 和 MS-275 一样, 在小鼠尾巴悬挂测试和社交挫败案例中表现出抗抑郁活性。这些发现都预示着 HDAC6 在中枢神经系统(CNS)的潜在应用, 以及可以作为抗抑郁药物研究的新靶标[49]。

CAY10603 (**48**, 图 6) 是一个强效的 HDAC6 抑制剂,  $IC_{50}$  值为 2pM, 对 HDAC6 的抑制活性较其它亚型高 200 倍。在对胰腺癌细胞抗增殖活性中, CAY10603 对 Mia Paca-2 和 Panc04.03 细胞系的  $IC_{50}$  值都为 100 nM, 对 HupT3 细胞的  $IC_{50}$  值为 300nM。CAY10603 对正常细胞 HMEC 和 HPDE6c7 的抑制活性小于 1  $\mu$ M [50]。

HPOB (**49**, 图 6) 是一个选择性 HDAC6 抑制剂,  $IC_{50}$  为 56nM, 较其它亚型的 HDAC 抑制活性高于

30 倍。HPOB 抑制正常和转化细胞的生长，而不诱导细胞的死亡。同时 HPOB 加强 DNA 损伤抗癌药物对转化而非正常细胞的功效。而且 HPOB 不会抑制 HDAC6 的泛素结合活性[51]。

Nexturastat A (50, 图 6)选择性抑制 HDAC6,  $IC_{50}$  为 5nM, 对 HDAC6 的抑制活性较 HDAC1 高 600 倍。与 LBH589 相比, Nexturastat A 诱导小鼠黑色素瘤 B16 细胞死亡的活性低于该药 100 倍。SAR 显示在化合物脲基的氮原子上引入取代基, 使得化合物成为具有分支的 linker 区, 提高了对 HDAC6 的活性和选择性[52]。

TCS HDAC620b (51, 图 6)是一个有效的选择性 HDAC6 抑制剂, 在结肠癌细胞 HCT-116 中, TCS HDAC620b 明显提高  $\alpha$ -微管蛋白乙酰化水平, 并呈剂量依赖性, 同时不明显影响组蛋白 H4 乙酰化水平, 显示该药对 HDAC6 具有选择性抑制作用。将 TCS HDAC620b (5  $\mu$ M)和紫杉醇(0.03  $\mu$ M)联用对 HCT-116 细胞的生长抑制率大约 50% [46]。

WT161 (52, 图 6)是一个口服有活性的选择性 HDAC6 抑制剂,  $IC_{50}$  值为 0.4nM。该药与蛋白酶体抑制剂硼替佐米联用可引起明显的多泛素化蛋白和细胞压力的积聚, 之后伴随着半胱天冬酶的激活和凋亡。这两种药物联用, 在对硼替佐米耐受的细胞中是有效的, 而且在骨髓基质细胞中, 联用可以调节多发性骨髓瘤细胞药物产生的耐药性[53]。

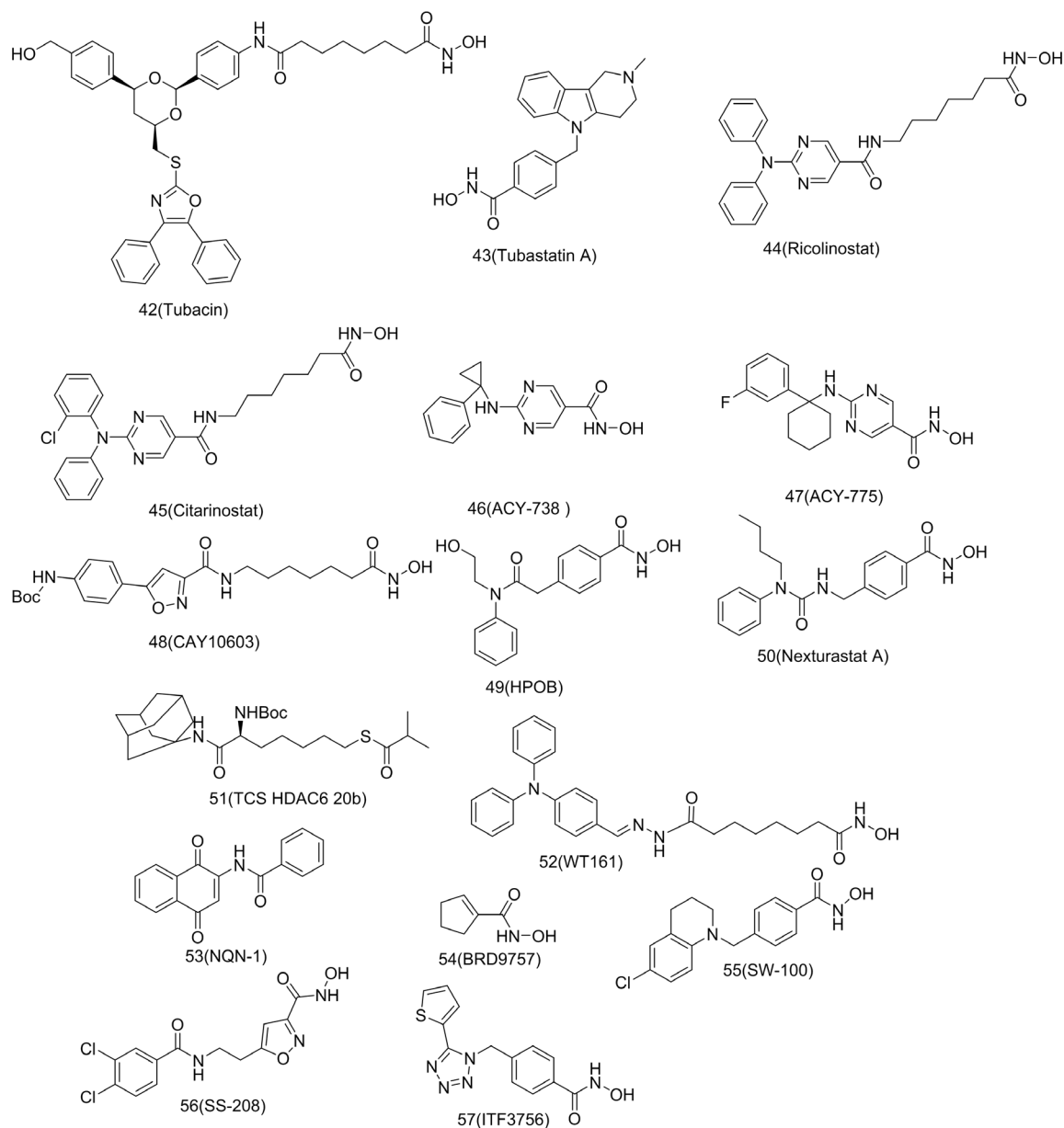
NQN-1 (53, 图 6)是一种消炎药, 可选择性抑制 HDAC6,  $IC_{50}$  值为 5.54  $\mu$ M, 对其它亚型的 HDAC 没有抑制作用。NQN-1 选择性的提高微管蛋白乙酰化水平, 而不提高组蛋白 H3 和 H4 的水平, 但是该药与 tubastatin A 和 tubacin 类似, 可以降低组蛋白 H4 的水平。除此之外, NQN-1 可以选择性杀死白血病细胞而不影响正常外周血液单核细胞[54]。

在一系列无 Cap 区的新型选择性 HDAC6 抑制剂中, 发现化合物 BRD9757 (54, 图 6)的  $IC_{50}$  值为 30 nM。BRD9757 可以提高细胞中微管蛋白乙酰化水平, 而不影响组蛋白乙酰化水平, 体现了该药对 HDAC6 的选择性作用。之后作者发现异羟肟酸的  $\alpha$  位碳原子  $sp^2$  杂化可以提高活性, 而体积较小的无 Cap 区的环烯基基团可以提高对 HDAC6 的选择性[55]。

Kozikowski 等[56]报道了四氢喹啉类选择性 HDAC6 抑制剂 SW-100 (55, 图 6), 该药表现出较好的大脑渗透性, 对 HDAC6 表现出较低的纳摩尔级抑制活性( $IC_{50} = 2.3$  nM), 选择性较其它亚型高 1000 倍。SW-100 可以上调微管蛋白的乙酰化水平而不影响组蛋白的乙酰化, 并且可以选择性恢复脆性 X 综合征 (FXS)  $Fmr1^{-/-}$  小鼠模型海马体受损的  $\alpha$ -微管蛋白的乙酰化水平。SW-100 可以改善  $Fmr1^{-/-}$  小鼠的一些记忆和学习损伤, 为罕见病的治疗提供了一种基于 HDAC6 靶点的治疗方法。

SS-208 (56, 图 6)为异噁唑-3-异羟肟酸类选择性 HDAC6 抑制剂, SS-208 与 DrHDAC6 的晶体复合物表明, 与活性位点  $Zn^{2+}$  双齿螯合不同于以往与 HDAC6 晶体复合物单齿螯合的苯基异羟肟酸类抑制剂。虽然该药体外对小鼠 SM1 黑色素瘤细胞的活性较低, 但是 SS-208 可以显著降低小鼠同源黑色素瘤模型中肿瘤的生长。并且发现 SS-208 的抗肿瘤活性主要是由免疫相关的抗肿瘤活性介导, 通过增加肿瘤微环境 CD8+ 和 NK+ T 细胞的浸润, 以及提高巨噬细胞 M1 与 M2 的比值来发挥抗肿瘤活性[57]。

Barbara 等[58]设计并合成了五元杂环类选择性 HDAC6 抑制剂, 其中化合物 ITF3756 (57, 图 6)对 HDAC6 表现出较高的活性和选择性(HDAC6  $IC_{50} = 17$  nM)。该药可明显提高  $\alpha$ -tubulin 的乙酰化水平而不影响组蛋白 H3, 并且在体外表现低毒性, 在体内 ITF3756 的最大耐受剂量(MTD)高于 50 mg/kg, 体现了 ITF3756 的体内低毒性。ITF3756 在小鼠体内代谢稳定、口服可利用, 表现出可接受的药代动力学性质。而且这类化合物在体外可调控调节性 T 细胞的功能, 为自身免疫疾病的治疗或器官移植提供了一种有效的方法。



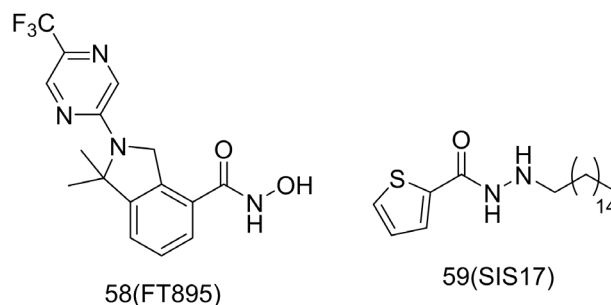
**Figure 6.** Selective HDACi of Class IIb

**图 6.** IIb 类选择性 HDACi

### 4.3. IV 类选择性 HDACi

N-羟基-2-芳基异吲哚啉-4-羧酰胺类化合物为有效和选择性的 HDAC11 抑制剂,这类抑制剂的发现、合成以及构效关系研究已被报道。FT895 (**58**, 图 7)为此类化合物的类似物,对 HDAC11 ( $IC_{50} = 3 \text{ nM}$ )的抑制活性较其它 HDAC 亚型高 1000 倍。FT895 表现出较好的 PK 性质, $t_{1/2}$ 为 10.2 h,生物利用度为 81%,这对 HDAC11 的生物学研究和疾病的治疗提供了一种有效的方法[59]。

Son 等[60]采用药物合理设计的方法,发现了化合物 SIS17 (**59**, 图 7),活性虽然比 FT895 低,但是对 HDAC11 的选择性较高。在细胞水平上该药可抑制 HDAC11 的底物丝氨酸羟甲基转移酶 2(SHMT2)肉豆蔻酰化而不抑制其它 HDAC。



**Figure 7.** Selective HDACi of Class IV  
**图 7.** IV 类选择性 HDACi

## 5. 结语

数十年来,对表观遗传学的研究和关注越来越多。HDAC 作为表观遗传学过程中重要的靶标之一,在癌症等疾病方面扮演着不可或缺的角色。随着 5 个 HDAC 抑制剂的上市,以及多个泛 HDACis 和选择性 HDACi 进入临床的使用,HDACs 显然已作为新型抗癌药物的重要靶标。然而泛 HDACi 普遍存在着一些副作用,所以,寻找亚型选择性的 HDACi 已成为近五年来的热点话题。相信随着科学家们的不断努力,会有越来越多的高效、低毒 HDACi 应用于癌症及其它疾病的治疗。

## 参考文献

- [1] Zhao, C., Dong, H., Xu, Q., *et al.* (2020) Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors in Cancer: A Patent Review (2017-Present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **30**, 263-274. <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1725470>
- [2] Sultana, F., Manasa, K.L., Shaik, S.P., *et al.* (2019) Zinc Dependent Histone Deacetylase Inhibitors in Cancer Therapeutics: Recent Update. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 7212-7280. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180530094120>
- [3] Zhang, H., Shang, Y.P., Chen, H.Y., *et al.* (2017) Histone Deacetylase Function as Novel Potential Therapeutic Targets for Cancer. *Hepatology Research*, **47**, 149-159. <https://doi.org/10.1111/hepr.12757>
- [4] Zhao, C., Zang, J., Ding, Q., *et al.* (2018) Discovery of Meta-Sulfamoyl N-Hydroxybenzamides as HDAC8 Selective Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **150**, 282-291. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.002>
- [5] Parra, M. (2015) Class IIa HDACs—New Insights into Their Functions in Physiology and Pathology. *The FEBS Journal*, **282**, 1736-1744. <https://doi.org/10.1111/febs.13061>
- [6] Li, T., Zhang, C., Hassan, S., *et al.* (2018) Histone Deacetylase 6 in Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, 111. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0654-9>
- [7] Yue, L., Sharma, V., Horvat, N.P., *et al.* (2020) HDAC11 Deficiency Disrupts Oncogene-Induced Hematopoiesis in Myeloproliferative Neoplasms. *Blood*, **135**, 191-207. <https://doi.org/10.1182/blood.2019895326>
- [8] Thomas, A.M., David, J.W. and Sandro, B. (2003) Histone Deacetylase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 5097-5116. <https://doi.org/10.1021/jm0303094>
- [9] Marson, C.M. (2009) Histone Deacetylase Inhibitors: Design, Structure-Activity Relationships and Therapeutic Implications for Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **9**, 661-692. <https://doi.org/10.2174/187152009788679976>
- [10] Luan, Y., Li, J., Bernatchez, J.A., *et al.* (2019) Kinase and Histone Deacetylase Hybrid Inhibitors for Cancer Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 3171-3183. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00189>
- [11] Hess-Stumpp, H. (2005) Histone Deacetylase Inhibitors and Cancer: From Cell Biology to the Clinic. *European Journal of Cell Biology*, **84**, 109-121. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2004.12.010>
- [12] Trapani, D., Esposito, A., Criscitiello, C., *et al.* (2017) Entinostat for the Treatment of Breast Cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26**, 965-971. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1353077>
- [13] Fournel, M., Bonfils, C., Hou, Y., *et al.* (2008) MGCD0103, a Novel Isozyme-Selective Histone Deacetylase Inhibitor, Has Broad Spectrum Antitumor Activity *in Vitro* and *in Vivo*. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 759-768. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2026>

- [14] Graziano, M.J., Spoon, T.A., Cockrell, E.A., *et al.* (2001) Induction of Apoptosis in Rat Peripheral Blood Lymphocytes by the Anticancer Drug CI-994 (Acetylindoline). *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **1**, 52-61. <https://doi.org/10.1155/S1110724301000146>
- [15] Beckers, T., Burkhardt, C., Wieland, H., *et al.* (2007) Distinct Pharmacological Properties of Second Generation HDAC Inhibitors with the Benzamide or Hydroxamate Head Group. *International Journal of Cancer*, **121**, 1138-1148. <https://doi.org/10.1002/ijc.22751>
- [16] Henning, S.W. (2010) 178 Preclinical Characterization of 4SC-202, a Novel Isozyme Specific HDAC Inhibitor. *European Journal of Cancer—Supplement*, **8**, 61. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(10\)71883-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(10)71883-8)
- [17] Peng, X., Liao, G., Sun, P., *et al.* (2019) An Overview of HDAC Inhibitors and Their Synthetic Routes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **19**, 1005-1040. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190227221507>
- [18] Ralph, M. (2015) Inhibitors of Histone Deacetylase. PCT International Application, 2015069693, May 14.
- [19] Tang, S., Cheng, B., Zhe, N., *et al.* (2018) Histone Deacetylase Inhibitor BG45-Mediated HO-1 Expression Induces Apoptosis of Multiple Myeloma Cells by the JAK2/STAT3 Pathway. *Anticancer Drugs*, **29**, 61-74. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000568>
- [20] Malvaez, M., McQuown, S.C., Rogge, G.A., *et al.* (2013) HDAC3-Selective Inhibitor Enhances Extinction of Cocaine-Seeking Behavior in a Persistent Manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 2647-2652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1213364110>
- [21] Zhang, M.J., Zhao, Q.C., Xia, M.X., *et al.* (2020) The HDAC3 Inhibitor RGFP966 Ameliorated Ischemic Brain Damage by Downregulating the AIM2 Inflammasome. *The FASEB Journal*, **34**, 648-662. <https://doi.org/10.1096/fj.201900394RRR>
- [22] Wagner, F.F., Lundh, M., Kaya, T., *et al.* (2016) An Isochemogenic Set of Inhibitors to Define the Therapeutic Potential of Histone Deacetylases in  $\beta$ -Cell Protection. *ACS Chemical Biology*, **11**, 363-374. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00640>
- [23] Wagner, F.F., Zhang, Y.L., Fass, D.M., *et al.* (2015) Kinetically Selective Inhibitors of Histone Deacetylase 2 (HDAC2) as Cognition Enhancers. *Chemical Science*, **6**, 804-815. <https://doi.org/10.1039/C4SC02130D>
- [24] Hirata, Y., Sasaki, T., Kanki, H., *et al.* (2018) New 5-Aryl-Substituted 2-Aminobenzamide-Type HDAC Inhibitors with a Diketopiperazine Group and Their Ameliorating Effects on Ischemia-Induced Neuronal Cell Death. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1400. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19664-9>
- [25] Mendoza-Sanchez, R., Cotnoir-White, D., Kulpa, J., *et al.* (2015) Design, Synthesis and Evaluation of Antiestrogen and Histone Deacetylase Inhibitor Molecular Hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **23**, 7597-7606. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.005>
- [26] Boissinot, M., Inman, M., Hempshall, A., *et al.* (2012) Induction of Differentiation and Apoptosis in Leukaemic Cell Lines by the Novel Benzamide Family Histone Deacetylase 2 and 3 Inhibitor MI-192. *Leukemia Research*, **36**, 1304-1310. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.07.002>
- [27] Eyre, T.A., Collins, G.P., Gupta, A., *et al.* (2019) A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CXD101 in Patients with Advanced Cancer. *Cancer*, **125**, 99-108. <https://doi.org/10.1002/cncr.31791>
- [28] Poli, G., Di Fabio, R., Ferrante, L., *et al.* (2017) Largazole Analogues as Histone Deacetylase Inhibitors and Anticancer Agents: An Overview of Structure-Activity Relationships. *ChemMedChem*, **12**, 1917-1926. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700563>
- [29] Ma, N., Luo, Y., Wang, Y., *et al.* (2016) Selective Histone Deacetylase Inhibitors with Anticancer Activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **16**, 415-426. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150813145629>
- [30] Parlet, C.P., Kavanaugh, J.S., Crosby, H.A., *et al.* (2019) Apicidin Attenuates MRSA Virulence through Quorum-Sensing Inhibition and Enhanced Host Defense. *Cell Reports*, **27**, 187-198.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.018>
- [31] Arts, J., King, P., Mariën, A., *et al.* (2009) JNJ-26481585, a Novel “Second-Generation” Oral Histone Deacetylase Inhibitor, Shows Broad-Spectrum Preclinical Antitumoral Activity. *Clinical Cancer Research*, **15**, 6841-6851. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0547>
- [32] Su, G.H., Sohn, T.A., Ryu, B., *et al.* (2000) A Novel Histone Deacetylase Inhibitor Identified by High-Throughput Transcriptional Screening of a Compound Library. *Cancer Research*, **60**, 3137-3142.
- [33] Sharma, V., Koul, N., Joseph, C., *et al.* (2010) HDAC Inhibitor, Scriptaid, Induces Glioma Cell Apoptosis through JNK Activation and Inhibits Telomerase Activity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **14**, 2151-2161. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00844.x>
- [34] Wood, T.E., Dalili, S., Simpson, C.D., *et al.* (2010) Selective Inhibition of Histone Deacetylases Sensitizes Malignant Cells to Death Receptor Ligands. *Molecular Cancer Therapeutics*, **9**, 246-256. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0495>

- [35] McCourt, C., Maxwell, P., Mazzucchelli, R., *et al.* (2012) Elevation of c-FLIP in Castrate-Resistant Prostate Cancer Antagonizes Therapeutic Response to Androgen Receptor-Targeted Therapy. *Clinical Cancer Research*, **18**, 3822-3833. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3277>
- [36] Balasubramanian, S., Ramos, J., Luo, W., *et al.* (2008) A Novel Histone Deacetylase 8 (HDAC8)-Specific Inhibitor PCI-34051 Induces Apoptosis in T-Cell Lymphomas. *Leukemia*, **22**, 1026-1034. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.9>
- [37] Suzuki, T., Muto, N., Bando, M., *et al.* (2014) Design, Synthesis, and Biological Activity of NCC149 Derivatives as Histone Deacetylase 8-Selective Inhibitors. *ChemMedChem*, **9**, 657-664. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300414>
- [38] Tng, J., Lim, J., Wu, K.C., *et al.* (2020) Achiral Derivatives of Hydroxamate AR-42 Potently Inhibit Class I HDAC Enzymes and Cancer Cell Proliferation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 5956-5971. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00230>
- [39] Hassan, M.M., Israelian, J., Nawar, N., *et al.* (2020) Characterization of Conformationally Constrained Benzanilide Scaffolds for Potent and Selective HDAC8 Targeting. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 8634-8648. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01025>
- [40] Yang, Y.C., Chen, C.N., Wu, C.I., *et al.* (2013) NBM-T-L-BMX-OS01, Semisynthesized from Osthole, Is a Novel Inhibitor of Histone Deacetylase and Enhances Learning and Memory in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 514908. <https://doi.org/10.1155/2013/514908>
- [41] Moffat, D., Patel, S., Day, F., *et al.* (2010) Discovery of 2-(6-((6-fluoroquinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-N-hydroxypyrimidine-5-carboxamide (CHR-3996), a Class I Selective Orally Active Histone Deacetylase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**, 8663-8678. <https://doi.org/10.1021/jm101177s>
- [42] Marek, L., Hamacher, A., Hansen, F.K., *et al.* (2013) Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors with a Novel Connecting Unit Linker Region Reveal a Selectivity Profile for HDAC4 and HDAC5 with Improved Activity against Chemo-resistant Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 427-436. <https://doi.org/10.1021/jm301254q>
- [43] Di Giorgio, E., Gagliostro, E. and Brancolini, C. (2015) Selective Class IIa HDAC Inhibitors: Myth or Reality. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 73-86. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1727-8>
- [44] Olsson, A., Björk, A., Vallon-Christersson, J., *et al.* (2010) Tasquinimod (ABR-215050), a Quinoline-3-Carboxamide Anti-Angiogenic Agent, Modulates the Expression of Thrombospondin-1 in Human Prostate Tumors. *Molecular Cancer*, **9**, 107. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-107>
- [45] Mai, A., Massa, S., Pezzi, R., *et al.* (2005) Class II (IIa)-Selective Histone Deacetylase Inhibitors. 1. Synthesis and Biological Evaluation of Novel (Aryloxopropenyl)pyrrolyl Hydroxyamides. *Journal of Medicinal Chemistry*, **48**, 3344-3353. <https://doi.org/10.1021/jm049002a>
- [46] Butler, K.V., Kalin, J., Brochier, C., *et al.* (2010) Rational Design and Simple Chemistry Yield a Superior, Neuroprotective HDAC6 Inhibitor, Tubastatin A. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 10842-10846. <https://doi.org/10.1021/ja102758v>
- [47] Haggarty, S.J., Koeller, K.M., Wong, J.C., *et al.* (2003) Domain-Selective Small-Molecule Inhibitor of Histone Deacetylase 6 (HDAC6)-Mediated Tubulin Deacetylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 4389-4394. <https://doi.org/10.1073/pnas.0430973100>
- [48] Tan, J., Cang, S., Ma, Y., *et al.* (2010) Novel Histone Deacetylase Inhibitors in Clinical Trials as Anti-Cancer Agents. *Journal of Hematology & Oncology*, **3**, 5. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-5>
- [49] Jochems, J., Boulden, J., Lee, B.G., *et al.* (2014) Antidepressant-Like Properties of Novel HDAC6-Selective Inhibitors with Improved Brain Bioavailability. *Neuropsychopharmacology*, **39**, 389-400. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.207>
- [50] Kozikowski, A.P., Tapadar, S., Luchini, D.N., *et al.* (2008) Use of the Nitrile Oxide Cycloaddition (NOC) Reaction for Molecular Probe Generation: A New Class of Enzyme Selective Histone Deacetylase Inhibitors (HDACIs) Showing Picomolar Activity at HDAC6. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 4370-4373. <https://doi.org/10.1021/jm8002894>
- [51] Lee, J.H., Mahendran, A., Yao, Y., *et al.* (2013) Development of a Histone Deacetylase 6 Inhibitor and Its Biological Effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 15704-15709. <https://doi.org/10.1073/pnas.1313893110>
- [52] Bergman, J.A., Woan, K., Perez-Villarroel, P., *et al.* (2012) Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors Bearing Substituted Urea Linkers Inhibit Melanoma Cell Growth. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**, 9891-9899. <https://doi.org/10.1021/jm301098c>
- [53] Hideshima, T., Qi, J., Paranal, R.M., *et al.* (2016) Discovery of Selective Small-Molecule HDAC6 Inhibitor for Overcoming Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 13162-13167. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608067113>
- [54] Inks, E.S., Josey, B.J., Jesinkey, S.R., *et al.* (2012) A Novel Class of Small Molecule Inhibitors of HDAC6. *ACS Chemical Biology*, **7**, 331-339. <https://doi.org/10.1021/cb200134p>

- 
- [55] Wagner, F.F., Olson, D.E., Gale, J.P., *et al.* (2013) Potent and Selective Inhibition of Histone Deacetylase 6 (HDAC6) Does Not Require a Surface-Binding Motif. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 1772-1776. <https://doi.org/10.1021/jm301355j>
- [56] Kozikowski, A.P., Shen, S., Pardo, M., *et al.* (2019) Brain Penetrable Histone Deacetylase 6 Inhibitor SW-100 Ameliorates Memory and Learning Impairments in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 1679-1695. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00600>
- [57] Shen, S., Hadley, M., Ustinova, K., *et al.* (2019) Discovery of a New Isoxazole-3-hydroxamate-Based Histone Deacetylase 6 Inhibitor SS-208 with Antitumor Activity in Syngeneic Melanoma Mouse Models. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 8557-8577. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00946>
- [58] Vergani, B., Sandrone, G., Marchini, M., *et al.* (2019) Novel Benzohydroxamate-Based Potent and Selective Histone Deacetylase 6 (HDAC6) Inhibitors Bearing a Pentaheterocyclic Scaffold: Design, Synthesis, and Biological Evaluation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 10711-10739. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01194>
- [59] Martin, M.W., Lee, J.Y., Lancia, D.R., *et al.* (2018) Discovery of Novel N-Hydroxy-2-Arylisindoline-4-Carboxamides as Potent and Selective Inhibitors of HDAC11. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 2143-2147. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.05.021>
- [60] Son, S.I., Cao, J., Zhu, C.L., *et al.* (2019) Activity-Guided Design of HDAC11-Specific Inhibitors. *ACS Chemical Biology*, **14**, 1393-1397. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00292>