

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物及其制备方法、以及含有该化合物的药物组合物及其应用

技术领域

本发明涉及有机化学及药物化学领域，具体涉及含喹啉基的羟肟酸类化合物及其制备方法、以及含有该化合物的药物组合物及其应用。

背景技术

蛋白质激酶是一类磷酸转移酶，其作用是将 ATP 的 γ -磷酸基转移到底物特定的氨基酸残基上，使蛋白质磷酸化，发挥其生理生化功能。蛋白激酶是一类重要的激酶，在信号转导中主要作用有两个方面：其一是通过磷酸化调节蛋白质的活性；其二是通过蛋白质的逐级磷酸化，使信号逐级放大，引起细胞反应。

蛋白激酶活性的异常不仅与肿瘤的增殖、凋亡、转移等与细胞内外的一系列信号传导通路中某个环节的异常密切相关，同时也是导致一系列其他与炎症或增殖反应有关的人类疾病，例如类风湿性关节炎、心血管和神经系统疾病、哮喘、银屑病等的主要原因。目前已知有四百多种人类疾病与蛋白激酶直接或间接相关，这使得蛋白激酶成为继 G-蛋白偶联受体之后的另一大类重要药物靶标。

蛋白激酶大家庭由 500 多个成员组成，通常可分为蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases or PTKs)及丝氨酸-苏氨酸激酶(serine-threonine kinases) 两类。按照激酶在细胞中所处的位置，又可分为受体激酶(receptor kinases)及非受体激酶，又称细胞内激酶。受体激酶一般属酪氨酸激酶，也称酪氨酸受体激酶(receptor tyrosine kinases or RTKs)，这类受体激酶由细胞膜外部分、跨膜区及细胞质内部分组成，具有催化活性的激酶部分位于细胞质内。丝氨酸-苏氨酸激酶绝大多数位于细胞内，属非受体激酶或称细胞质激酶(cytosolic kinases)。

RTKs 家族中的典型代表为生长因子受体(growth factor receptors)，至少存在 19 个亚家族，以下是几个主要的亚家族：

(a)HER 家族酪氨酸受体激酶，包括 EGFR(epithelial growth factor receptor)、HER2、HER3 及 HER4。EGFR 为治疗非小细胞肺癌的合成小分子药 Tarceva[®]、Tykerb[®]及单克隆抗体 Erbitux[®]的靶标。

(b)由胰岛素受体(insulin receptor or IR)、像胰岛素的生长因子 I 型受体(insulin-like growth factor I receptor or IGF-1R)及与胰岛素受体相关的受体(insulin receptor-related receptor or IRR)组成。其中的 IGF-1R 是公认的抗癌靶标，但由于它与 IR 太相似，尤其是细胞内的激酶部分，其氨基酸序列为 100%相同，抑制 IGF-1R 的活性，通常也会抑制 IR 的活性。有证据显示 IR

也是有效的抗癌靶标,但因为抑制 IR 有导致血糖升高的风险,IR 抑制剂用于抗癌需要找到效益与安全风险的平衡。

(c)血小板源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor or PDGFRs)家族,包括 PDGFR- α 、PDGFR- β 、CSF1R、c-KIT 及 c-fms。其中 c-KIT 也是白血病治疗药物 Gleevec[®] 的分子靶标,用于治疗胃肠间质瘤。

(d)血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors or VEGFRs)家族,包括 FLT1(Fms-like tyrosine kinase 1 或 VEGFR1)、KDR(或 VEGFR-2)及 FLT4(或 VEGFR3)。其中的成员为 Sutent[®]和 Naxavar[®]的分子靶标。

(e)成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors or FGFRs)家族,包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 及 FGFR4 及 7 个配体 FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6 及 FGF7。其中的成员作为分子靶标的药物还在临床实验阶段。

(f)MET 家族,包括 c-Met 或称人类肝细胞生长因子受体(human hepatocyte growth factor receptor or hHGFR)及 RON。其中 c-Met 在初始肿瘤的生长及转移中扮演重要的角色。其作为分子靶标的药物还处于临床实验阶段。

(g)RET 家族,RET 是 GDNF 家族成员的受体,存在 RET51、RET43 和 RET9 isoforms。其作为分子靶标的药物还处于临床实验阶段。

(h)Eph 家族是酪氨酸受体激酶中最大的家族,由 16 个受体(EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA9、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB5、EPHB6)和 9 个配体(EFNA1、EFNA2、EFNA3、EFNA4、EFNA5、EFNB1、EFNB2、EFNB3)组成。这些成员在动物的发育中起重要作用,有些成员在肿瘤中扮演角色。

AXL 是另一个重要的酪氨酸受体激酶,AXL 也叫 UFO/ARK/Tyro,其配体是维生素 K 依赖性的生长促进因子 GAS6。AXL 的首次发现是作为慢性髓细胞性白血病(CML)的转化基因。AXL 在转移性结肠癌、甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌和黑色素瘤中过度表达。抑制 AXL 的活性可起到抑制肿瘤生长、扩散和转移的目的。

非受体激酶不存在细胞膜外部分及跨膜区部分,整个激酶处于细胞浆中。现在已知至少有 24 种非受体激酶分为 11 个亚家族,它们是 Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes、Fps、Fak、Jak 及 AcK 亚家族。其中 Src 亚家族为最大,包括 Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr、AUR1、AUR2 及 Yrk 激酶。更详细的资料见 Neet, K.; Hunter, T. *Genes to Cells* 1996, 1, 147-169 及该文引用的文献。虽然有几个非受体激酶属酪氨酸激酶,但绝大多数非受体激酶属于丝氨酸-苏氨酸激酶。其中的几个成员是白血病治疗药物 Gleevec[®]及 Sprycel[®]的分子靶标。

如上所述,受体激酶及非受体激酶作为抗肿瘤靶标已经在临床上及实际应用中得到充分的证明,几个抗肿瘤药已经批准上市治疗病人。除了肿瘤治疗以外,抑制受体激酶及非受体

激酶的异常活性还可用于治疗包括但不限于以下疾病：银屑病或称牛皮癣、肝硬化、糖尿病、涉及血管新生的疾病、涉及再狭窄的疾病、眼睛疾病、与年龄有关的黄斑退化、风湿性关节炎及别的炎症、免疫系统疾病例如自免疫疾病、心血管疾病例如动脉粥样硬化、肾脏疾病等。因此继续研发这些激酶的抑制剂是非常必要的。

组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase 或 HDAC）是一类广泛存在于细菌、真菌、植物和动物中的酶，其作用是除去核心组蛋白 N-端上赖氨酸残基中氨基上的乙酰基，这一作用导致核心组蛋白 N-端带正电荷，与带负电荷的 DNA 结合增强，从而阻止转录机器与 DNA 模板的接触。组蛋白去乙酰化酶（HDACs）根据它们与真菌蛋白的同源性，划分为四类：第一类包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8，它们与真菌蛋白 RPD3 同源；第二类为 HDAC4 HDAC5、HDAC7 和 HDAC9，它们与真菌蛋白 HDA1 同源；HDAC6 和 HDAC10 包含两个催化点，归为 IIa 类型；HDAC11 属于第 IV 类，其催化中心包含与一类和二类 HDAC 共同的氨基酸残基。这 11 个 HDAC 亚型的催化点都存在锌离子，能被羟肟酸类化合物例如 SAHA（Vorinostat），trichostatin A (TSA) 等抑制。HDAC 抑制剂在精神病学和神经学上作为情绪稳定剂和抗癫痫药具有很长的历史。HDAC 抑制剂用于神经退行性疾病，比如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏症的治疗正在研究中。HDAC 抑制剂的另外一大类应用是作为抗癌药物，代表性的例子是默克公司研发的 Vorinostat，已于 2006 年被 FDA 批准用于治疗转移性皮肤 T 淋巴细胞癌。HDAC 抑制剂用于其他肿瘤，包括实体瘤和血癌的治疗正处于临床试验阶段。

发明内容

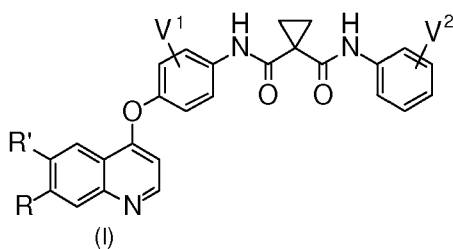
本发明的目的之一是提供一种具有蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶抑制活性的含喹啉基的羟肟酸类化合物及其制备方法。

本发明的另一个目的是提供上述含喹啉基的羟肟酸类化合物用于制备治疗因蛋白激酶异常活性和/或组蛋白去乙酰化酶异常引起的疾病的药物组合物的应用。

本发明还有一个目的是提供一种包含上述含喹啉基的羟肟酸类化合物的能够治疗因蛋白激酶异常活性和/或组蛋白去乙酰化酶异常活性所引起的疾病的药物组合物。

本发明的技术方案

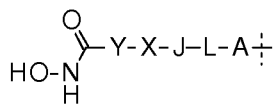
一种含喹啉基的羟肟酸类化合物，该化合物分子结构式如式（I）所示：



式中，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

R 和 R' 二者之一表示含羧基的基团 Q ，另一表示氢、甲氧基、甲氧基乙氧基或含羧基的基团 Q ，



其中，含羧基的基团 Q 表示

A 表示 O 、 NH 、 $\text{S}(=\text{O})_m$ 、 C_{1-6} 烷基或不存在 A 基团，且 A 中的氢可被 G^1 取代；

L 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 L 基团，且 L 中的氢可被 G^2 取代；

J 表示 O 、 NH 、 $\text{S}(=\text{O})_m$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 J 基团，且 J 中的氢可被 G^3 取代；

X 表示 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 X 基团，且 X 中的氢可被 G^4 取代；

Y 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 Y 基团，且 Y 中的氢可被 G^5 取代；

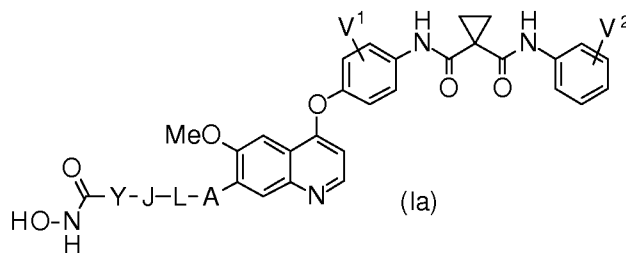
其中：

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 及 G^5 分别独立地表示 H 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基、 $\text{R}^1\text{O}-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ 、 $\text{R}^1\text{S}(=\text{O})_m-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NS}(=\text{O})_m-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^1\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{S}(=\text{O})_m\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NS}(=\text{O})_m\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{CHNO}_2)\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{N-CN})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{NR}^5)-$ 、 $\text{R}^1\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^5)\text{NR}^4-$ 或 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NS}(=\text{O})(=\text{NR}^5)-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 分别独立地表示 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{3-12} 杂脂环基；当 R^1 和 R^2 连接于同一氮原子上时，可与该氮原子一起形成一个 C_{3-12} 杂脂环，这个 C_{3-12} 杂脂环可包含 O 、 N 、 $\text{S}(=\text{O})_m$ 杂原子；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中的氢可被卤素、 CN 、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代；

$m = 0-2$ 。

一种含喹啉基的羧酸类化合物的结构如式 (I a) 所示：



式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

A 表示 O、NH 或 $\text{S}(=\text{O})_m$, 且 A 中的氢可被 G^1 取代;

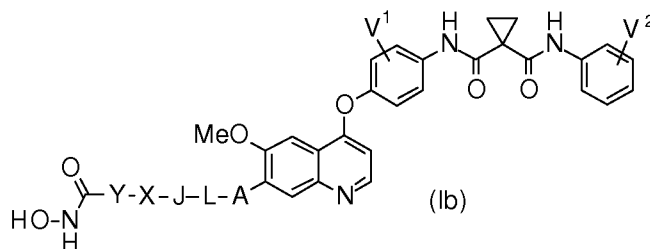
L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 L 中的氢可被 G^2 取代;

J 表示 O、NH 或 $\text{S}(=\text{O})_m$, 且 J 中的氢可被 G^3 取代;

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G^5 取代;

$m = 0-2$ 。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (I b) 所示:



式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

A 表示 O、NH 或 $\text{S}(=\text{O})_m$, 且 A 中的氢可被 G^1 取代;

L 表示 C_{1-6} 烷基, 且 L 中的氢可被 G^2 取代;

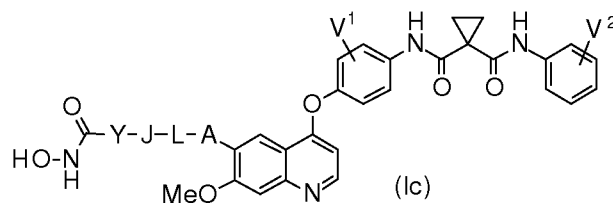
J 表示 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-12} 杂脂环基, 且 J 中的氢可被 G^3 取代;

X 表示 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 或不存在 X 基团;

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G^5 取代;

$m = 0-2$ 。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (I c) 所示:



式中所述，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

A 表示 O、NH 或 $\text{S}(=\text{O})_m$ ，且 A 中的氢可被 G^1 取代；

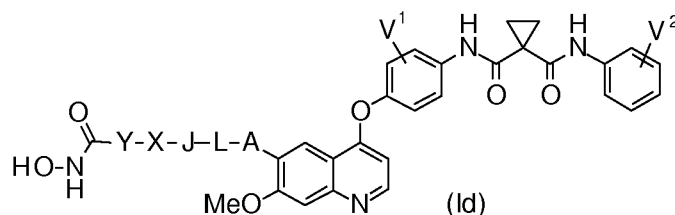
L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 L 中的氢可被 G^2 取代；

J 表示 O、NH 或 $\text{S}(=\text{O})_m$ ，且 J 中的氢可被 G^3 取代；

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 Y 中的氢可被 G^5 取代；

$m = 0-2$ 。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (Id) 所示：



式中所述，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

A 表示 O、NH 或 $\text{S}(=\text{O})_m$ ，且 A 中的氢可被 G^1 取代；

L 表示 C_{1-6} 烷基，且 L 中的氢可被 G^2 取代；

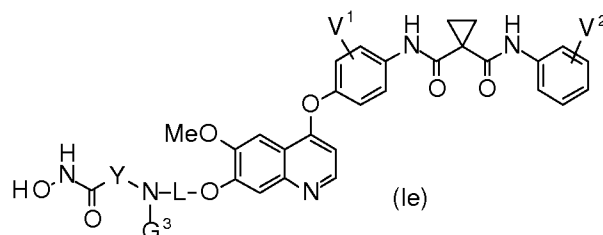
J 表示 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-12} 杂脂环基，且 J 中的氢可被 G^3 取代；

X 表示 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 或不存在 X 基团；

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 Y 中的氢可被 G^5 取代；

$m = 0-2$ 。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (Ie) 所示：



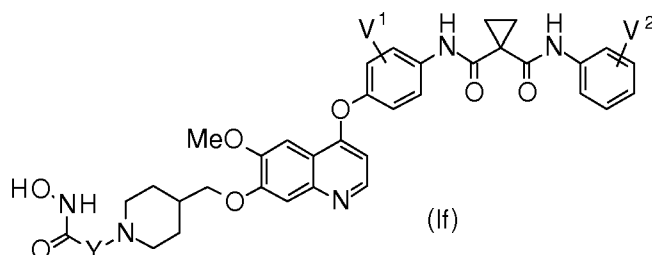
式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 L 中的氢可被 G^2 取代;

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G^5 取代。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (I f) 所示:

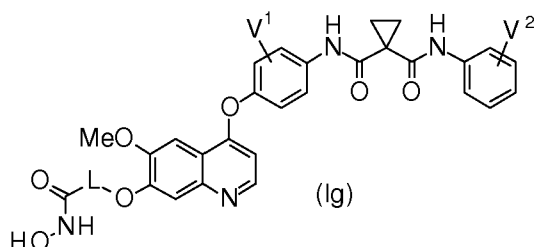


式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G^5 取代。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (I g) 所示:

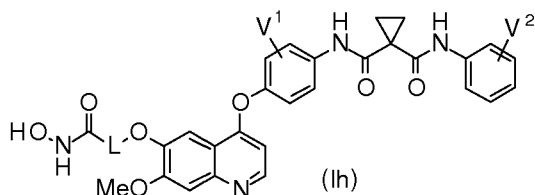


式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 L 中的氢可被 G^2 取代。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (I h) 所示:



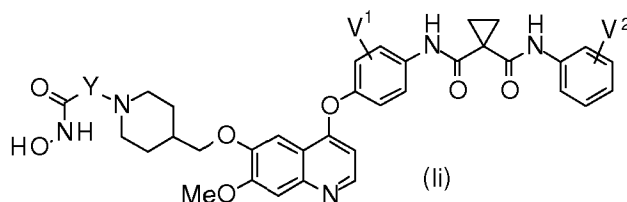
式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷

基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基；

L 表示 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，且 L 中的氢可被 G² 取代。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的结构如式 (Ii) 所示：



式中所述，

V¹ 和 V² 分别独立地表示氢、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、-NMe₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基；

Y 表示 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，且 Y 中的氢可被 G⁵ 取代。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物为下列任意一种化合物：

N1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[6-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[6-[3-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[3-[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物优选为下列任意一种化合物:

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙

烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺。

一种含喹啉基的羟肟酸类化合物更优选为下列任意化合物:

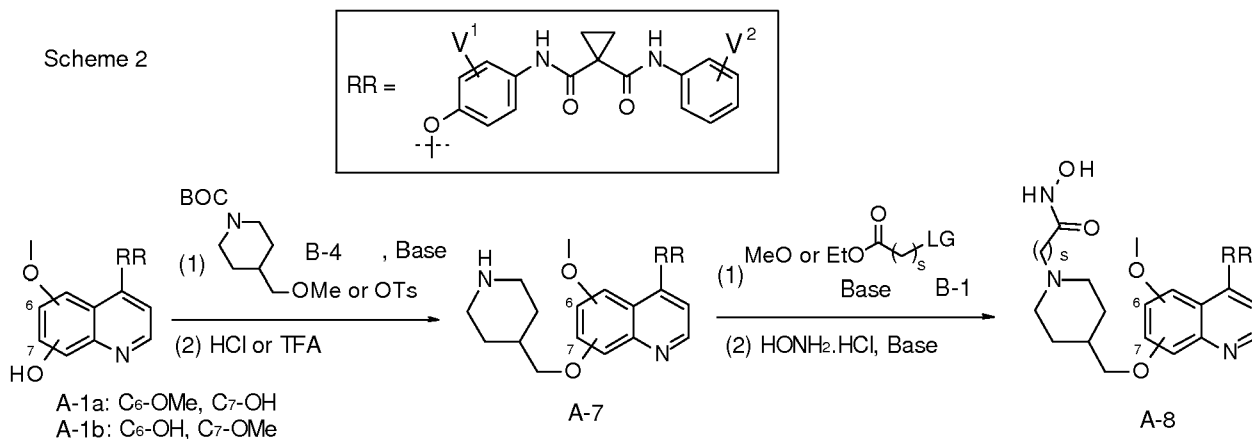
N1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

PG 表示有机化学中常见的保护基团, 为 Boc 或 CBZ。

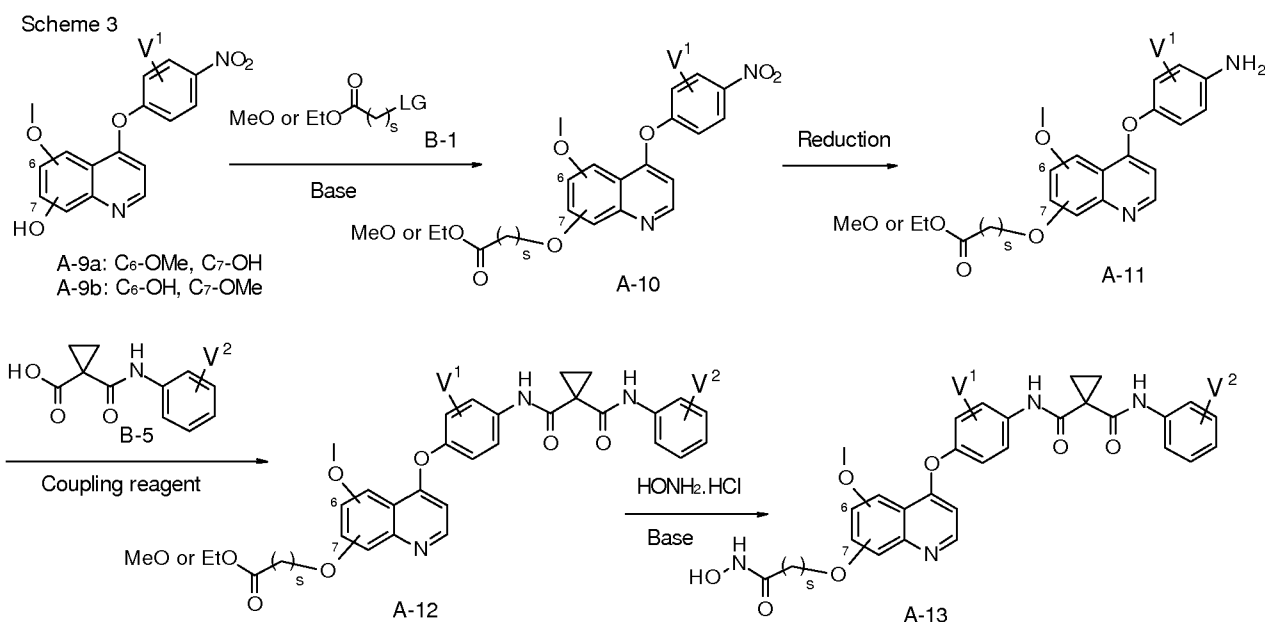
一种含喹啉基的羧酸类化合物的制备方法还可以由所示的步骤 Scheme 2 组成:



V¹ 和 V² 分别独立地表示氢、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、-NMe₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基;

s = 1-10。

一种含喹啉基的羧酸类化合物的制备方法, 还可以由所示的步骤 Scheme 3 组成:



V¹ 和 V² 分别独立地表示氢、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、-NMe₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基;

s = 1-10。

一种含喹啉基的羧酸类化合物组成的药物组合物的应用, 在于用于治疗因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶异常活性所引起的疾病。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的蛋白激酶为 ALK、AXL、BTK、CDK11、c-Met、KDR、VEGFR2、RET、PDGFR- α 、PDGFR- β 、c-KIT、Flt3、MEK1、MEK2、CSF1R、EPHA2、MKNK2、TIE2、TRKA、SRC、PLK4、RON、EGF1R、HER2、HER3、HER4、PDGFR- α 、

c-fms、FLT1、Src、Frk、Btk、CsK、Abl、Fes、Fps、Fak、AcK、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Hck、Fgr、Yrk、PDK1、TAK1、Tie-1、YSK4、TRK B、TRK C、SLK、PKN2、MST1R、MAP4K 或 DDR2。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的蛋白激酶优选为 ALK、AXL、BTK、CDK11、c-Met、KDR、VEGFR2、RET、PDGFR- α 、PDGFR- β 、c-KIT、Flt3、MEK1、MEK2、CSF1R、EPHA2、MKNK2、TIE2、TRKA、SRC 或 PLK4。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的组蛋白去乙酰化酶为 HDAC2、HDAC6、HDAC1、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10 或 HDAC11。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的组蛋白去乙酰化酶优选为 HDAC2 和/或 HDAC6。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的疾病为银屑病、肝硬化、糖尿病、涉及血管新生的疾病、眼睛疾病、免疫系统疾病、心血管疾病、癫痫、神经退行性疾病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病或帕金森氏症。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的疾病为肿瘤，包括实体瘤和液体瘤。

本发明化合物组成的药物组合物的应用中所述的肿瘤具体包括：肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、阴户癌、何杰金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾癌、中枢神经中枢系统(CNS)赘生物、脊柱轴肿瘤、垂体腺瘤、胃肠间质肿瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肥大细胞增多症、胶质瘤、肉瘤、淋巴瘤中的一种或任意几种的组合。

一种治疗因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶异常活性所引起的疾病的药物，包含上述任意一种或任意几种化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂合物、前药，或上述任意一项中所述的任意一种或任意几种化合物的消旋体、对映异构体或其在药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明所述的药物，还包含一种或几种药学上可接受的载体。

本发明上述任意一种药物的制剂形式如下：

(1)口服剂；(2)注射剂；(3)肛塞剂；(4)鼻孔吸入剂；(5)滴眼剂；(6)皮肤贴剂。

经过一系列的试验证明，本发明含喹啉基的羟肟酸类化合物具有如下有益效果(1)通过抑制激酶和/或组蛋白去乙酰化酶活性的筛选实验，可以看出本发明化合物对一系列蛋白激酶及其突变体和组蛋白去乙酰化酶均具有很强的抑制作用；(2)通过对动物的肿瘤抑制试验可以看到，该类含喹啉基的羟肟酸类化合物可以显著抑制肿瘤，且没有明显的毒性；(3)本发明所述的化合物可与其他抗肿瘤药物共同使用从而起到协同(synergistic)或加合(additive)

效应；(4) 本发明中的化合物可以与其他肿瘤疗法，例如放射线疗法、介入疗法等一同使用。由此可见，本发明一种含喹啉基的羧酸类化合物可以作为有效治疗因蛋白激酶异常活性和/或组蛋白去乙酰化酶异常活性所引起的疾病的药物。

本发明所述化合物在治疗因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶活性异常所引起的疾病中，所述的肾癌为肾上腺癌、肾细胞癌、肾盂癌；胶质瘤为脑干神经胶质瘤、神经内分泌胶质瘤、神经胶质瘤。

本发明所述化合物在治疗因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶活性异常所引起的疾病中，除肿瘤外还可以为银屑病（或称牛皮癣）、肝硬化、糖尿病、涉及血管新生的疾病、涉及再狭窄的疾病、眼睛疾病例如 AMD、风湿性关节炎及别的炎症、免疫系统疾病例如自身免疫疾病（例如，爱滋病等）、心血管疾病例如动脉粥样硬化、肾脏疾病、癫痫、神经退行性疾病，比如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏症等。

由本发明所述化合物组成的药物组合物用于治疗哺乳动物，如人类病人，因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶的异常活性引起的疾病。

本发明所述化合物（包括消旋体、对映异构体及别的立体异构体）或其在药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药通过制剂（formulation）过程，与适合的药学上可接受的载体及药学上常用的辅剂制备成利于给药的药物组合物。

本发明所述化合物组成的药物给药途径可以为：(1)口服：例如片剂、胶囊等；(2)注射：例如静脉注射、皮下注射、肌肉注射、眼球注射、腹腔注射等；(3)肛塞：例如栓剂、凝胶剂等；(4)鼻孔吸入：例如喷雾剂、气雾剂等；(5)滴眼剂；(6)皮肤贴剂。也可使用药物释放系统，例如，脂质体（liposome）、缓释技术等，其中优先选用的方法为口服及注射，更优先选用的方法为口服。

本发明由所述化合物组成的药物组合物的各种剂型可以采用医药工业常用的方法制备。例如，混合、溶解、制粒、研磨、乳化、胶囊、糖衣、冷冻干燥、冷冻喷雾等。

本发明中的化合物在前述药物组合物中的含量范围为 0.001—100%。该药物组合物施用于包括人在内的哺乳动物的有效剂量为每日每千克体重 0.1—500 毫克，优化的剂量为每日每千克体重使用 1—100 毫克。在这个有效剂量范围内，本发明中的化合物发挥其抑制蛋白激酶活性和/或组蛋白去乙酰化酶活性及治疗因异常蛋白激酶活性和/或组蛋白去乙酰化酶活性引起的疾病（例如癌症）的药理作用。

本发明药物的使用频率依所使用的化合物或其药物组合物及应用的疾病而有所变化，本发明中的药物组合物通常是每日给药 1—6 次，优化的给药频率为每日给药 1—3 次。

本发明所述药物的包装和保存和一般西药类似，例如固体剂型的药物可直接装入玻璃、塑料、纸质或金属瓶中，瓶内最好放入干燥剂等以保持药物的质量；液体剂型的药物一般装入玻璃、塑料或金属瓶或软管中；起雾剂型的药物一般装入耐压的附有减压阀等装置的金属

或塑料容器中。

术语的定义

以下为本发明中所涉及的术语定义。在本发明中使用的可变基团，例如 R^a 、 R^b 、 m 等只适用于本小节（即“术语的定义”部分）。

根据本领域普通技术人员的公知常识，化学反应多数情况下需要在溶剂中进行，制备本发明的化合物常用的溶剂(solvent)包括但不限于水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-甲氧基乙醇、2,2,2-三氟乙醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、THF、二氧六环、DME、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁醚、己烷、环己烷、甲苯、乙腈、DMF、DMSO 或这些溶剂中的两种或多种的混合物等。

化学反应有些情况下需要在酸或碱存在的情况下发生，制备本发明的化合物常用的碱(Base)包括但不限于 Et_3N 、 Me_3N 、 $i-Pr_2NEt$ 、吡啶、DBU、DABCO、四甲基胍、NaOH、KOH、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、KF、CsF、 K_3PO_3 、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、NaH、 $n-BuLi$ 、 $s-BuLi$ 、 $t-BuLi$ 、 $NaN(SiMe_3)_2$ 、 $LiN(SiMe_3)_2$ 、 $KN(SiMe_3)_2$ 或这些碱中的两种或多种的混合物等；常用的酸(Acid)包括但不限于 HCO_2H 、AcOH、TFA（三氟醋酸）、HCl（盐酸）、 H_2SO_4 、 HNO_3 、 H_3PO_4 、 $p-TsOH$ 、 $PhSO_3H$ 、CSA、MsOH 等或 Lewis 酸 $ZnCl_2$ 、 $AlCl_3$ 、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 等。

化学反应有些情况下需要在偶联试剂存在的情况下发生，制备本发明的化合物常用的偶联试剂(coupling reagent)包括但不限于 DCC、EDC、HATU、TBTU、PyBOP、HCTU、BOP、DIC、HOBt、HOAt、CDI、DEPBT 等。

制备本发明的化合物有些步骤需要使用还原反应(reduction)及还原试剂(reducing reagents)，所述还原试剂包括但不限于 H_2+Pd/C 、 $H_2+Pd(OH)_2$ 、 H_2+PtO_2 、 $H_2+Raney Ni$ 、 $H_2NNH_2+Raney Ni$ 、 $Mg+MeOH$ 、 $Fe+AcOH$ 、 $Fe+HCl$ 、 $Zn+AcOH$ 、 $Zn+HCl$ 、 $Zn+NH_4OAc$ 、 $SnCl_2$ 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3(CN)$ 、 $NaB(OAc)_3H$ 、 BH_3 等。

制备本发明的化合物有些步骤需要脱保护基(deprotection)，当保护基是 Boc 时，常用的脱保护试剂包括但不限于 HCl、TFA、 H_2SO_4 等，当保护基是 CBZ 时，常用的脱保护试剂包括但不限于浓 HCl、 H_2+Pd/C 等，当保护基是 Bn 时，常用的脱保护试剂包括但不限于 H_2+Pd/C 、 $H_2+Pd(OH)_2$ 、 $H_2+Pd/C+HCl$ 等。

制备本发明的化合物的反应通常在室温下进行，但有时需要降低至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 或加热至 $200\text{ }^\circ\text{C}$ ；反应通常在前述的溶剂及温度及常规搅拌条件下进行，但有时需要在微波炉中进行；当使用的碱、试剂、催化剂对水或氧气敏感时，反应需在无水无氧条件下进行，在这种情况下，不能使用质子性溶剂。

“药学上可接受的盐”指本发明所述化合物与无机酸、有机酸、无机碱、有机碱通过化学

反应形成的盐，这种盐保留本发明所述化合物的生物活性及有效性。所述的无机酸或有机酸可以为：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸、高氯酸、醋酸、柠檬酸、草酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、取代的苯磺酸（例如，对甲基苯磺酸）、异烟酸、油酸、鞣酸、泛酸、抗坏血酸、丁二酸、马来酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖醛酸、葡萄糖二酸或蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、双羟萘酸、山梨酸等；所述的无机碱或有机碱可以为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铁、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化铝、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水、氢氧化有机季铵盐、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸钙、碳酸钡、碳酸镁、碳酸化有机季铵盐、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、碳酸氢钙、碳酸氢钡、碳酸氢镁、碳酸氢化有机季铵盐等。

“溶剂合物”指本发明所述化合物与化学上常用的溶剂以共价键、氢键、离子键、范德华力、络合、包合等形成的稳定物质，所述的溶剂可以为：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、丙酮、乙腈、乙醚、甲基叔丁醚等。

“水合物”指溶剂合物，其中的溶剂为水。

“前药”指通过化学合成或物理的方法将本发明中的化合物转化为另一种化合物，并将该化合物给予哺乳动物后，在动物体内被转化成本发明所述的化合物。利用“前药”方法通常是为了克服药物化合物本身不良或欠佳的物理化学性质或成药性。

“消旋体、对映异构体及别的立体异构体”指化合物具有相同的分子式及分子量，然而由于原子之间的不同键合方式及空间安排顺序而形成不同的化合物，这样的化合物叫异构体或称立体异构体。当这些立体异构体互为镜像关系，即看起来很像，却不能完全重合，就如左手与右手，这些化合物叫对映异构体。对映异构体的绝对构型通常用(R)-及(S)-或 R-及 S-来标示。具体确定对映异构体的绝对构型的规则见 Chapter 4 of “Advanced Organic Chemistry,” 4th edition (by J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992)。(R)-及(S)-对映异构体对偏振光具有相反的旋转作用，即左旋和右旋。当(R)-及(S)-对映异构体按 1:1 的比例混合或存在时，该混合物对偏振光没有旋转作用，这时该混合物称为消旋体。

本发明所述化合物还可能存在互变异构体 (tautomers)、旋转异构体 (rotamers)、顺反异构体等，这些概念都可在 J. March 的“Advanced Organic Chemistry,” 4th edition 中找到并得到理解。只要这些异构体具有与本发明所述化合物相同的抑制蛋白激酶活性的作用，这些异构体也涵盖于本发明中。

本发明中的化合物被给予哺乳动物（例如人）后，据本领域的常识，很有可能在动物体内被不同的酶代谢成各种代谢产物，只要这些代谢产物具有与本发明所述化合物类似的抑制蛋白激酶活性的作用，这些代谢产物也涵盖于本发明中。

“药物组合物”指将本发明所述化合物中的一个、多个、药学上可接受的盐或溶剂合物或水合物或前药与别的化学成分（例如药学上可接受的载体）混合。药物组合物的目的是促进

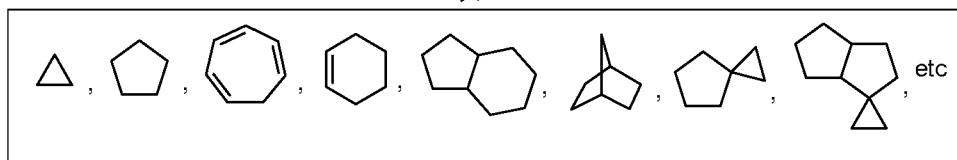
给动物给药的过程。上述的药物组合物中，除了包括药学上可接受的载体外，还可以包括在药（剂）学上常用的辅剂，例如：抗菌剂、抗真菌剂、抗微生物剂、保质剂、调色剂、增溶剂、增稠剂、表面活性剂、络合剂、蛋白质、氨基酸、脂肪、糖类、维生素、矿物质、微量元素、甜味剂、色素、香精或它们的结合等。

“药学上可接受的载体”指药物组合物中的非活性成分，可以为：碳酸钙、磷酸钙、各种糖（例如乳糖、甘露醇等）、淀粉、环糊精、硬脂酸镁、纤维素、碳酸镁、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、凝胶、水、聚乙二醇、丙二醇、乙二醇、蓖麻油、氢化蓖麻油、多乙氧基氢化蓖麻油、芝麻油、玉米油、花生油等。

“烷基”指具有指定数目碳原子的直链或支链的饱和碳氢化合物基团，例如 C_{1-12} 烷基指含最少 1 个，最多 12 个碳原子的直链或支链基团。 C_0 烷基代表一个共价单键。本发明所述的烷基包括但不限于：甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、新戊基、2-甲基-1-己基等。本发明所述的烷基有时也指亚烷基，即烷基失去一个氢原子形成的基团。烷基或亚烷基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基（oxo）、烷氧基、芳氧基、烷基巯基、芳基巯基、羰基、硫羰基、*C*-酰胺基、*N*-酰胺基、*O*-氨羰氧基、*N*-氨羰氧基、*O*-硫代氨羰氧基、*N*-硫代氨羰氧基、*C*-酯基、*O*-酯基及 $-NR^aR^b$ ，其中， R^a 及 R^b 分别选自：氢、烷基、环烷基、芳基、乙酰基、羰基、磺酰基、三氟甲磺酰基等，并且 R^a 及 R^b 连同氮原子可形成 5-或 6-元杂脂环。

“环烷基”或“环烷”指具有指定数目碳原子的单、双或多环的碳氢化合物基团，双环或多环时，可以以稠合（两个环或多个环共用两个相邻的碳原子）或螺合（两个环或多个环共用一个碳原子）的形式结合，例如 C_{1-12} 环烷基指含最少 1 个，最多 12 个的单、双或多环的碳氢化合物基团。 C_0 环烷基代表一个共价单键。环烷基中可以含有不饱和的双键或三键，但不具有完全共轭的 π 电子体系。本发明所述的环烷基有时也指亚环烷基，即环烷基失去一个氢原子形成的基团。本发明所述的环烷基包括但不限于：环丙基、环丁基、环己基、环戊烯基、环庚三烯基、金刚烷等（举例如表 1）：

表 1



环烷基或环烷中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：烷基、芳基、杂芳基、杂脂环、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基（oxo）、烷氧基、芳氧基、烷基巯基、芳基巯基、羰基、硫羰基、*C*-酰胺基、*N*-酰胺基、*O*-氨羰氧基、*N*-氨羰氧基、*O*-硫代氨羰氧基、*N*-硫代氨羰氧基、*C*-酯基、*O*-酯基及 $-NR^aR^b$ ，其中， R^a 及 R^b 分别选自：氢、烷基、环烷基、芳基、乙酰基、羰基、磺酰基、三氟甲磺酰基等，并且 R^a 及 R^b 连同氮原子可形成 5-或 6-元杂脂环。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

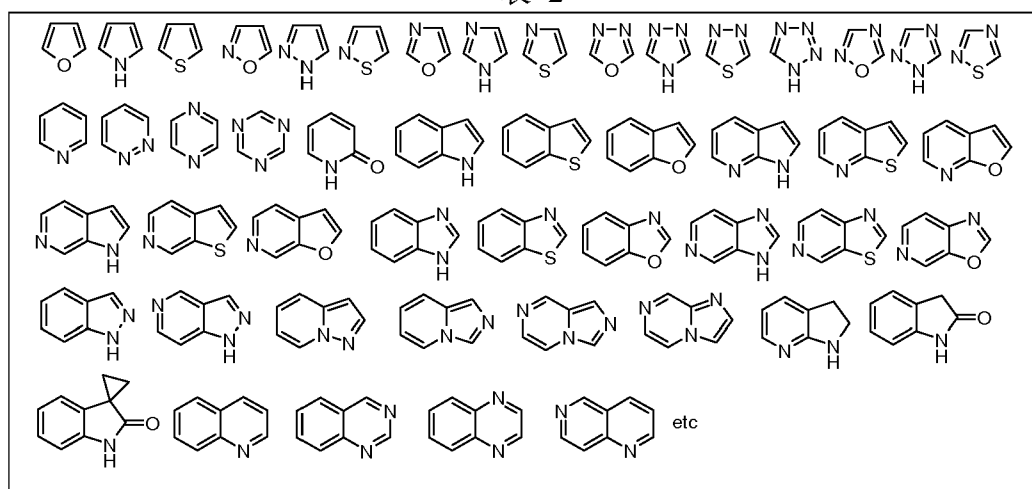
“烷氧基”指具有指定数目碳原子的烷基通过氧原子与其他基团相连。本发明中的烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环戊氧基、环己氧基、异丙氧基、新戊氧基、2-甲基-1-己氧基等。

“环烷氧基”指具有指定数目碳原子的环烷基通过氧原子与其他基团相连。本发明中的环烷氧基包括但不限于：环丙烷氧基、环丁烷氧基、环己烷氧基等。

“芳基”指由 6-12 个碳原子组成的单环、双环或多环基团，其中至少有一个环具有完全共轭的 π 电子体系并符合 $N+2$ 规则，即具有芳香性，但整个基团不必全部共轭。芳基也可以以亚芳基的形式出现，即芳基结构中与其他基团有两个或以上的连接点。本发明中的芳基包括但不限于：苯基、萘基、茚基、二氢化茚基、四氢化萘等。芳基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：烷基、环烷基、杂芳基、杂脂环、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基 (oxo)、烷氧基、芳氧基、烷基巯基、芳基巯基、羰基、硫羰基、*C*-酰胺基、*N*-酰胺基、*O*-氨羰氧基、*N*-氨羰氧基、*O*-硫代氨羰氧基、*N*-硫代氨羰氧基、*C*-酯基、*O*-酯基及 $-NR^aR^b$ ，其中， R^a 及 R^b 分别选自：氢、烷基、环烷基、芳基、乙酰基、羰基、磺酰基、三氟甲磺酰基等，并且 R^a 及 R^b 连同氮原子可形成 5-或 6-元杂脂环。

“杂芳基”指由 5-12 个除了氢原子以外的环原子组成的单环、双环或多环基团，其中至少一个原子为 O、N 或 $S(=O)_m$ (其中 $m = 0-2$)，并且，其中至少有一个环具有完全共轭的 π 电子体系并符合 $N+2$ 规则，即具有芳香性，但整个基团不必全部共轭，例如， C_5 杂芳基指的是由 5 个环原子构成的芳香环基团，其中至少一个环原子选自 O、N 或 $S(=O)_m$ (其中 $m = 0-2$)。杂芳基也可以以亚杂芳基的形式出现，即杂芳基结构中与其他基团有两个或以上的连接点。本发明中的杂芳基包括但不限于：吡啶、吡啶酮、四氢吡啶酮、咪啶、吡嗪、哒嗪、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、吡咯、氮杂吡咯、苯并咪唑、吡啶啉、吡啶酮、喹啉等（举例如表 2）：

表 2

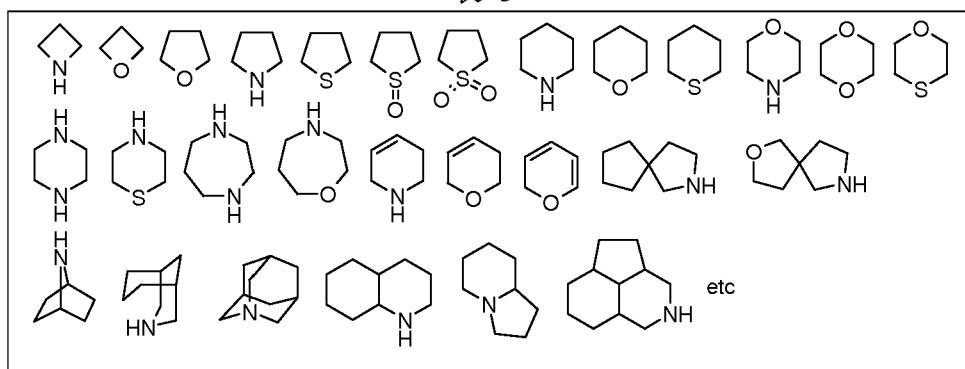


杂芳基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：烷基、环烷基、芳基、杂脂环、卤素、

氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)、烷氧基、芳氧基、烷基巯基、芳基巯基、羰基、硫羰基、*C*-酰胺基、*N*-酰胺基、*O*-氨羰氧基、*N*-氨羰氧基、*O*-硫代氨羰氧基、*N*-硫代氨羰氧基、*C*-酯基、*O*-酯基及-NR^aR^b，其中，R^a及R^b分别选自氢、烷基、环烷基、芳基、乙酰基、羰基、磺酰基、三氟甲磺酰基等，并且R^a及R^b连同氮原子可形成5-或6-元杂脂环。

“杂脂环基或杂脂环”指由 3 至 12 个除了氢原子以外的环原子组成的单环、双环或多环烷基或烷，其中至少一个原子为 O、N 或 S(=O)_m（其中 m = 0-2），例如，C₆ 杂脂环基指的是由 6 个环原子构成的单环基团，其中至少一个环原子选自 O、N 或 S(=O)_m（其中 m = 0-2）。这种环中除单键外，还可含有双键或叁键，但这些双键或叁键不构成全部共轭的芳香结构。这些单环、双环或多环烷基或烷可以以稠环、桥环或螺环的形式存在。本发明所述的杂脂环基有时也指亚杂脂环基，即杂脂环基失去一个氢原子形成的基团。本发明中的杂脂环基或杂脂环包括但不限于：哌啶、吗啉、哌嗪、吡咯烷、吲哚啉、四氢吡啶、四氢呋喃、托品醇等（举例如表 3）：

表 3



杂脂环基或杂脂环中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)、烷氧基、芳氧基、烷基巯基、芳基巯基、羰基、硫羰基、*C*-酰胺基、*N*-酰胺基、*O*-氨羰氧基、*N*-氨羰氧基、*O*-硫代氨羰氧基、*N*-硫代氨羰氧基、*C*-酯基、*O*-酯基及-NR^aR^b，其中，R^a及R^b分别选自：氢、烷基、环烷基、芳基、乙酰基、羰基、磺酰基、三氟甲磺酰基等，并且R^a及R^b连同氮原子可形成5-或6-元杂脂环。

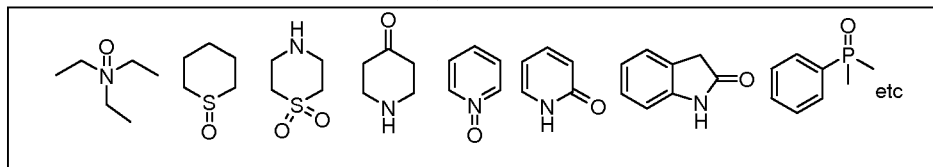
“芳氧基”指芳基通过氧原子与其他基团相连。本发明中的芳氧基包括但不限于：苯氧基、萘氧基等。

“杂芳氧基”指杂芳基通过氧原子与其他基团相连。本发明中的杂芳氧基包括但不限于：4-吡啶氧基、2-噻吩氧基等。

“氨基”指 H_2N -或其中氢原子被取代的 H_2N -, 即 R^aHN -及 $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}$ -。

“oxo” 或“氧基”指 =O，即氧原子通过双键与碳或 N、S、P 等杂原子相连接。被氧基取代的例子包括但不限于表 4 中所示物质：

表 4



“羟基”指-OH;

“羧基”指-CO₂H;

“烷基巯基”指烷基-S-;

“羰基”指-C(=O)-;

“C-酰胺基”指-C(=O)NR^aR^b;“O-氨羰氧基”指-O-C(=O)NR^aR^b;“O-硫代氨羰氧基”指-O-C(=S)NR^aR^b;“C-酯基”指-C(=O)OR^a;“乙酰基”指 CH₃C(=O)-;“三氟甲磺酰基”指 CF₃SO₂-。“硝基”指-NO₂;

“巯基”指-SH;

“芳基巯基”指芳基-S-;

“硫羰基”指-C(=S)-;

“N-酰胺基”指 C(=O)NR^a-;“N-氨羰氧基”指 O-C(=O)NR^a-;“N-硫代氨羰氧基”指 O-C(=S)NR^a-;

“N-酯基”指 C(=O)O-;

“磺酰基”指-SO₂R^a;

附图说明

图 1 本发明化合物分子结构式;

图 2 实施例 1 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用实体对照图;

图 3 实施例 1 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用曲线对照图;

图 4 实施例 1 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤实验中溶剂组和治疗组小鼠体重的变化图;

图 5 实施例 9 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用实体对照图;

图 6 实施例 9 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用曲线对照图;

图 7 实施例 9 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤实验中溶剂组和治疗组小鼠体重的变化图;

具体实施方式

以下结合具体实施例对本发明作进一步详细说明,以便公众进一步理解本发明所述化合物的制备方法及其有益效果等,但对本发明的具体实施方式不具有限制作用。

下面是将在实施例中将出现的英文缩写及相应的中文含义。如果实施例中出现没有列于此的缩写,则代表普遍接受的含义。

DMSO: 二甲基亚砜;

TMS: 四甲基硅烷;

CDCl₃: 氘代氯仿;DMSO-*d*₆: 六氘代二甲基亚砜;

DCM: 二氯甲烷;

CD₃OD: 氘代甲醇;

DME: 1,2-二甲氧基乙烷;

THF: 四氢呋喃;

EtOAc: 乙酸乙酯;

MeOH: 甲醇;

HCl: 氯化氢或盐酸;

aq.: 水溶液;

TLC: 薄层色谱;

LC-MS: 液相色谱-质谱联用;

g: 克;

mg: 毫克;

mmol: 毫摩尔;

 μM : 微摩尔;

pM: 皮摩尔;

 μL : 微升;

nM: 纳摩尔;

[M+H]: 质谱中的分子离子峰;

N: 当量浓度;

 m/z : 质荷比; δ : 化学位移;

DMAP: 4-二甲基氨基吡啶;

DIPEA: 二异丙基乙基胺;

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

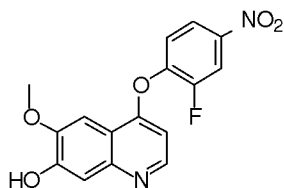
一般实验条件:

核磁共振氢谱及碳谱于 Varian INOVA 500NB 或 Varian 400 MHz 或 Bruker 400 MHz 仪器上获得 (氘代 DMSO、氘代氯仿、氘代甲醇等为溶剂, TMS 为内标)。质谱由液相色谱质谱联用仪获得 (采用 ESI 或 APCI 离子源 ZQ4000, 美国 Waters 公司)。紫外光谱由日本日立公司的 UV-3010 紫外分光光度计测得。红外光谱使用 NICOLET6700 红外光谱分析仪 (KBr 压片)。高效液相色谱使用 Waters 2695 ZORBAX 高效液相色谱仪 (Bx-C₈ 5 μ 150 $\times$ 4.6 mm 色谱柱)。熔点的测定使用 Electrothermal 数字式熔点仪 IA9100, 并且未校正。

起始原料、试剂及溶剂从下列供应商购买: Beta-Pharma, Shanghai; Shanghai PI Chemicals; AndaChem, Taiyuan; Shanghai FWD Chemicals; Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, USA; Acros, Morris Plains, NJ, USA; Frontier Scientific, Logan, Utah, USA; Alfa Aesar, Ward Hill, MA, USA 等或利用文献报道的方法合成。除非特别指出, 溶剂一般不经干燥, 而直接使用供应商的产品或经过分子筛干燥。

下述为制备本发明所述化合物所需的各个中间体的制备方法, 包括中间体 A、包括中间体 B、包括中间体 C、包括中间体 D、包括中间体 F、包括中间体 G、包括中间体 H、包括中间体 I、包括中间体 J、包括中间体 K、包括中间体 L:

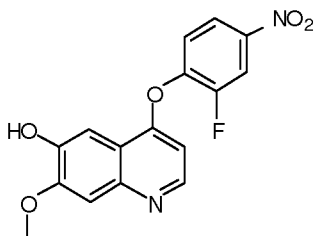
中间体A: 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇的制备方法:



按照文献方法(WO2008/035209)制备。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.74 (s, br, 1 H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J = 2.8 Hz, J = 10.4 Hz, 1 H),

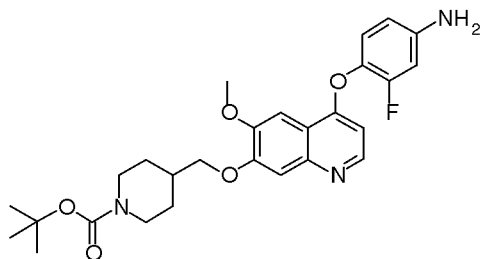
8.23 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H)。

中间体B: 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉基-6-醇的制备方法:



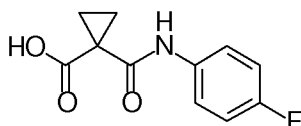
按照文献方法(WO2003/033472 和 WO2004/039782)制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 331.12 [M+H]。

中间体C: 4-[[4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-喹啉基]氧甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备方法:



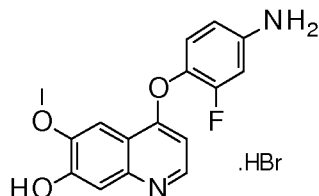
按照文献方法(WO2008/076415)制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 498.21 [M+H]。

中间体D: 1-[(4-氟苯基)氨羰基]环丙烷甲酸的制备方法:



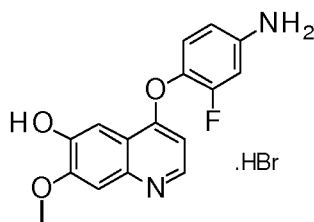
按照文献方法(WO2005/030140)制备。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.0$ (s, 1 H), 10.6 (s, 1 H), 7.62-7.57 (m, 2 H), 7.15-7.09 (m, 2 H), 1.39 (s, 4 H)。

中间体E: 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉氢溴酸盐的制备方法:



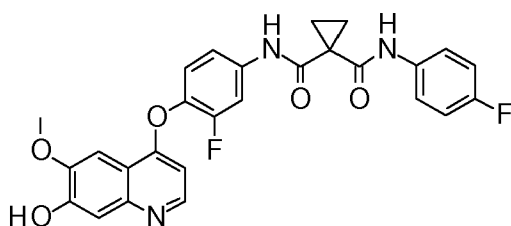
4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉 (中间体 A) 的氢溴酸盐 (40g 或 97mmol) 的甲醇 (1000mL) 溶液中加入雷尼镍 (40g), 由此形成的混合物在 20°C 及 30psi 的氢气压下搅拌 19 小时。过滤去除催化剂, 滤液减压浓缩得到预期产物 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉氢溴酸盐 34.4g (产率: 93.3%)。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 300.9 [M+H]。

中间体F: 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-羟基喹啉氢溴酸盐的制备方法:



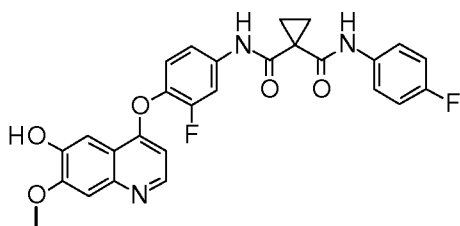
从中间体 B 出发, 按照制备中间体 E 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 301.0 [M+H]。

中间体G: *N*1'-[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备方法:



4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉氢溴酸盐 (中间体 E, 30g 或 79mmol), 1-[(4-氟苯基)氨基]环丙烷甲酸 (中间体 D, 40 g 或 180 mmol), DIPEA (48.8 g 或 400 mmol), HATU (115 g 或 300 mmol) 和 DMAP (12.9 g 或 100 mmol) 在 300 mL 的 DMF 中的混合物于 30–40°C 搅拌过夜, 然后将反应液倒入 200 mL 水中, 并用乙酸乙酯提取 (提取 3 次每次用 200 mL)。有机相合并、经硫酸钠干燥、浓缩至约 150 mL, 然后用 15% 的氢氧化钠水溶液及水洗涤 (洗涤 3 次每次用 100 mL), 经硫酸钠干燥后浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析 (用 1%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化得到预期的产物 *N*1'-[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 22 g (产率: 55%)。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.11 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 2.0, 13.2 Hz, 1 H), 7.66–7.61 (m, 2 H), 7.56–7.52 (m, 2 H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.18–7.12 (m, 2 H), 6.45 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.46 (d, J = 10.4 Hz, 4 H)。质谱 m/z : 506.2 [M+H]。

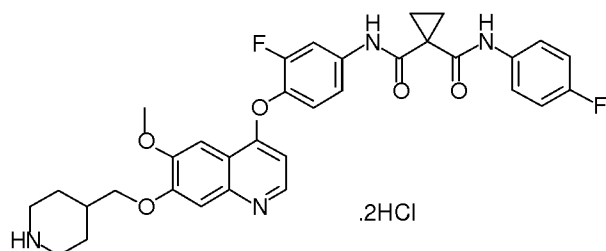
中间体H: *N*1'-[3-氟-4-[(6-羟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备方法:



从中间体 F 和中间体 D 出发, 按照制备中间体 G 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果

是：质谱 m/z : 506.1 [M+H]。

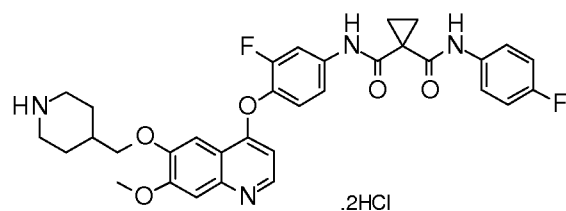
中间体I: N1-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(4-哌啶基甲氧基)-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺二盐酸盐的制备方法:



第一步: 制备 4-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯: 中间体 C (1.5 g 或 3.0 mmol), 中间体 D (1.7 g 或 7.6 mmol), DIPEA (1.55 g 或 12.0 mmol), HATU (2.3 g 或 6.0 mmol), DMAP (0.183 g 或 1.5 mmol) 在 60 mL DMF 中的混合物于 30-40 °C 搅拌过夜。减压浓缩, 残余物用柱层析纯化(洗脱剂: 1-5% MeOH in DCM)得到 1.9 克目标化合物(产率: 90%)。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 703.30 [M+H]。

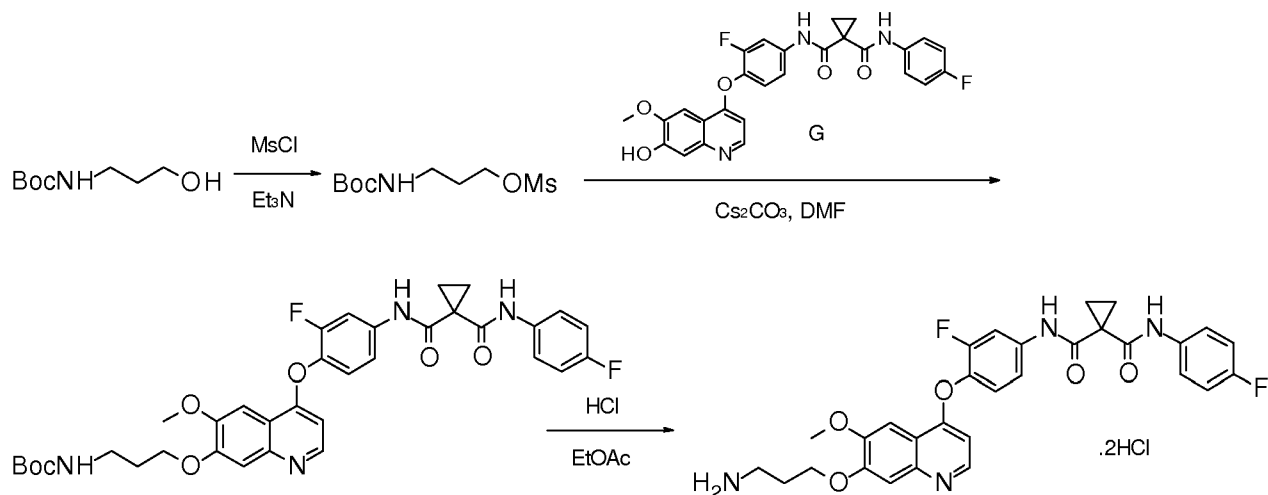
第二步: 制备 N1-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(4-哌啶基甲氧基)-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺二盐酸盐: 0 °C 下, 于前一步所得到的 4-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.6 g 或 2.3 mmol) 的 EtOAc (40 mL) 溶液中加入 HCl 的饱和 EtOAc 溶液 (40 mL), 所得混合物于室温搅拌 4 小时。过滤收集沉淀, 并用 EtOAc 洗得到 1.0 g 目标化合物 (产率: 69%)。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 603.10 [M+H]。

中间体J: N1'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(4-哌啶基甲氧基)-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺二盐酸盐的制备方法:



按照制备中间体 I 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 603.24 [M+H]。

中间体K: N1'-[4-[[7-(3-氨基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]-3-氟苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺二盐酸盐的制备方法:



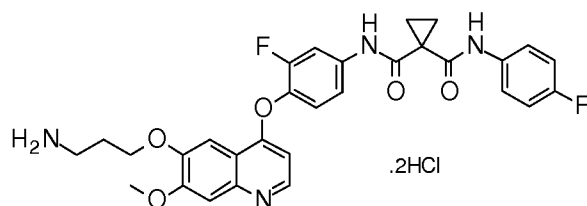
第一步：制备3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基甲磺酸酯：0℃下，于*N*-(3-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯（10 g或57.5 mmol）的二氯甲烷（100 mL）溶液中加入三乙胺（11.6 g或 115 mmol），然后滴加甲磺酰氯（7.9 g或69 mmol）。所得混合物于0℃下搅拌1小时后倒入50 mL水中，用二氯甲烷萃取（萃取3次每次取100 mL），合并有机相、干燥、浓缩得到产品3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基甲磺酸酯13.1 g（产率：94%）。所得产物的鉴定结果是：¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 4.76 (s, 1 H), 4.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.22-3.24 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.89-1.92 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

注：该产物不是很稳定，制备后需要尽快使用。

第二步：制备 *N*-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯：于 3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基甲磺酸酯（15 g 或 59.4 mmol）和 *N*1'-[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺（中间体 G，6 g 或 11.88 mmol）的 80 mL DMF 溶液中加入碳酸铯（11.6 g 或 35.6 mmol）。所得混合物于 20℃ 搅拌过夜，然后倒入 200 mL 水中，并用乙酸乙酯提取（提取 3 次每次取 200 mL）。合并有机相、硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗产物，经硅胶柱层析（用 5%–20% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱）纯化得到预期的产物 *N*-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯 6 g（产率：76%）。所得产物的鉴定结果是：质谱 *m/z*: 663.1 [M+H]。

第三步：制备 *N*1'-[4-[[7-(3-氨基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]-3-氟苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺二盐酸盐：往 *N*-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯（6 g 或 9.06 mmol）的 20 mL 乙酸乙酯溶液中滴加 4 M HCl 的乙酸乙酯溶液 40 mL，加完后，混合物在 20℃ 搅拌一小时，减压浓缩得到产物 *N*1'-[4-[[7-(3-氨基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]-3-氟苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺盐酸盐 4.8 g（产率：95%）。所得产物的鉴定结果是：质谱 *m/z*: 562.9 [M+H]。

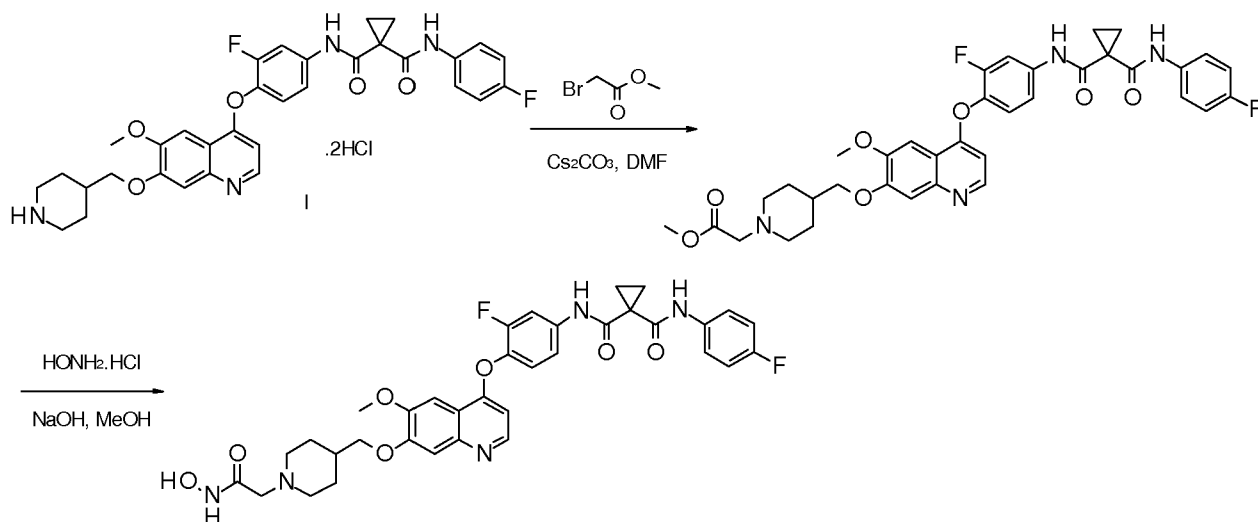
中间体L: *N*1'-[4-[[6-(3-氨基丙氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]-3-氟苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺二盐酸盐的制备:



按照制备中间体 K 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 562.9 [M+H]。

实施例 1

本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:



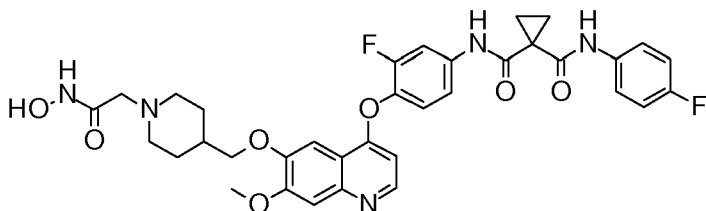
第一步: *N*1'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(4-哌啶基甲氧基)-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺二盐酸盐(中间体 I, 3 g 或 9.4 mmol)和溴乙酸甲酯(1.44 g 和 9.4 mmol)的 DMF 溶液 20 mL 中加入碳酸铯(3.1 g 或 9.4 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 倒入 200 mL 水中, 并用乙酸乙酯萃取(萃取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相, 用盐水洗、硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品 2-[4-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基甲基]-1-哌啶基]乙酸甲酯 1.8 g, 用石油醚洗后不用进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第二步: 2-[4-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基甲基]-1-哌啶基]乙酸甲酯(1.8 g 粗产品或 2.67 mmol)和盐酸羟胺(1.84 g 或 26.7 mmol)的 20 mL 甲醇溶液中加入氢氧化钠(1.07 g 或 26.7 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析(用 0%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化得到预期的产物 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲

氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺 225 mg (产率: 12.5 %)。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 676.1 [M+H]。

实施例 2

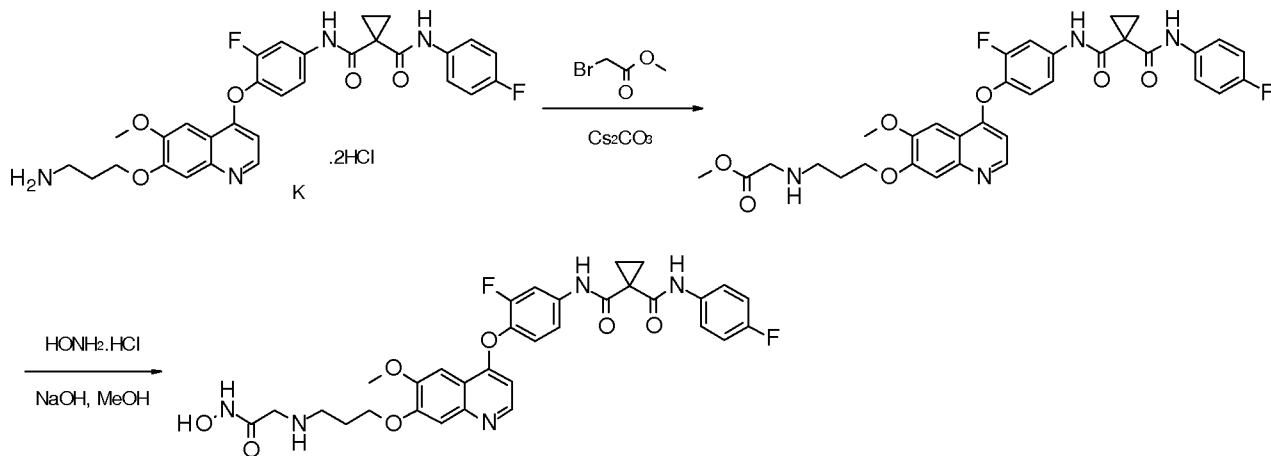
本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 N1'-[3-氟-4-[[6-[[1-[2-(羧氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:



利用中间体 J, 采取与实施例 1 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 676.1 [M+H]。

实施例 3

本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 N1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[2-(羧氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:



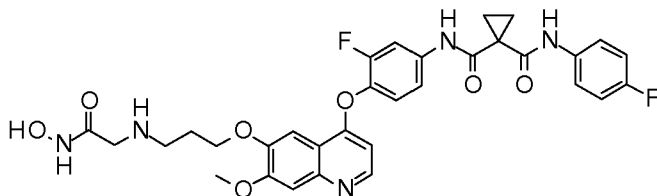
第一步: 于 N1'-[4-[[7-(3-氨基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]-3-氟苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺盐酸盐 (中间体 K, 2 g 或 3.56 mmol) 和溴乙酸甲酯 (0.55 g 和 3.56 mmol) 的 30 mL 乙腈溶液中加入碳酸铯 (3.48 g 或 10.68 mmol), 所得混合物在 20 °C 下搅拌过夜, 然后倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯提取 (提取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相、硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析 (用 5%–20% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化得到预期的产物 2-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丙氨基]乙酸甲酯 0.9 g (产率: 40%)。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 635.1 [M+H]。

第二步: 于 2-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基

-7-喹啉基]氧基]丙氨基]乙酸甲酯(0.9 g 或 1.42 mmol)的甲醇溶液 30 mL 中加入盐酸羟胺(0.98 g 或 14.2 mmol)和氢氧化钠(0.57 g 或 14.2 mmol), 所得混合物在 20 °C 下搅拌过夜, 混合物过滤, 固体用甲醇洗涤, 滤液减压浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析(用 1%–15% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化得到预期的产物 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺 220 mg(产率: 24%)。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.08 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.92 (d, J =21.2 Hz, 1 H), 7.68-7.64 (m, 2 H), 7.57-7.54 (m, 2 H), 7.47-7.44 (m, 2 H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.70 (m, 1 H), 3.18-3.15 (m, 4 H), 3.24-3.22 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 5.2 Hz, 4 H)。质谱 m/z : 636.1 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

实施例 4

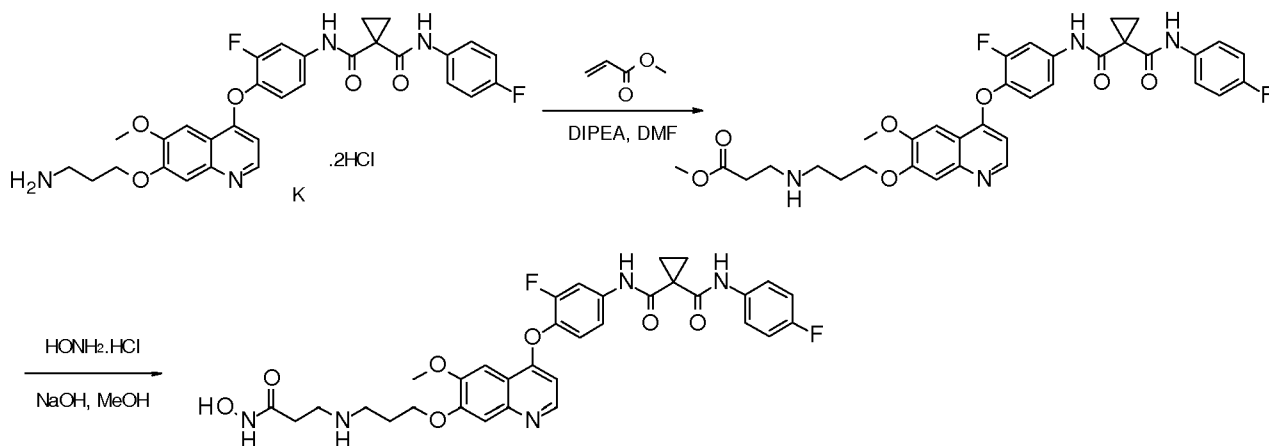
本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[6-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:



利用中间体 L, 采取与实施例 3 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 636.1 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

实施例 5

本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:



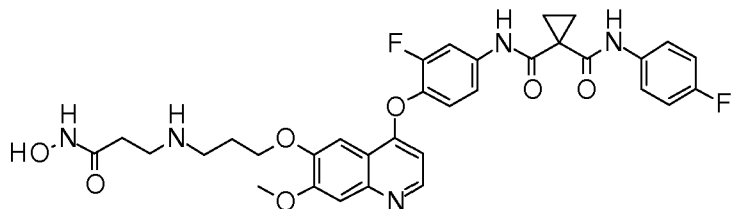
第一步: *N*1'-[4-[[7-(3-氨基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]-3-氟苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺盐酸盐(中间体 K, 1.0 g 或 1.8 mmol), 丙烯酸甲酯(0.28 g 或 3.25 mmol), DIPEA (5 mL) 在 10 mL DMF 中的混合物于 40 °C 加热过夜, 反应混合物倒入 20 mL 水中, 并用乙酸乙酯提取(提取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相、硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗

产物,经硅胶柱层析(用5%–20%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化得到预期的产物 3-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丙氨基]丙酸甲酯 0.648 g (产率: 55%)。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 649.1 [M+H]。

第二步: 于 3-[3-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丙氨基]丙酸甲酯 (0.648 g 或 1.00 mmol) 的甲醇溶液 30 mL 中加入盐酸羟胺 (0.69 g 或 10.0 mmol) 和氢氧化钠 (0.40 g 或 10.0 mmol), 所得混合物在 20 °C 下搅拌过夜, 混合物过滤, 固体用甲醇洗涤, 滤液减压浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析(用1%–15%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化得到预期的产物 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺 203 mg (产率: 31%)。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.70 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 7.65–7.63 (m, 2 H), 7.56–7.53 (m, 2 H), 7.45–7.43 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.18–3.14 (m, 6 H), 2.21–2.19 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 4 H)。质谱 m/z : 650.1 [M+H]。

实施例 6

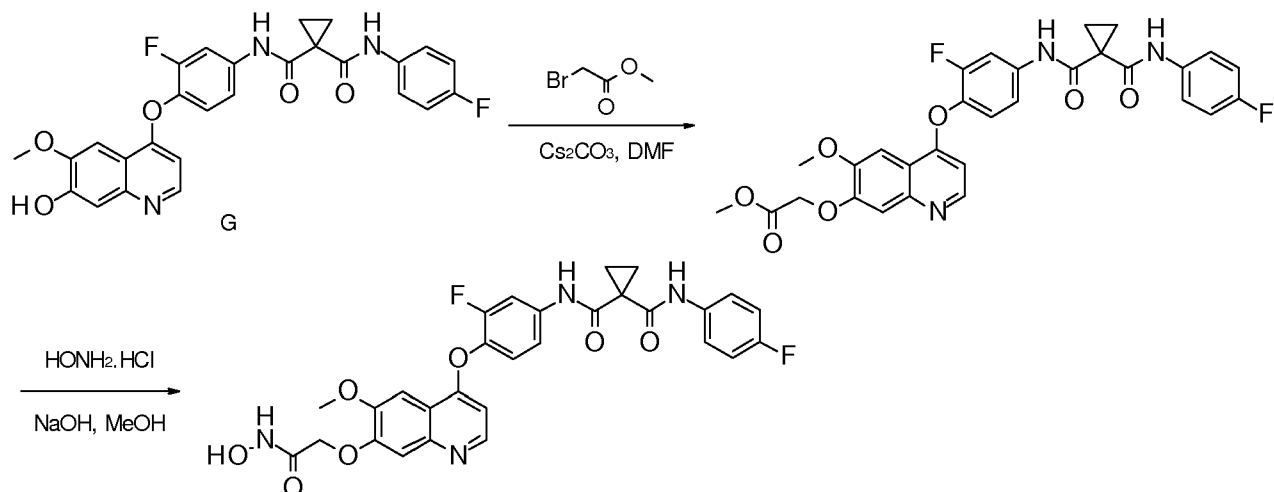
本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 $N1'$ -[3-氟-4-[[6-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:



利用中间体 L, 采取与实施例 5 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 650.1 [M+H]。

实施例 7

本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的制备:

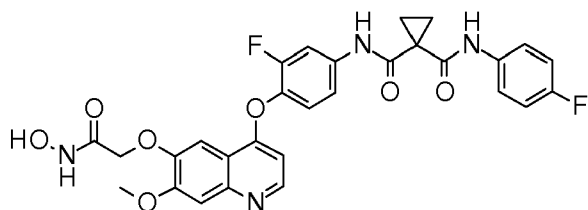


第一步：N1'-[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺（中间体 G，2 g 或 3.96 mmol）和溴乙酸甲酯（1.2 g 或 7.92 mmol）的 DMF 溶液 20 mL 中加入碳酸铯（2.6 g 或 7.92 mmol），所得混合物在室温下搅拌过夜，倒入 200 mL 水中，并用乙酸乙酯萃取（萃取 3 次每次取 50 mL），合并有机相、用盐水洗、硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品 2.1 g，用石油醚洗后不用进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步：于 2-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]乙酸甲酯（2.1 g 粗产品或 3.64 mmol）和盐酸羟胺（2.5 g 或 36.4 mmol）的甲醇溶液 20 mL 中加入氢氧化钠（1.46 g 或 36.4 mmol），所得混合物在室温下搅拌过夜，反应混合物过滤，滤液减压浓缩得到粗产物，经硅胶柱层析（用 0%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱）纯化得到预期的产物 N1'-[3-氟-4-[[7-[2-(羟基氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 251 mg（产率：12%）。所得产物的鉴定结果是：¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.92 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 1.6, 13.2 Hz, 1 H), 7.66–7.62 (m, 2 H), 7.55–7.51 (m, 2 H), 7.44–7.36 (m, 2 H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 1.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 4 H)。质谱 *m/z*: 579.1 [M+H]。

实施例 8

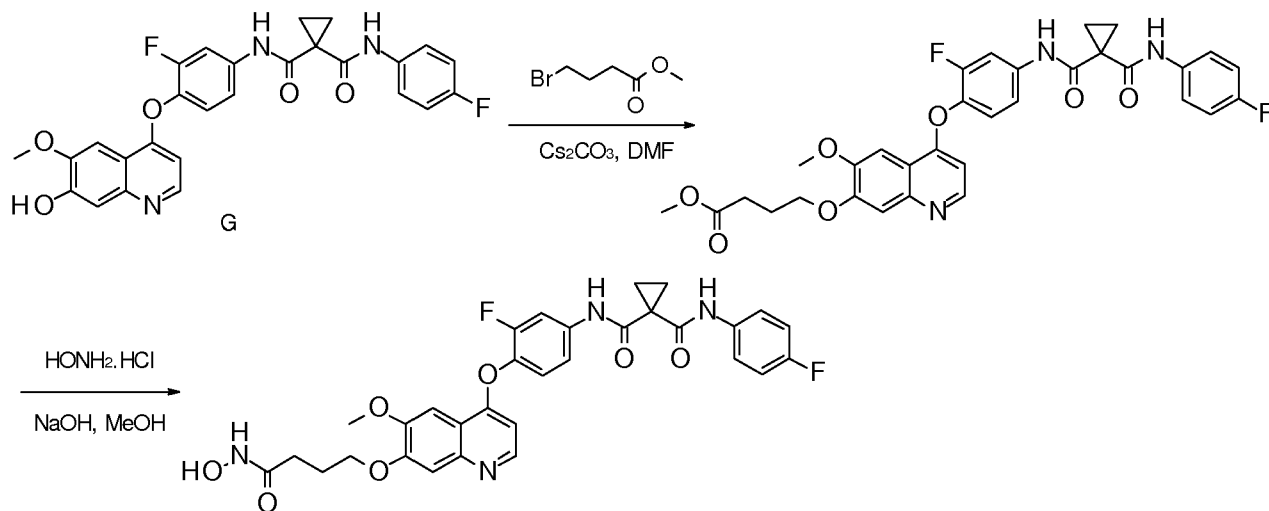
本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 N1'-[3-氟-4-[[6-[2-(羟基氨基)-2-氧代乙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备：



利用中间体 H，采取与实施例 7 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是：质谱 *m/z*: 579.1 [M+H]。

实施例 9

本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:

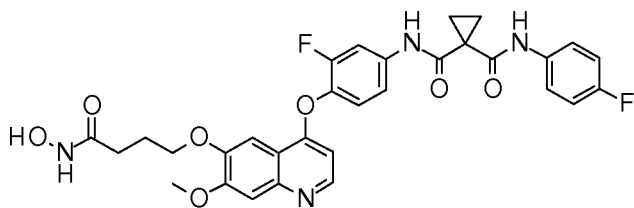


第一步: 于 *N*1'-[3-氟-4-[[7-(6-甲氧基-4-羟基喹啉基)氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (中间体 G, 2 g 或 3.96 mmol) 和 4-溴丁酸甲酯 (1.4 g 或 7.92 mmol) 的 DMF 溶液 20 mL 中加入碳酸铯 (2.6 g 或 7.92 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 倒入 200 mL 水中, 并用乙酸乙酯萃取 (萃取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相、用盐水洗、硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品 1.5 g, 用石油醚洗后不用进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步: 4-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]丁酸甲酯 (1.5 g 粗产品或 2.48 mmol) 和盐酸羟胺 (1.71 g 或 24.8 mmol) 的甲醇溶液 20 mL 中加入氢氧化钠 (1.00 g 或 24.8 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 反应混合物过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析 (用 0%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化得到预期的产物 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 290 mg (产率: 19%)。所得产物的鉴定结果是: ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.46 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 1.6, 13.2 Hz, 1 H), 7.65–7.62 (m, 2 H), 7.52–7.50 (m, 2 H), 7.43–7.38 (m, 2 H), 7.17–7.13 (m, 2 H), 6.41 (dd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 1 H), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.18 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.46 (s, 4 H)。 质谱 *m/z*: 607.0 [M+H]。

实施例 10

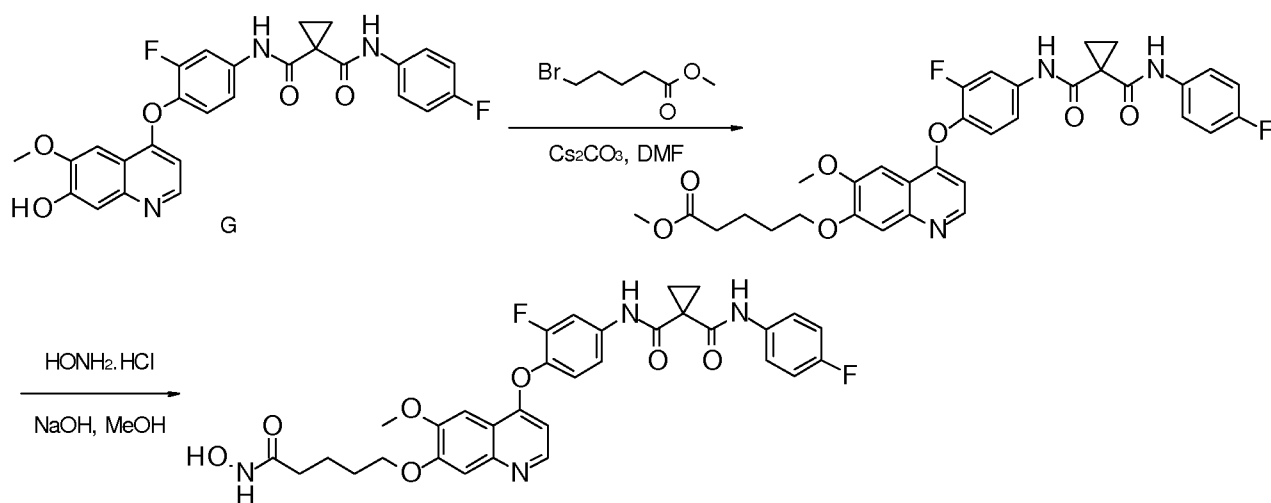
本发明所述含喹啉基的羧酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[6-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:



利用中间体 H, 采取与实施例 9 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 607.1 [M+H]。

实施例 11

本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:



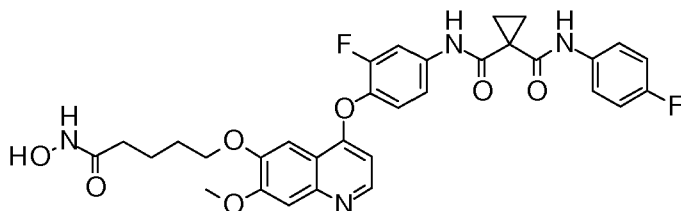
第一步: 于 $N1'$ -[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (中间体 G, 2 g 或 3.96 mmol) 和 5-溴戊酸甲酯 (1.55 g 或 7.92 mmol) 的 DMF 溶液 20 mL 中加入碳酸铯 (2.6 g 或 7.92 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 倒入 200 mL 水中, 并用乙酸乙酯萃取 (萃取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相、用盐水洗、硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品 2.0 g, 用石油醚洗后不用进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步: 5-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]戊酸甲酯 (2.0 g 粗产品或 3.23 mmol) 和盐酸羟胺 (2.22 g 或 32.3 mmol) 的甲醇溶液 20 mL 中加入氢氧化钠 (1.29 g 或 32.3 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 反应混合物过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析 (用 0%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化得到预期的产物 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 284 mg (产率: 14.3%)。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.39 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 2.0, 15.6 Hz, 1 H), 7.66–7.62 (m, 2 H), 7.52–7.50 (m, 2 H), 7.44–7.39 (m, 2 H), 7.17–7.13 (m, 2 H), 6.41 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2 H),

3.95 (s, 3 H), 2.06 (m, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.83-1.76 (m, 2 H), 1.72-1.64 (m, 2 H), 1.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 4 H)。质谱 m/z : 621.0 [M+H]。

实施例 12

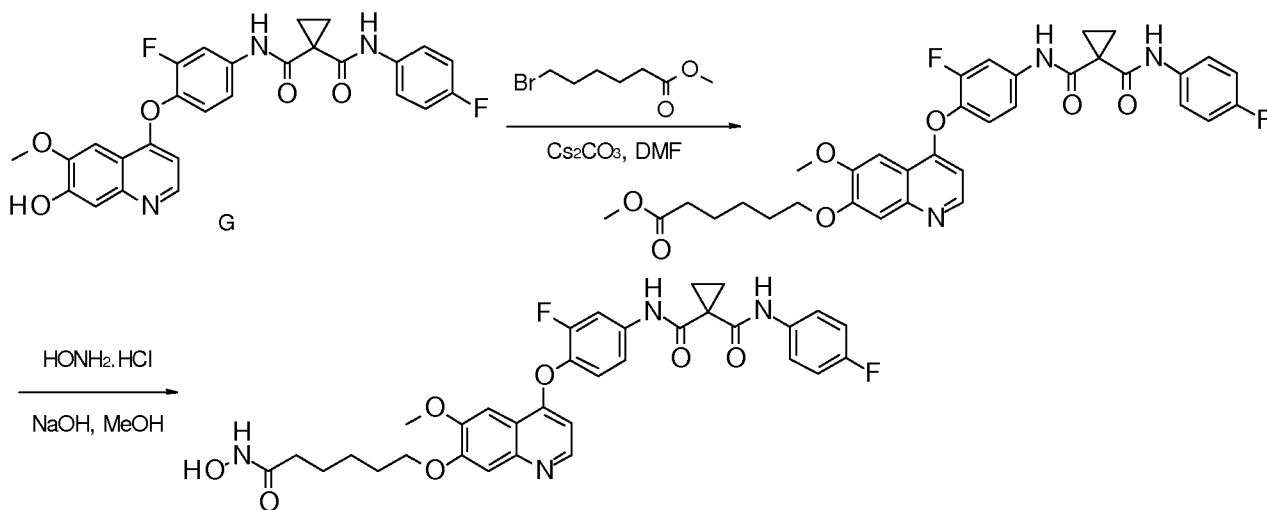
本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 $N1'$ -[3-氟-4-[6-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:



利用中间体 H, 采取与实施例 11 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 621.1 [M+H]。

实施例 13

本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:



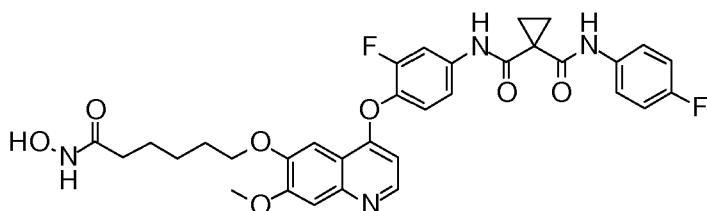
第一步: 于 $N1'$ -[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (中间体 G, 2 g 或 3.96 mmol) 和 6-溴己酸甲酯 (1.66 g 或 7.92 mmol) 的 DMF 溶液 20 mL 中加入碳酸铯 (2.6 g 或 7.92 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 倒入 200 mL 水中, 并用乙酸乙酯萃取 (萃取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相、用盐水洗、硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到粗产品 1.8 g, 用石油醚洗后不用进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步: 于 6-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]己酸甲酯 (1.8 g 粗产品或 2.84 mmol) 和盐酸羟胺 (1.96 g 或 28.4 mmol) 的甲醇溶液 20 mL 中加入氢氧化钠 (1.14 g 或 28.4 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 反应混合物过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物, 经硅胶柱层析 (用 0%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗

脱) 纯化得到预期的产物 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 207 mg (产率: 11.5%)。所得产物的鉴定结果是: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.38 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.66-7.62 (m, 2 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.41 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.06 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.00-1.98 (m, 2 H), 1.60-1.59 (m, 2 H), 1.47 (m, 6 H)。质谱 m/z : 635.3 [M+H]。

实施例 14

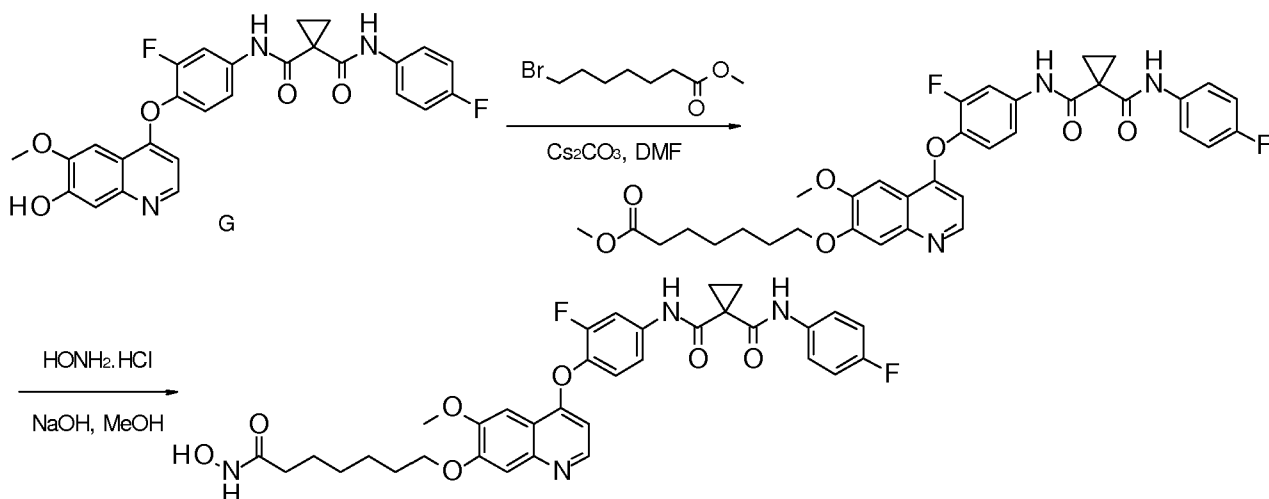
本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[6-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:



利用中间体 H, 采取与实施例 13 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是: 质谱 m/z : 635.2 [M+H]。

实施例 15

本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备:



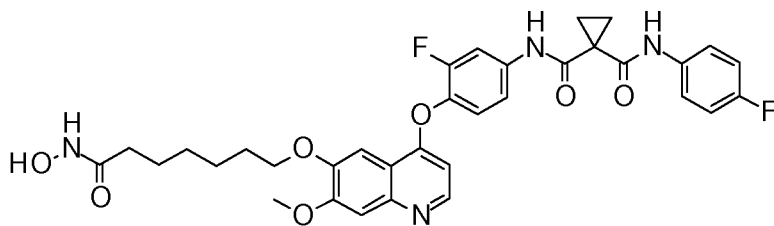
第一步: 于 *N*1'-[3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (中间体 G, 2 g 或 3.96 mmol) 和 7-溴庚酸甲酯 (1.77 g 或 7.92 mmol) 的 DMF 溶液 20 mL 中加入碳酸铯 (2.6 g 或 7.92 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜, 倒入 200 mL 水中, 并用乙酸乙酯萃取 (萃取萃取 3 次每次取 50 mL), 合并有机相、用盐水洗、硫酸钠干

燥、过滤、减压浓缩得到粗产品 1.7 g，用石油醚洗后不用进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步：于 7-[[4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基羰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]庚酸甲酯（1.7 g 粗产品或 2.62 mmol）和盐酸羟胺（1.81 g 或 26.2 mmol）的 20 mL 甲醇溶液中加入氢氧化钠（1.05 g 或 26.2 mmol），所得混合物在室温下搅拌过夜，反应混合物过滤，滤液减压浓缩得到粗产物，经硅胶柱层析（用 0%–10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱）纯化得到预期的产物 N1'-[3-氟-4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 315 mg（产率：18.5%）。所得产物的鉴定结果是：¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 10.38 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1 H), 7.65-7.62 (m, 2 H), 7.51-7.50 (m, 2 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 4.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 1.98-1.95 (m, 2 H), 1.82-1.78 (m, 2 H), 1.55-1.44 (m, 8 H), 1.35-1.33 (m, 2 H)。质谱 *m/z*: 649.1 [M+H]。

实施例 16

本发明所述含喹啉基的羟肟酸类化合物之一 N1'-[3-氟-4-[[6-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备：



利用中间体 H，采取与实施例 15 同样的方法制备。所得产物的鉴定结果是：质谱 *m/z*: 649.2 [M+H]。

实施例 17

抑制激酶的筛选实验：

本例为实施例 13 中制备的化合物 N1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺在 DiscoveRx 公司(4215 Sorrento Valley Blvd, San Diego, CA 92121)的 KinomeScan™ (www.kinomescan.com)的体系中对 1000 nM 化合物浓度的情况下对于 96 个激酶的抑制结果如表 5 所示：

该筛选技术的细节见 Fabian, M. A. et al, *Nat., Biotechnol.* 2005, 23, 329 和 Karaman, M. W. et al, *Nat., Biotechnol.* 2008, 26, 127。从以上代表性的结果看，本发明中的化合物对包括 ALK、AXL、VEGFR2、PDGFR-α、PDGFR-β、c-KIT、Flt3、MEK1、MEK2、CSF1R、EPHA2、EPHA2、MKNK2、SRC、TIE2 等激酶及其突变体具有很强的抑制作用，因而，本发明中的化合物可以用于治疗因这些激酶的异常活性引起的疾病，例如，癌症、银屑病、肝硬化、糖尿病、涉及血管新生的疾病、眼睛疾病、免疫系统疾病、心血管疾病等。

表 5

Kinase Target	Example 13	Kinase Target	Example 13
Ambit Gene Symbol	%Ctrl@1000nM	Ambit Gene Symbol	%Ctrl@1000nM
ABL1(E255K)-phosphorylated	7.8	KIT(V559D,T670I)	0.15
ABL1(T315I)-phosphorylated	19	LKB1	91
ABL1-phosphorylated	4.8	MAP3K4	100
ACVR1B	90	MAPKAPK2	67
ADCK3	100	MARK3	73
AKT1	100	MEK1	0.95
AKT2	100	MEK2	1.8
ALK	1.2	MET	7.7
AURKA	5.2	MKNK1	8.8
AURKB	7	MKNK2	0.1
AXL	1.2	MLK1	32
BMPR2	100	p38-alpha	43
BRAF	87	p38-beta	78
BRAF(V600E)	88	PAK1	66
BTk	2.6	PAK2	76
CDK11	1.2	PAK4	100
CDK2	73	PCTK1	100
CDK3	100	PDGFRA	1.8
CDK7	5.8	PDGFRB	0
CDK9	67	PDPK1	87
CHEK1	96	PIK3C2B	99
CSF1R	0	PIK3CA	100
CSNK1D	54	PIK3CG	66
CSNK1G2	99	PIM1	100
DCAMKL1	100	PIM2	100
DYRK1B	63	PIM3	100
EGFR	6.8	PKAC-alpha	100
EGFR(L858R)	5.7	PLK1	100
EPHA2	0.9	PLK3	100
ERBB2	15	PLK4	0.55
ERBB4	17	PRKCE	100
ERK1	94	RAF1	53
FAK	12	RET	0
FGFR2	65	RIOK2	100
FGFR3	64	ROCK2	53
FLT3	0.85	RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal)	96

GSK3B	100	SNARK	91
IGF1R	21	SRC	0.15
IKK-alpha	100	SRPK3	76
IKK-beta	78	TGFBR1	85
INSR	6	TIE2	0.55
JAK2(JH1domain -catalytic)	64	TRKA	0.5
JAK3(JH1domain -catalytic)	76	TSSK1B	50
JNK1	100	TYK2(JH1domain -catalytic)	98
JNK2	62	ULK2	100
JNK3	100	VEGFR2	1
KIT	0	YANK3	84
KIT(D816V)	2.2	ZAP70	80

实施例 18

对肿瘤细胞中激酶的抑制活性：本例为实施例 9 中制备的化合物 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺在 Carna Biosciences, Inc.公司(www.carnabio.com)的 ACD (Advanced Cellular Dynamics, 3550 General Atomics Court, Building 2, Room 639, San Diego, CA 92121. www.advancedcelldynamics.com) 细胞中激酶活性测试方法(参考文献: Daley, G. Q.; Baltimore, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85(23), 9312)中测定对如下激酶抑制活性: ALK, AXL, FLT3, VEGFR2, c-KIT, c-MET, PDGFR- β , RET 和 SRC。具体步骤如下:

将本发明所述的化合物溶解于二甲基亚砜(DMSO)中,配制成 2 mM 的原液,然后按照七个对半倍数(half-log)系列用 DMSO 稀释得到浓度范围为 2 μ M-600 pM。

测试方法

细胞株维持在含 10%胎牛血清和抗生素的 RPMI-1640 培养液。利用对数期生长的细胞,在含 50 μ L 生长介质的 384 孔板中的每一个孔中分布 5000 个细胞。50 纳升稀释过的化合物加入到适合的孔中,一式两份,细胞在 37 °C 加湿含 5% CO₂ 气氛的培养皿中培养在 48 小时。加入 15 微升 CellTiter-GLO,通过测量发光来测试活性。

测定结果

本发明实施例 9 中制备的化合物在细胞中抑制九种激酶的 IC₅₀ 的值见表 6:

表 6

实施例 9 中制备的化合物	
激酶	细胞中对激酶的抑制 IC ₅₀ (μ M)
ALK	>0.63
AXL	0.019

FLT3	0.031
VEGFR2	0.012
c-KIT	0.115
c-MET	0.119
PDGFR- β	0.172
RET	0.154
SRC	>0.63

由上述数据可看出, 本发明所述的化合物对肿瘤细胞中的几种激酶, 即 AXL, FLT3, VEGFR2, c-KIT, c-MET, PDGFR- β 和 RET 具有很强的抑制作用, 其 IC_{50} 值介于 12-154 nM 之间, 因而, 本发明中的化合物可以用于治疗因这些激酶的异常活性引起的疾病, 例如, 癌症、银屑病、肝硬化、糖尿病、涉及血管新生的疾病、眼睛疾病、免疫系统疾病、心血管疾病等。

实施例 19

对 HDAC 酶 11 种亚型的抑制活性: 本例为实施例 9 中制备的化合物 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和实施例 13 中制备的化合物 $N1'$ -[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]- $N1$ -(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺由 Reaction Biology Corporation 公司 (Reaction Biology Corp., One Great Valley Parkway, Suite 2, Malvern, PA 19355, USA . <http://www.reactionbiology.com/pages/hdac.htm>) 测定对 HDAC 酶活性的抑制, 包括 11 种 HDAC 亚型: HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC8, HDAC9, HDAC10 和 HDAC11。具体步骤如下:

将本发明所述的化合物溶解于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 配制成 10 mM 的原液, 从 10 mM 开始按照 4-倍系列稀释, 做 10 个不同的剂量。测试 HDAC8 活性使用的底物为从 p53 残基 379-382 制备的多肽 RHK(Ac)K(Ac), 测试 2A 类型 HDAC 活性使用的底物为 Boc-Lys(trifluoroacetyl)-AMC, 其余测试使用的底物均为从 p53 残基 379-382 制备的多肽 RHKK(Ac)。

测定结果

本发明实施例 9 和 13 中制备的化合物抑制 11 种 HDAC 亚型酶的 IC_{50} 的值见表 7:

表 7

HDAC 亚型	IC_{50} (μ M)	
	实施例 9 中制备的化合物	实施例 13 中制备的化合物
HDAC1	>10	>10
HDAC2	0.431	2.74
HDAC3	>10	>10
HDAC4	>10	>10
HDAC5	>10	>10
HDAC6	0.242	0.0083

HDAC7	>10	>10
HDAC8	8.94	1.63
HDAC9	>10	>10
HDAC10	>10	11.9
HDAC11	>10	6.13

由上述数据可看出, 本发明所述的化合物实施例 9 对 HDAC2 和 HDAC6 具有强的抑制活性, IC_{50} 值分别为 431 nM 和 242 nM。实施例 13 中制备的化合物特异性地抑制 HDAC6 的活性, IC_{50} 值达到 8.3 nM。因而, 本发明中的化合物可以用于治疗因这些 HDAC 酶的异常活性引起的疾病, 例如, 癌症、癫痫、神经退行性疾病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病或帕金森氏症等。

实施例 20

抗肿瘤实验: 本例采用实施例 1 中制备的 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺于 GTL-16 人体胃癌细胞异种移植裸鼠动物模型中抗肿瘤实验的方法和结果如下:

实验材料

4~5 周龄 SPF 级雌性 BALB/c-nu/nu 小鼠, 体重 12~16 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号: SCXK(京)2006。GTL-16 胃癌细胞购自上海生命科学研究院细胞资源中心。RPM I-1640 细胞培养基、胎牛血清(FBS)及胰蛋白酶消化液来自 Gibco 公司。各种抗生素均购自 Sigma 公司。

实验方法

先进行 GTL-16 胃癌细胞的培养: GTL-16 细胞株接种于含 10% FBS、100 U/ml 青霉素、100 U/ml 链霉素的 RPM I-1640 培养液中, 在 37 °C、5% CO₂、100%湿度的二氧化碳孵育箱中培养, 24 h 即进入对数生长期, 接种后约 48 h 细胞长满瓶底。然后将已长满培养瓶底 80% 的 GTL-16 细胞消化, 1000 r/min 离心 5 min 后, 将细胞稀释至 2×10^7 /ml, 按 0.1 ml/只接种于裸鼠右前腋皮下。接种肿瘤细胞第 12 天后开始给荷瘤裸鼠称重、测量肿瘤大小并将肿瘤大小在 150~200 mm³ 范围的小鼠随机均匀分为溶剂组 (Vehicle 为 0.25%甲磺酸水溶液:PEG-400 = 65:35 v/v) 和实施例 1 中制备的化合物 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺的治疗组 (溶解于 Vehicle 中, 浓度为 5 mg/mL), 每组 6 只小鼠; 其后每天给裸鼠称重并按 0.1 mL/10 g 体重通过灌胃方法口服给药(75 mg/kg 一天一次), 每两天测量每只动物肿瘤的大小, 14 天后, 将荷瘤小鼠颈椎脱臼处死, 取出肿瘤并称重。抑瘤率 (Tumor Growth Inhibition 或 TGI) 计算方法: 实验数据以 mean±SD 表示; 抑瘤率 (TGI) = $[(V_{\text{溶剂组}} - V_{\text{治疗组}}) \div V_{\text{溶剂组}}] \times 100\%$ 。V_{溶剂组} 为溶剂组小鼠肿瘤体积; V_{治疗组} 为治疗组小鼠肿瘤体积。

实验结果

实施例 1 所述本发明化合物治疗组对小鼠肿瘤的抑瘤作用：溶剂组和治疗组分别喂溶剂和药物溶液 14 天后，溶剂组和治疗组动物的肿瘤平均体积分别为 $1811.2 \pm 245.6 \text{ mm}^3$ （每组小鼠的个数 $n=6$ ）和 630.9 ± 354.6 （每组小鼠的个数 $n=6$ ）；因此，治疗组的抑瘤率（TGI）为 65%。

实施例 1 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用实体对照见图 2：与溶剂对照组肿瘤体积相比，治疗组肿瘤有明显的缩小；

实施例 1 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用曲线对照见图 3：治疗组的肿瘤体积明显低于对照组；

实施例 1 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤实验中溶剂组和治疗组小鼠体重的变化见图 4：治疗 14 天后，实施例 1 中化合物治疗组小鼠的体重变化 $<10\%$ ；

从上述抑瘤实验结果来看，本发明中的代表性化合物在异种移植裸鼠动物模型中显示出显著的肿瘤抑制作用，口服给药， 75 mg/kg ，每天一次，14 天后肿瘤抑制率达 65%。治疗组的动物体重变化很小，这说明药物没有明显的毒性。

实施例 21

抗肿瘤实验：采用与实施例 20 相同的方法，本例使用的化合物是实施例 9 中制备的 *N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺。肿瘤模型为 GTL-16 人体胃癌细胞异种移植裸鼠动物模型。

实验结果

实施例 9 所述本发明化合物治疗组对小鼠肿瘤的抑瘤作用：溶剂组和治疗组分别喂溶剂和药物溶液 14 天后，溶剂组和治疗组动物的肿瘤平均体积分别为 $1811.2 \pm 245.6 \text{ mm}^3$ （每组小鼠的个数 $n=6$ ）和 241.1 ± 131.4 （每组小鼠的个数 $n=6$ ）；因此，治疗组的抑瘤率（TGI）为 87%。与溶剂对照组肿瘤体积相比，治疗组肿瘤有明显的缩小。肿瘤实体对照见图 5、实验曲线对照见图 6：

实施例 9 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用实体对照见图 5：与溶剂对照组肿瘤体积相比，治疗组肿瘤有明显的缩小；

实施例 9 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤作用曲线对照见图 6：治疗组的肿瘤体积明显低于对照组；

实施例 9 所述本发明化合物对小鼠肿瘤的抑瘤实验中溶剂组和治疗组小鼠体重的变化见图 7：治疗 14 天后，实施例 9 中化合物治疗组小鼠的体重没有减轻；

从上述抑瘤实验结果来看，本发明中的代表性化合物在异种移植裸鼠动物模型中显示出显著的肿瘤抑制作用，口服给药， 75 mg/kg ，每天一次，14 天后肿瘤抑制率达 87%。治疗组的动物体重没有减轻，这说明药物没有明显的毒性。

实施例 22：

药物组成及制剂：片剂（毫克/片）

实施例 1 制备的化合物: 100; 乳糖, Ph EUR: 182.75;
羧甲基纤维素钠: 12.0; 玉米淀粉浆(5 w/v%): 2.25;
硬脂酸镁: 3.0;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 23:

药物组成及制剂: 片剂(毫克/片)

实施例 5 制备的化合物: 100, 其它物质含量同实施例 22;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 24:

药物组成及制剂: 片剂(毫克/片)

实施例 9 制备的化合物: 50; 乳糖, Ph EUR: 223.75;

羧甲基纤维素钠: 6.0; 玉米淀粉: 15.0;

聚乙烯吡咯烷酮(5 w/v%): 2.25; 硬脂酸镁: 3.0;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 25:

药物组成及制剂: 片剂(毫克/片)

实施例 9 制备的化合物: 50, 其它物质含量与实施例 24 相同;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 26:

药物组成及制剂: 片剂(毫克/片)

实施例 13 制备的化合物: 1.0; 乳糖, Ph EUR: 93.25;

羧甲基纤维素钠: 4.0; 玉米淀粉浆(5 w/v%): 0.75;

硬脂酸镁: 76;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 27:

药物组成及制剂: 片剂(毫克/片)

实施例 13 制备的化合物: 1.0, 其它物质含量与实施例 26 相同;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 28:

药物组成及制剂: 胶囊(毫克/胶囊)

实施例 7 制备的化合物: 10.0; 乳糖, Ph EUR: 488.5; 镁: 1.5;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 29:

药物组成及制剂：胶囊（毫克/胶囊）

实施例 2 制备的化合物：10.0，其它物质含量与实施例 28 相同；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 30：

药物组成及制剂：注射剂（50 毫克/毫升）

实施例 6 制备的化合物：5%； 1 M 氢氧化钠溶液：15%；

0.1 M 盐酸溶液（调节 pH = 7.6）； 聚乙二醇 400：5%；

注射用水调节至 100%；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 31：

药物组成及制剂：注射剂（50 毫克/毫升）

实施例 12 制备的化合物：5%，其它物质含量与实施例 30 相同，最后用注射用水调节至 100%；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 32：

药物组成及制剂：注射剂（10 毫克/毫升）

实施例 11 制备的化合物：1%； 磷酸氢二钠 BP：3.6%；

0.1 M 氢氧化钠溶液：15%； 注射用水调节至 100%；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 33：

药物组成及制剂：注射剂（10 毫克/毫升）

实施例 9 制备的化合物：1%，其它物质含量与实施例 32 相同，注射用水调节至 100%；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 34：

药物组成及制剂：注射剂（1 毫克/毫升） (pH 调节至 6)

实施例 6 制备的化合物：0.1%； 磷酸氢二钠 BP：2.26%；

柠檬酸：0.38%； 聚乙二醇 400：3.5%；

注射用水调节至 100%；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 35：

药物组成及制剂：注射剂（1 毫克/毫升） (pH 调节至 6)

实施例 10 制备的化合物：0.1%，其它物质的含量与实施例 34 相同，最后用注射用水调节至 100%；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 36:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 1 制备的化合物: 10; 失水山梨醇油酸酯: 13.5;

三氯氟甲烷: 910.0; 二氯二氟甲烷: 490.0;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 37:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 3 制备的化合物: 10, 其它物质含量与实施例 36 相同;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 38:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 4 制备的化合物: 0.2; 失水山梨醇油酸酯: 0.27;

三氯氟甲烷: 70.0; 二氯二氟甲烷: 280.0;

二氯四氟乙烷: 1094.0;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 39:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 7 制备的化合物: 0.2, 其它物质含量与实施例 38 相同;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 40:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 8 制备的化合物: 2.5; 失水山梨醇油酸酯: 3.38;

三氯氟甲烷: 67.5; 二氯二氟甲烷: 1086.0;

二氯四氟乙烷: 191.60;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 41:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 11 制备的化合物: 2.5, 其它物质含量与实施例 40 相同;

适用人群: 适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 42:

药物组成及制剂: 气雾剂 (毫克/毫升)

实施例 4 制备的化合物: 2.5; 大豆卵磷脂: 2.7;

三氯氟甲烷: 67.5; 二氯二氟甲烷: 1086.0;

二氯四氟乙烷：191.60；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 43：

药物组成及制剂：气雾剂（毫克/毫升）

实施例 13 制备的化合物：2.5，其它物质含量与实施例 42 相同；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 44：

药物组成及制剂：软膏（/毫升）

实施例 1 制备的化合物：40 毫克；

乙醇：300 微升；

水：300 微升；

1-十二烷基氮杂环庚酮：50 微升；

丙二醇：至 1 毫升；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

实施例 45：

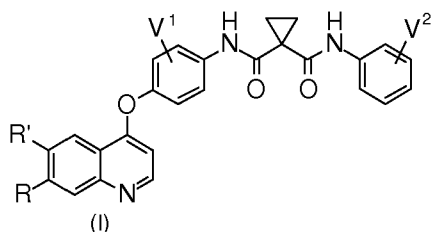
药物组成及制剂：软膏（/毫升）

实施例 7 制备的化合物：40 毫克，其它物质含量与实施例 44 相同；

适用人群：适用于各种因蛋白激酶活性或/及组蛋白去乙酰化酶异常所引起的疾病人群。

权 利 要 求 书

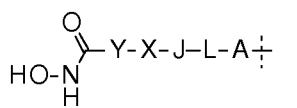
1、一种含喹啉基的羧酸类化合物，该化合物分子结构式如式（I）所示：



式中，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

R 和 R' 二者之一表示含羧酸的基团 Q ，另一表示氢、甲氧基、甲氧基乙氧基或含羧酸的基团 Q ，



其中，含羧酸的基团 Q 表示

；

A 表示 O 、 NH 、 $\text{S}(=\text{O})_m$ 、 C_{1-6} 烷基或不存在 A 基团，且 A 中的氢可被 G^1 取代；

L 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 L 基团，且 L 中的氢可被 G^2 取代；

J 表示 O 、 NH 、 $\text{S}(=\text{O})_m$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 J 基团，且 J 中的氢可被 G^3 取代；

X 表示 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 X 基团，且 X 中的氢可被 G^4 取代；

Y 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基或不存在 Y 基团，且 Y 中的氢可被 G^5 取代；

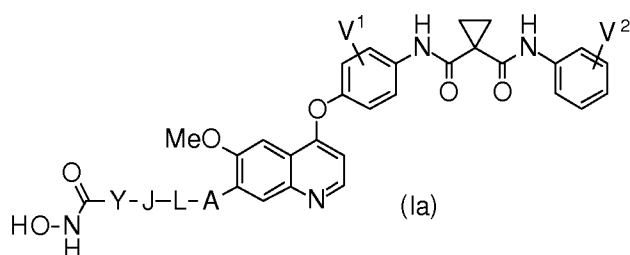
其中：

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 及 G^5 分别独立地表示 H 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{3-12} 杂脂环基、 $\text{R}^1\text{O}-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ 、 $\text{R}^1\text{S}(=\text{O})_m-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NS}(=\text{O})_m-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^1\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{S}(=\text{O})_m\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NS}(=\text{O})_m\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{NR}^5)\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{CHNO}_2)\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{N-CN})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}(=\text{NR}^5)-$ 、 $\text{R}^1\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^5)\text{NR}^4-$ 或 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NS}(=\text{O})(=\text{NR}^5)-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 分别独立地表示 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、 C_{5-6} 杂芳基或 C_{3-12} 杂脂环基；当 R^1 和 R^2 连接于同一氮原子上时，可与该氮原子一起形成一个 C_{3-12} 杂脂环，这个 C_{3-12} 杂脂环可包含 O、N、 $S(=O)_m$ 杂原子；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中的氢可被卤素、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代；

$m = 0-2$ 。

2、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物，其特征在于所述化合物的结构如式 (Ia) 所示：



式中所述，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NMe_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

A 表示 O、NH 或 $S(=O)_m$ ，且 A 中的氢可被 G^1 取代；

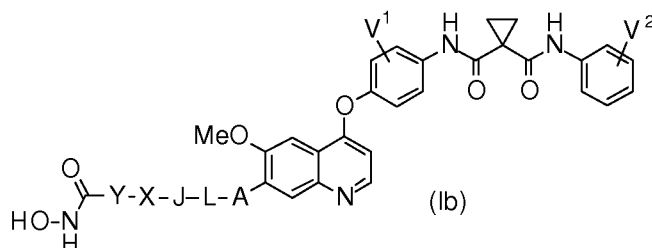
L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 L 中的氢可被 G^2 取代；

J 表示 O、NH 或 $S(=O)_m$ ，且 J 中的氢可被 G^3 取代；

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 Y 中的氢可被 G^5 取代；

$m = 0-2$ 。

3、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物，其特征在于所述化合物的结构如式 (Ib) 所示：



式中所述，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NMe_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

A 表示 O、NH 或 $S(=O)_m$ ，且 A 中的氢可被 G^1 取代；

L 表示 C_{1-6} 烷基，且 L 中的氢可被 G^2 取代；

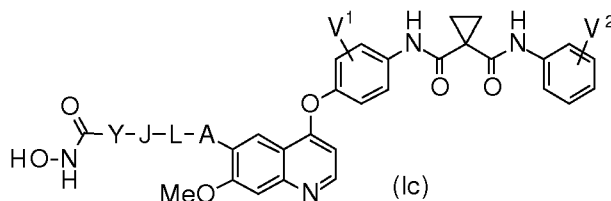
J 表示 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-12} 杂脂环基, 且 J 中的氢可被 G^3 取代;

X 表示 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 或不存在 X 基团;

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G^5 取代;

$m = 0-2$ 。

4、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物, 其特征在于所述化合物的结构如式 (Ic) 所示:



式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NMe_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

A 表示 O、NH 或 $S(=O)_m$, 且 A 中的氢可被 G^1 取代;

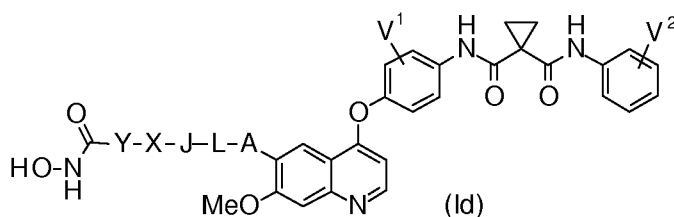
L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 L 中的氢可被 G^2 取代;

J 表示 O、NH 或 $S(=O)_m$, 且 J 中的氢可被 G^3 取代;

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G^5 取代;

$m = 0-2$ 。

5、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物, 其特征在于所述化合物的结构如式 (Id) 所示:



式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NMe_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

A 表示 O、NH 或 $S(=O)_m$, 且 A 中的氢可被 G^1 取代;

L 表示 C_{1-6} 烷基, 且 L 中的氢可被 G^2 取代;

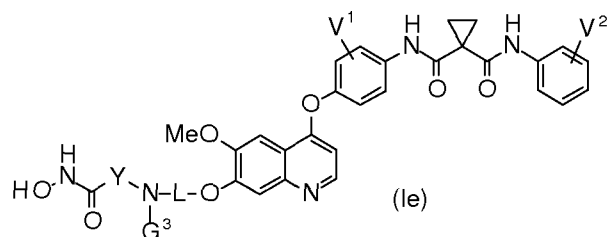
J 表示 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-12} 杂脂环基, 且 J 中的氢可被 G^3 取代;

X 表示 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 或不存在 X 基团;

Y 表示 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G⁵ 取代;

m = 0-2。

6、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物, 其特征在于所述化合物的结构如式 (I e) 所示:



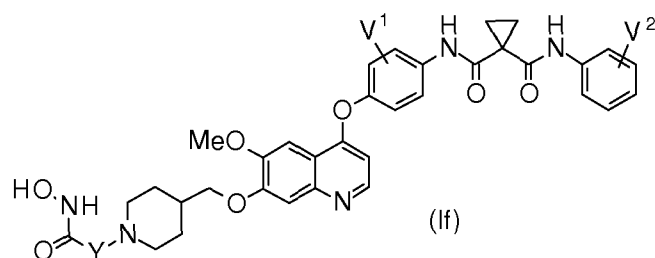
式中所述,

V¹ 和 V² 分别独立地表示氢、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、-NMe₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基;

L 表示 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 且 L 中的氢可被 G² 取代;

Y 表示 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G⁵ 取代。

7、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物, 其特征在于所述化合物的结构如式 (I f) 所示:

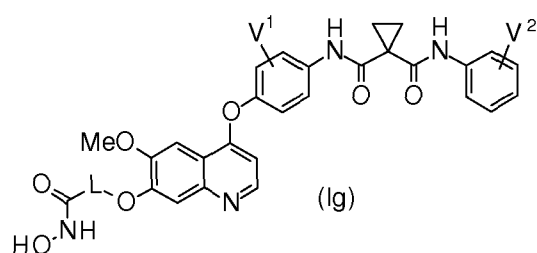


式中所述,

V¹ 和 V² 分别独立地表示氢、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、-NMe₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基;

Y 表示 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 且 Y 中的氢可被 G⁵ 取代。

8、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物, 其特征在于所述化合物的结构如式 (I g) 所示:

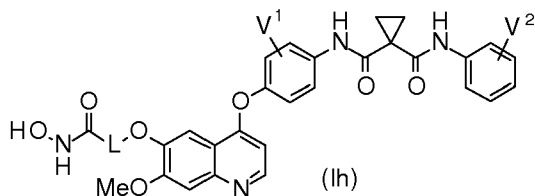


式中所述,

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 L 中的氢可被 G^2 取代。

9、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羟肟酸类化合物，其特征在于所述化合物的结构如式 (Ih) 所示：

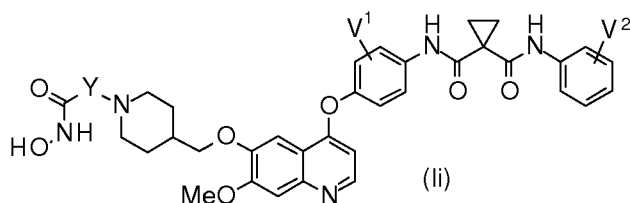


式中所述，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

L 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 L 中的氢可被 G^2 取代。

10、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羟肟酸类化合物，其特征在于所述化合物的结构如式 (Ii) 所示：



式中所述，

V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基；

Y 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 Y 中的氢可被 G^5 取代。

11、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羟肟酸类化合物，其特征在于所述化合物为下列任意一种化合物：

$\text{N1}'$ -[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

$\text{N1}'$ -[3-氟-4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

$\text{N1}'$ -[3-氟-4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

N1'-[3-氟-4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-[3-氟-4-[[6-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

N1'-(4-氟苯基)-N1-[4-[[6-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[6-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺。

12、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羧酸类化合物，其特征在于所述化合物为下列任意一种化合物：

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[3-[[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[3-[[3-(羟氨基)-3-氧代丙基]氨基]丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺；

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[2-(羟氨基)-2-氧代乙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[3-(羟氨基)-3-氧代丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺；

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[7-(羟氨基)-7-氧代庚氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺。

13、根据权利要求 1 所述的一种含喹啉基的羟肟酸类化合物, 其特征在于所述化合物为下列任意一种化合物:

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-[3-氟-4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]-*N*1-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[[1-[2-(羟氨基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基]甲氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲基酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[4-(羟氨基)-4-氧代丁氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

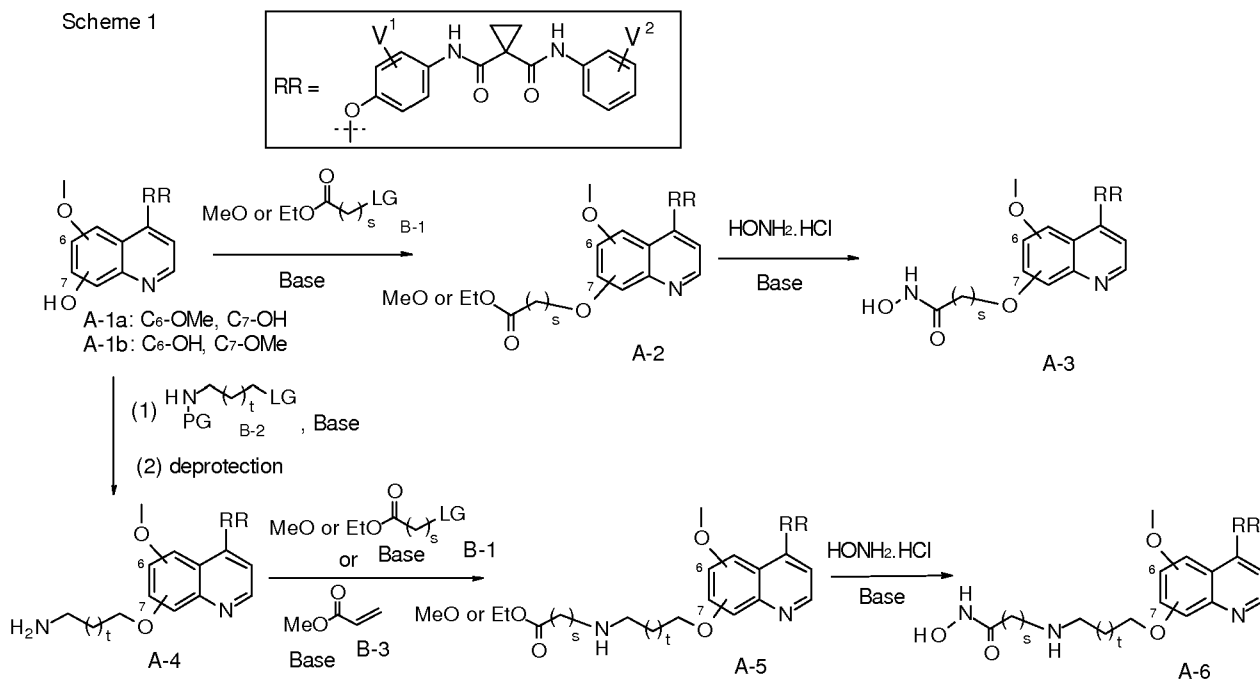
*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[5-(羟氨基)-5-氧代戊氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

*N*1'-(4-氟苯基)-*N*1-[4-[[7-[6-(羟氨基)-6-氧代己氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺。

14、根据权利要求 1~13 任意一项权利要求所述的任意一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的消旋体或对映异构体。

15、权利要求 1~13 任意一项权利要求所述的任意一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的制备方法, 该方法由所示的步骤 Scheme 1 组成:

Scheme 1



其中,

$t = 0-6$;

$s = 1-10$;

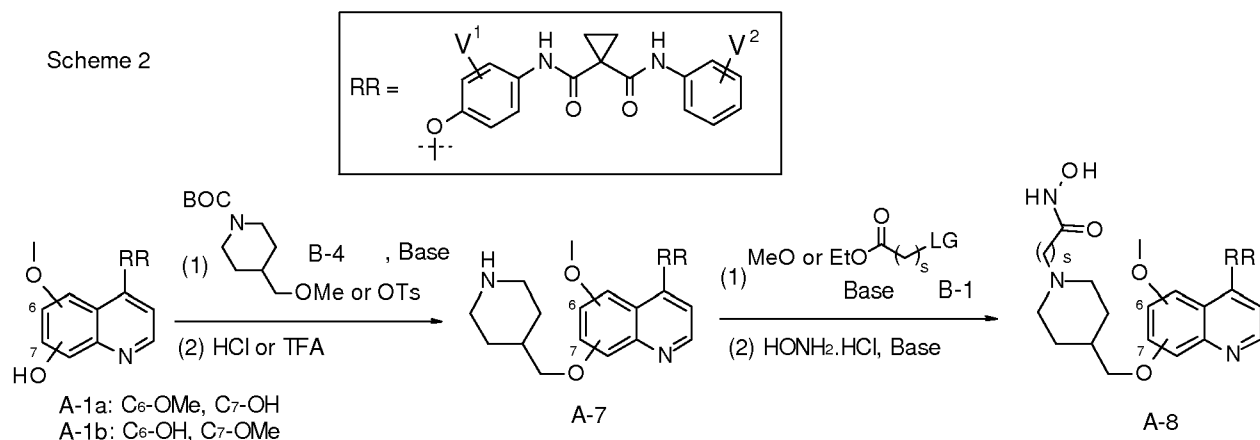
V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

LG 表示有机化学中常见的离去基团, 为 F、Cl、Br、I、MsO、TsO 或 TfO 中的任意一个;

PG 表示有机化学中常见的保护基团, 为 Boc 或 CBZ。

16、权利要求 1~13 任意一项权利要求所述的任一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的制备方法, 该方法由所示的步骤 Scheme 2 组成:

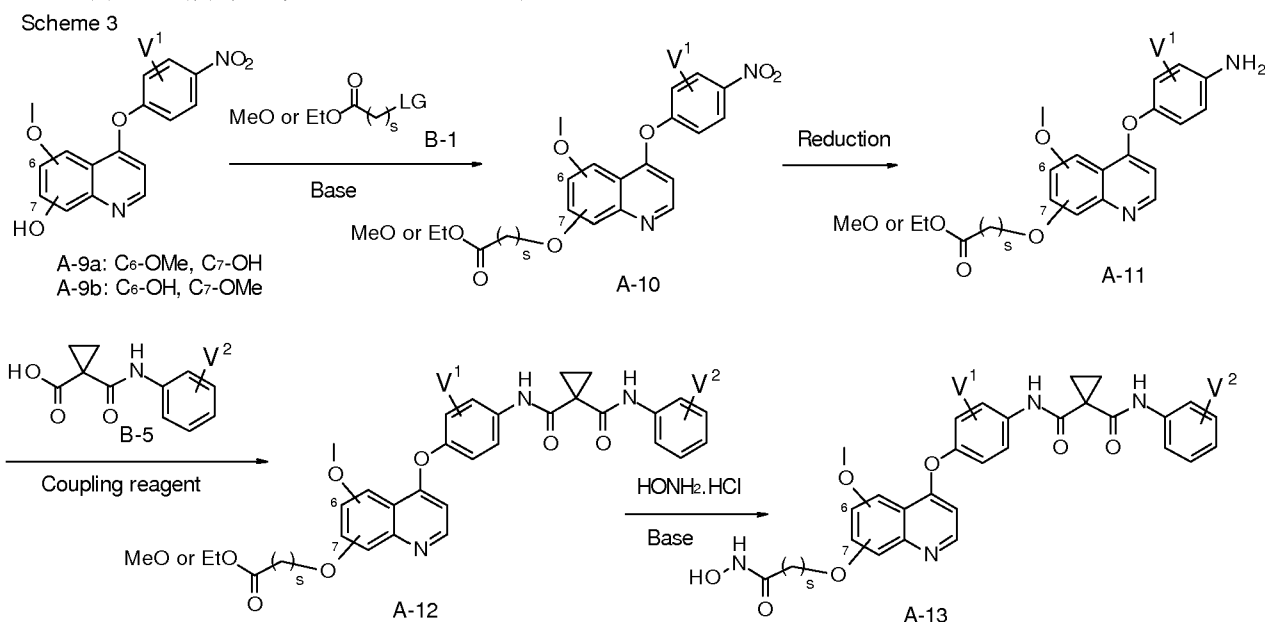
Scheme 2



V^1 和 V^2 分别独立地表示氢、卤素、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂脂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基或 C_{3-12} 杂脂环氧基;

s = 1-10。

17、权利要求 1~13 任意一项权利要求所述的任意一种含喹啉基的羟肟酸类化合物的制备方法，该方法由所示的步骤 Scheme 3 组成：



V¹ 和 V² 分别独立地表示氢、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、-NMe₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂脂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基或 C₃₋₁₂ 杂脂环氧基；

s = 1-10。

18、由权利要求 1~13 任意一项权利要求所述的任意一种含喹啉基的羟肟酸类化合物组成的药物组合物的应用，其特征在于用于治疗因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶异常活性所引起的疾病。

19、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的蛋白激酶为 ALK、AXL、BTK、CDK11、c-Met、KDR、VEGFR2、RET、PDGFR-α、PDGFR-β、c-KIT、Flt3、MEK1、MEK2、CSF1R、EPHA2、MKNK2、TIE2、TRKA、SRC 或 PLK4。

20、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的蛋白激酶为 RON、EGF1R、HER2、HER3、HER4、PDGFR-α、c-fms、FLT1、Src、Frk、Btk、CsK、Abl、Fes、Fps、Fak、AcK、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Hck、Fgr、Yrk、PDK1、TAK1、Tie-1、YSK4、TRK B、TRK C、SLK、PKN2、MST1R、MAP4K 或 DDR2。

21、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的组蛋白去乙酰化酶为 HDAC2 或 HDAC6。

22、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的组蛋白去乙酰化酶为 HDAC1、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10 或 HDAC11。

23、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的疾病为银屑病、肝硬化、糖尿病、涉及血管新生的疾病、眼睛疾病、免疫系统疾病、心血管疾病、癫痫、神经退行性疾病、阿尔茨

海默氏病、亨廷顿氏病或帕金森氏症。

24、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的疾病为肿瘤，包括实体瘤和液体瘤。

25、根据权利要求 18 所述的应用，其特征在于所述的肿瘤包括：肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、阴户癌、何杰金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾癌、中枢神经中枢系统赘生物、脊柱轴肿瘤、垂体腺瘤、胃肠间质肿瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肥大细胞增多症、胶质瘤、肉瘤、淋巴瘤中的一种或任意几种的组合。

26、一种治疗因蛋白激酶和/或组蛋白去乙酰化酶异常活性所引起的疾病的药物，所述药物包含权利要求 1~13 任意一项中所述的任意一种或任意几种化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂合物、前药，或权利要求 1~13 任意一项中所述的任意一种或任意几种化合物的消旋体、对映异构体或其在药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

27、根据权利要求 26 所述的药物，其特征在于所述药物还包含一种或几种药学上可接受的载体。

28、如权利要求 26 或 27 所述的任意一种药物，其特征在于所述药物制剂形式如下：

(1)口服剂；(2)注射剂；(3)肛塞剂；(4)鼻孔吸入剂；(5)滴眼剂；(6)皮肤贴剂。