(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115667251 A
(43)申请公布日 2023.01.31

(21)申请号 202280004578.7
(22)申请日 2022.05.16
(30)优先权数据
10-2021-0063733 2021.05.17 KR
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2022/006994 2022.05.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/245085 KO 2022.11.24
(71)申请人 株式会社沃若诺伊生物
地址 韩国仁川市
申请人 株式会社沃若诺伊
(72)发明人 李尹镐 黄善娥 沈濬燮 田铉琥 都佑美 柳希先 孙正范 金南斗 金圣桓 郑弘烈 李荣伊
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘香宜
(51)Int.Cl.
C07D 413/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/541(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

权利要求书17页 说明书83页

(54)发明名称

杂芳基衍生物化合物、及其用途

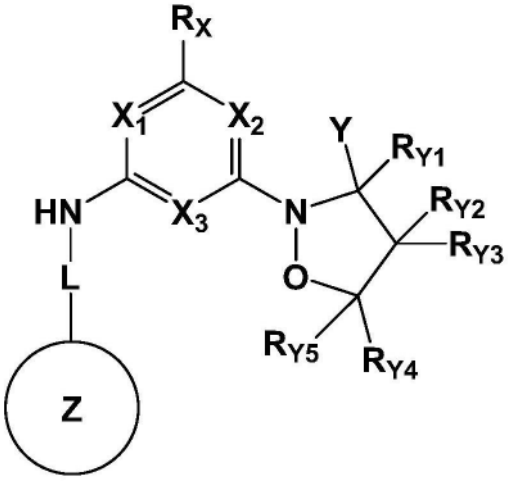
(57)摘要

本公开涉及杂芳基衍生物及其用途。本公开的杂芳基衍生物表现出对EGFR和/或HER2的优异抑制活性，因此可以有效地用作EGFR和/或HER2相关疾病的治疗剂。

CN 115667251 A

1.以下化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐:

[化学式1]



在化学式1中,

X_1至X_3各自独立地为CH或N;

R_X为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-NH_2、-NH(-C_{1-6}烷基)或-N(-C_{1-6}烷基)(-C_{1-6}烷基);

Y为-C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$氢芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基,其中-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$氢芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-(C=O)NR_1R_2、-(C=O)OR_3、-NR_4R_5、-OR_6、-卤素、=O、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基或-卤素;

n为0、1、2、3或4;

R_1至R_3各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基或环烷基;

R_4和R_5各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基;

R_6为-H、-C_{1-6}烷基或苯基,其中所述苯基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基或卤素;

R_{Y1}至R_{Y5}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基,或R_{Y2}和R_{Y3}可彼此连接以形成环烷基或杂环烷基,R_{Y4}和R_{Y5}可彼此连接以形成环烷基或杂环烷基,且R_{Y3}和R_{Y4}可彼此连接以形成芳基或杂芳基;

L为-(CH_2)m-、-C(=O)-或不存在;

m为0、1、2、3或4;

环Z为芳基、杂芳基、氢芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基,其中所述芳基、杂芳基、氢芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-NR_7R_8、-OH、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-S-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(=N-O-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、=O、-卤素或Z_1,或所述芳基、杂芳基、氢芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环中的两个或更多个取代基可彼此连接以形成稠合的环或螺环,其中所述稠合的环或螺环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}烷基、-卤素或Z_1;

R_7和R_8各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-(C=O)-C_{1-6}烷基或-(C=O)-C_{1-6}卤代烷基；

Z_1为环烷基、杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-C(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、=O、-NR_9R_{10}、-卤素、环烷基或Z_2；

R_9和R_{10}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

Z_2为杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、=O、-$NR_{11}R_{12}$、环烷基或Z_3；

R_{11}和R_{12}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；且

Z_3为杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或环烷基。

2.权利要求1所述的化学式I表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐，其中

X_1至X_3各自独立地为CH或N；

R_X为-H、-NH_2、-NH(-C_{1-6}烷基)或-N(-C_{1-6}烷基)(-C_{1-6}烷基)；

Y为-C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基，其中-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-(C=O)NR_1R_2、-(C=O)OR_3、-NR_4R_5、-OR_6、-卤素、=O、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、芳基或杂芳基中至少一个H可取代有-卤素；

n为0、1或2；

R_1至R_3各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基或环烷基；

R_4和R_5各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

R_6为-C_{1-6}烷基或苯基，其中所述苯基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基或卤素；

R_{Y1}至R_{Y5}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基，或R_{Y2}和R_{Y3}可彼此连接以形成环烷基，且R_{Y3}和R_{Y4}可彼此连接以形成芳基；

L为-(CH_2)m-、-C(=O)-或不存在；

m为0、1或2；

环Z为芳基、杂芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基，其中所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-NR_7R_8、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-S-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(=N-O-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、=O、-卤素或Z_1，或所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环的两个或更多个取代基可彼此连接以形成稠合的环或螺环，其中所述稠合的环或螺环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或Z_1；

R_7和R_8各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-(C=O)-C_{1-6}烷基或-(C=O)-C_{1-6}卤代烷基；

Z_1为环烷基、杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、=O、-NR_9R_{10}、-卤素、环烷基或Z_2；

R_9和R_{10}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

Z_2为杂环烷基、杂二环烷基或-NH-杂环烷基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基或-NH-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、=O、-$NR_{11}R_{12}$、环烷基或Z_3；

R_{11}和R_{12}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；且

Z_3为杂环烷基、杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或环烷基。

3.权利要求1所述的化学式I表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐，其中

X_1为N；

X_2和X_3各自独立地为CH或N；且

R_X为-H、-NH_2，或-NH(-C_{1-6}烷基)。

4.权利要求1所述的化学式I表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐，其中

Y为-C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基，其中-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}炔基、-CN、-(C=O)NH-环烷基、-(C=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-O(C_{1-6}烷基)、-O-苯基、-卤素、=O、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、芳基或杂芳基中至少一个H可取代有-卤素；

n为0或1;且

R_{Y1}至R_{Y5}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基,或R_{Y2}和R_{Y3}可彼此连接以形成3-至6-元环烷基,且R_{Y3}和R_{Y4}可彼此连接以形成苯基。

5.权利要求1所述的化学式I表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐,其中

L为-$(CH_2)_m$-、-C(=O)-或不存在;

m为0或1;

环Z为芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基,其中所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-NR_7R_8、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-S-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=N-O-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、=O、-卤素或Z_1,其中所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或-卤素,或所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基环中的两个或更多个取代基可彼此连接以形成稠合的环或螺环,其中所述稠合的环或螺环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或Z_1;

R_7和R_8各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-(C=O)-C_{1-6}烷基或-(C=O)-C_{1-6}卤代烷基;

Z_1为3-至7-元环烷基、5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基、6-至10-元杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基,其中所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基、6-至10-元杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O、P、P(=O)和S,且所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基、6-至10-元杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、=O、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-卤素、环烷基或Z_2;

Z_2为5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-NH-杂环烷基,其中所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O和S,且所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-NH-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、=O、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、3-至7-元环烷基或Z_3;和

Z_3为5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基,其中所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O和S,且所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或3-至7-元环烷基。

6.权利要求1所述的化学式I表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐,其中化学式1表示的化合物选自以下化合物:

(1)(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(2)(S)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(3) (S)-6-(3-苄基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(4) (R)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(5) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(6) (R)-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(7) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代苯基)嘧啶-4-胺；

(8) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(9) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-吗啉代苯基)嘧啶-4-胺；

(10) (R)-1'-(4-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N,N-二甲基-[1,4'-联哌啶]-4-胺；

(11) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺；

(12) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(甲基磺酰基)-5-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(13) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺；

(14) (R)-2-(3-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-甲基丙腈；

(15) (R)-2-(3-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基丙腈；

(16) (R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-(3-苯氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(17) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(18) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(19) (R)-N^1-(6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-N^4-(2-(二甲基氨基)乙基)-N^4-甲基苯-1,4-二胺；

(20) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(21) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(22) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(23) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺；

(24) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺；

(25) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(26) (R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1)-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(27) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(28) (R)-6-(3-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(29) (R)-6-(3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(30) (R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(31) (R)-6-(3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(32) (R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(33) (R)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(34) (R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(35) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(36) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(37) (R)-6-(3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(38) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(39) (R)-6-(3-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(40) (R)-6-(3-(3-氟-5-硫吗啉代苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(41) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(42) (R)-6-(3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-

胺；

(43)(R)-3-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苯甲酸异丙酯；

(44)(R)-N-环己基-3-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苯甲酰胺；

(45)(R)-6-(3-(3′,5-二氟-[1,1′-联苯]-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(46)(R)-N,N-二甲基-7-(2-甲基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺；

(47)(R)-N,N-二甲基-2-(2-甲基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-胺；

(48)(R)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-胺；

(49)(6aR,8S)-8-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基-N-(6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-3-胺；

(50)N-(4-(4-(5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(51)(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(52)(R)-N-(2-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(53)(R)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(54)(R)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(55)(R)-N-(2-乙氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(56)N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(57)N-(2-甲氧基-4-(4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(58)(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(59)N-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(60)(R)-1-(4-(1-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮；

(61)(R)-N-(4-(4-(4-环丙基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(62) (R) -N- (2-甲氧基-4- (4- (吡咯烷-1-基) 哌啶-1-基) 苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(63) (R) -N- (4- (4- (4-环丙基哌嗪-1-基) -[1,4′-联哌啶]-1′-基) -2-甲氧基苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(64) (R) -N- (4- (2- (二甲基氨基) 乙氧基) -2-甲氧基苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(65) (R) -N- (4- ((2- (二甲基氨基) 乙基) 硫基) -2-甲氧基苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(66) (R) -N- (2-甲氧基-4-硫吗啉代苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(67) (R) -N- (2-甲氧基-4- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(68) (R) -N- (4- (4-烯丙基哌嗪-1-基) 苯基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(69) N- (4- ((R) -3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 苯基) -6- ((R) -3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(70) N- (4- ((S) -2- ((二甲基氨基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 苯基) -6- ((R) -3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(71) (R) -N- (1- (1- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌啶-4-基) -1H-吡唑-4-基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(72) (R) - (4-甲基哌嗪-1-基) (4- ((6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲酮；

(73) (R) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) -N- (3- (三氟甲基) 苯基) 嘧啶-4-胺；

(74) N- (5- ((1S,4S) -2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基) -2-氟吡啶-3-基) -6- ((R) -3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(75) (R) -1- (4- ((6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 吡咯烷-2-酮；

(76) (R) -2-甲基-5- ((6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基) 异吲哚啉-1-酮；

(77) (R) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) -N- (4- (哌嗪-1-基) 苯基) 嘧啶-4-胺；

(78) (R) -N- (6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-基) -1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺；

(79) (R) -N- (5- (4- (二甲基氨基) 哌啶-1-基) 吡啶-2-基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(80) (R) -N- (8- (1-甲基-1H-吡唑-5-基) -2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-5-基) -6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(81) (R) -1-环丙基-4- (3-甲氧基-4- ((6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) -1,4-氮杂磷杂环己烷4-氧化物；

(82) N- (4- ((2R,6S) -2,6-二甲基吗啉代) 苯基) -6- ((R) -3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-胺；

(83) 6- ((R) -3-苯基异噁唑烷-2-基) -N- ((R) -7- (吡咯烷-1-基) -6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基) 嘧啶-4-胺；

(84) (R) -N,N-二甲基-1’- (4- ((6- (3-苯基异噁唑烷-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) -[1,4’-联哌啶]-4-胺；

(85) (R)-N-(5-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺;

(86)3-氯-N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺;

(87) (R)-N-(5-((6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙酰胺;

(88) (R)-7-(5-甲氧基-2-甲基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺;

(89) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(90) (R)-6-(3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(91) (R)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(92) (R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(93) (R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(94) (R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(95) (R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(96) (R)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(97)N-(4-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(98) (R)-N-(4-(4-(二乙基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(99)N-(2-甲氧基-4-((R)-2-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(100) (R)-3-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苯甲酸异丙酯;

(101) (R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(102) (R)-N-(3-甲氧基-4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(103) (R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(104) (R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-

基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(105)(R)-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(106)(R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(107)(R)-N-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(108)(R)-N-(2-甲基-4-吗啉代苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(109)(R)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(110)(R)-N-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(111)(R)-N4-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-2,4-二胺；

(112)(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(3-苯基异噁唑烷-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺；

(113)(R)-2-甲氧基-N4-(1-甲基哌啶-4-基)-N1-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺；

(114)(R)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(115)(R)-1′-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-[1,4’-联哌啶]-4-胺；

(116)N-(4-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(117)(R)-N-(3-乙基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(118)(R)-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(119)(R)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(120)(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(121)(R)-2-(4-(1-(2-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇；

(122)(R)-1-(4-(4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮；

(123)(R)-N-(3,5-二氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(124)(R)-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(125)(R)-6-(3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(126)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(127)(R)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(128)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(129)(R)-6-(3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(130)(R)-6-(3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(131)(R)-6-(3-(3-(二甲基氨基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(132)(R)-N-(5-氯-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(133)(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(134)(R)-7-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯；

(135)(R)-N-(4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(136)N-(4-(6-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(137)(R)-3-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)噁唑烷-2-酮；

(138)(R)-N-(5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(139)(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(140)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(141)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(142)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-异丙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(143)(R)-N-(5-环丙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(144)(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(145)(R)-1-(5-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)乙-1-酮;

(146)(R,E)-1-(5-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)乙-1-酮O-甲基肟;

(147)(R)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(148)(R)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(149)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(150)(R)-N-(6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-5'-甲氧基螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-6'-胺;

(151)(R)-6'-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5'-甲氧基螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮;

(152)(R)-1-(6-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-1'-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮;

(153)(R)-6-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲氧基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮;

(154)(R)-N-(6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1'-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-6-胺;

(155)(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺;

(156)(R)-N-(6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-3-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-9H-咔唑-2-胺;

(157)(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺;

(158)(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺;

(159)(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺;

(160)(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺;

(161)(R)-N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙酰胺;

(162)(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(163)(R)-N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙酰胺;

(164)(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-

(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(165)(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(166)(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(167)(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(168)(S)-6-(3-(5-氟吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(169)(R)-6-(3-(5-氟吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(170)(R)-3-氟-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苄腈；

(171)(S)-3-氟-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苄腈；

(172)(R)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯；

(173)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((R)-2-甲基异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(174)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((R)-异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(175)(S)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯；

(176)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((S)-2-甲基异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(177)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((S)-异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(178)(R)-6-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(179)(R)-6-(3-(呋喃-2-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(180)(R)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(181)(S)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(182)(R)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(183)(S)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(184)(R)-6-(3-(3-(二氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(185)(S)-6-(3-(3-(二氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(186)(R)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯;

(187)(S)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯;

(188)(R)-N-(6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)环丙烷甲酰胺;

(189)(R)-N-(6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺;

(190)(R)-N-(环戊基甲基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(191)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-氟苄基)嘧啶-4-胺;

(192)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)嘧啶-4-胺;

(193)(R)-6-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-2-甲基异吲哚啉-1-酮;

(194)(R)-3-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吲唑-6-甲腈;

(195)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(9-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)-2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(196)(R)-N-(2,5-二氯-4-(9-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(197)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-5-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(198)(R)-N-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺;

(199)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-乙烯基苯基)嘧啶-4-胺;

(200)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙炔基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(201)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺;

(202)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺;

(203)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-吗啉代苯基)嘧啶-4-胺;

(204)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N4-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-N2-甲基嘧啶-2,4-二胺;

(205)(R)-4-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-

1-基)哌啶-1-基)苯基)吡啶-2-胺；

(206)(R)-N-(4-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(207)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(208)(R)-N-(4-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(209)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(210)(R)-N-(4-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(211)(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(212)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(213)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(214)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(215)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(216)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(217)6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(218)(R)-N-(2-甲氧基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(219)N-(4-(4-(6-乙基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(220)N-(4-(4-(3-乙基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺；

(221)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1,4)-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺；

(222)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

(223)(R)-1-(1-(4-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪-2-酮；

(224)(R)-4-(1-(4-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-1-甲基哌嗪-2-酮；

(225)(R)-1-甲基-5-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮;

(226)(R)-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

(227)(S)-1-甲基-5-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮;

(228)(S)-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮;

(229)N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基苯并[d]异噁唑-2(3H)-基)嘧啶-4-胺;

(230)N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基苯并[d]异噁唑-2(3H)-基)嘧啶-4-胺;

(231)(S)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺;

(232)(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺;

(233)(S)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺;和

(234)(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺;

(235)(R)-6-(3-异丙基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;

(236)(S)-6-(3-异丙基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺;和

(237)(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺。

7.用于治疗或预防癌症的药物组合物,其包含根据权利要求1至6任一项的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分。

8.权利要求7所述的药物组合物,其中所述组合物抑制EGFR和/或HER2。

9.权利要求8所述的药物组合物,其中所述组合物抑制选自以下的任何一个或多个

EGFR Del19/C797S、EGFR L858R/C797S、EGFR L861Q、EGFR G719A、EGFR S768I、EGFR L718Q、EGFR G724S、EGFR d746-750、EGFR d746-750/C797A、EGFR d746-750/C797S、EGFR d746-750/T790M/C797S、EGFR D761Y、EGFR G719C、EGFR G719D、EGFR G719S、EGFR L747S、EGFR L792F、EGFR L858R、EGFR L792F/L858R、ERBB2/HER2和ERBB4/HER4。

10.权利要求7所述的药物组合物,其中所述癌症为选自以下的一个或多个:假粘液瘤、肝内胆道癌、肝胚细胞瘤、肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、骨髓增生异常综合征、成胶质细胞瘤、口腔癌、唇癌、蕈样真菌病、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、基底细胞癌症、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌症、男性乳腺癌、脑癌、垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胆道癌、结肠直肠癌、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、法特壶腹癌症、膀胱癌、腹膜癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、窦癌、非小细胞肺癌、舌

癌、星形细胞瘤、小细胞肺癌、小儿脑癌、小儿淋巴瘤、小儿白血病、小肠癌、脑膜瘤、食道癌、神经胶质瘤、肾盂癌、肾癌、心脏癌、十二指肠癌、恶性软组织癌、恶性骨癌、恶性淋巴瘤、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤、眼癌、外阴癌、输尿管癌、尿道癌、原发部位不明的癌、胃淋巴瘤、胃癌、胃癌、胃肠间质癌、肾母细胞癌、乳腺癌、肉瘤、阴茎癌、咽癌、妊娠绒毛膜癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、前列腺癌、转移性骨癌、转移性脑癌、纵隔癌、直肠癌、直肠癌、阴道癌、脊髓癌、听神经瘤、胰腺癌、唾液腺癌、卡波西肉瘤、佩吉特病、扁桃体癌、鳞状细胞癌、肺腺癌、肺癌、肺鳞状细胞癌、皮肤癌、肛门癌、横纹肌肉瘤、喉癌、胸膜癌、血癌和胸腺癌。

11.治疗或预防EGFR-和/或HER2-相关的疾病的方法,包括向需要的受试者给药治疗有效量的根据权利要求1至10任一项的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求1至10任一项的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐在用于制备治疗或预防EGFR-和/或HER2-相关的疾病的药物中的用途。

杂芳基衍生物化合物、及其用途

【技术领域】

[0001] 本公开涉及杂芳基衍生化合物及其医药用途。具体地，本公开涉及具有EGFR和/或HER2抑制活性的杂芳基衍生化合物。

【背景技术】

[0002] 蛋白激酶通过充当分子开关参与信号通路，并且细胞中激酶引起的靶蛋白的活性和非活性之间的转换必须被平稳地调节。如果激活和非激活状态之间的转换被异常调节，细胞内信号传递被过度激活或失活，导致不可控的细胞分裂和增殖。特别地，由蛋白激酶基因的突变、扩增和/或过表达引起的异常活化导致各种肿瘤的发展和进展，或者在各种疾病如炎性疾病、脑变性疾病和自身免疫性疾病等的发作中起决定性作用。

[0003] 表皮生长因子受体(EGFR)，ErbB家族中的一种受体酪氨酸激酶，在许多上皮细胞肿瘤中异常活跃，包括非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、结肠直肠癌、直肠腺癌、头颈部癌、胃癌和前列腺癌。众所周知，EGFR-酪氨酸激酶的激活导致连续的细胞增殖、侵入周围组织、远处转移和血管生成，并增加细胞存活。

[0004] 此外，已知EGFR Del19或EGFR L858R(一种EGFR突变)是非小细胞肺癌和头颈癌的主要原因，并且已经开发了针对这些突变的治疗剂易瑞沙和特罗凯，并且目前正在临床实践中使用。然而，当将这些药物用于患者时，观察到了导致基于药物结构的EGFR二次突变的获得性耐药性，并且还发现这是耐药性的真正主要原因。当第一代EGFR抑制剂平均使用约10个月时，位于EGFR激酶看门人的称为T790M突变的获得性耐药发生，因此第一代EGFR抑制剂无效。换句话说，发生了EGFR Del19/T790M或EGFR L858R/T790M双突变，这阻止了现有治疗剂表现出药效。已经开发出来奥西替尼，其是一种第三代EGFR-TKI靶向药物，根据EGFR T790M突变，它对耐药性表现出高反应性，但据报道它也会导致耐药性(Niederst MJ.等人，Clin Cancer Res,2015,17(21):3924-3933)。EGFR C797S突变被认为是导致对奥西莫替尼耐药的主要机制之一，据报道，约40％的临床试验患者具有EGFR C797S突变(Thress KS.等人，Nature Medicine,2015,21:560-562)。因此，EGFR Del19/C797S(EGFR DC)或EGFR L858R/C797S(EGFR LC)可能是主要目标。

[0005] 此外，表达EGFR稀有(或不常见)和药物抗性突变的L861Q、G719A、S768I、L718Q、G724S等也可能是潜在的靶标。

[0006] 同时，HER2(人类表皮生长因子受体2;也称为ErbB2)，是ErbB家族的受体酪氨酸激酶，与其他EGFR受体HER1(EGFR,ErbB1)、HER3(ErbB3)或HER4(ErbB4)形成同二聚体或异二聚体，并通过细胞内酪氨酸残基的自磷酸化而被激活，这在正常细胞和癌细胞中的细胞增殖、分化和存活中起重要作用(Di Fiore PP.等人，Science.1987,237(481):178-182)。已知HER2在几种癌症中过表达，如乳腺癌、胃癌和卵巢癌(Hardwick RH.等人，Eur.J Surg Oncol.1997,23(1):30-35;Korkaya H.等人，Oncogene.2008,27(47):6120-6130)。

[0007] 如上所述，对能够通过调节EGFR活性(特别是C797S突变，如EGFR Del19/C797S和EGFR L858R/C797S，EGFR罕见突变，药物抗性突变等)和/或HER2有效用于治疗EGFR和/或

HER2相关疾病的新化合物的需求日益增长。

【发明内容】

[0008] 【技术问题】

[0009] 本公开的目的是提供具有新结构的杂芳基衍生物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐。

[0010] 本公开的另一个目的是提供一种制备杂芳基衍生化合物的方法。

[0011] 本公开的另一个目的是提供杂芳基衍生化合物的药物用途，具体地，涉及包含杂芳基衍生化合物作为活性成分的用于治疗或预防EGFR和/或HE R2相关疾病的药物组合物，该化合物用于治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病的用途，或用于治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病的方法，包括施用该化合物。

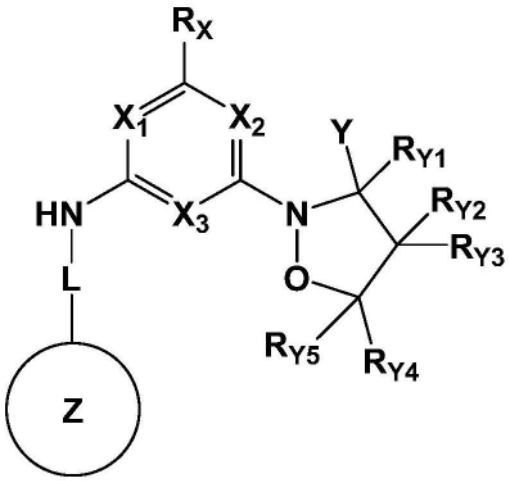
[0012] 【技术方案】

[0013] 为了实现上述目的，本发明人努力研究，结果发现由化学式1表示的以下杂芳基衍生化合物抑制EGFR和/或HER2激活的细胞的增殖，并完成了本发明。

[0014] 杂芳基衍生物化合物

[0015] 本发明提供以下化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐:

[0016] [化学式1]

[0017] 

[0018] 在化学式1中，

[0019] X_1至X_3各自独立地为CH或N；

[0020] R_X为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-NH_2、-NH(-C_{1-6}烷基)或-N(-C_{1-6}烷基)(-C_{1-6}烷基)；

[0021] Y为-C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$氢芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基，其中-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$氢芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-(C=O)NR_1R_2、-(C=O)OR_3、-NR_4R_5、-OR_6、-卤素、=O、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基或-卤素；

[0022] n为0、1、2、3或4；

[0023] R_1至R_3各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基或环烷基；

[0024] R_4和R_5各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

[0025] R_6为-H、-C_{1-6}烷基或苯基，其中所述苯基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基或卤素；

[0026] R_{Y1}至R_{Y5}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基，或R_{Y2}和R_{Y3}可彼此连接以形成环烷基或杂环烷基，R_{Y4}和R_{Y5}可彼此连接以形成环烷基或杂环烷基，且R_{Y3}和R_{Y4}可彼此连接以形成芳基或杂芳基；

[0027] L为-$(CH_2)_m$-、-C(=O)-或不存在；

[0028] m为0、1、2、3或4；

[0029] 环Z为芳基、杂芳基、氢芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基，其中所述芳基、杂芳基、氢芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-NR_7R_8、-OH、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-S-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=N-O-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、=O、-卤素或Z_1，或所述芳基、杂芳基、氢芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环中的两个或更多个取代基可彼此连接以形成稠合的环或螺环，其中所述稠合的环或螺环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}烷基、-卤素或Z_1；

[0030] R_7和R_8各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-(C=O)-C_{1-6}烷基或-(C=O)-C_{1-6}卤代烷基；

[0031] Z_1为环烷基、杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-C(=O)-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、=O、-NR_9R_{10}、-卤素、环烷基或Z_2；

[0032] R_9和R_{10}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

[0033] Z_2为杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基、芳基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、=O、-$NR_{11}R_{12}$、环烷基或Z_3；

[0034] R_{11}和R_{12}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；且

[0035] Z_3为杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基环中

至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或环烷基。

[0036] 根据本发明的一个实施方案，以上化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐可包含在以下范围内：

[0037] X_1至X_3各自独立地为CH或N；

[0038] R_X为-H、-NH_2、-NH(-C_{1-6}烷基)或-N(-C_{1-6}烷基)(-C_{1-6}烷基)；

[0039] Y为-C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基，其中-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-(C=O)NR_1R_2、-(C=O)OR_3、-NR_4R_5、-OR_6、-卤素、=O、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述杂环烷基、芳基或杂芳基中至少一个H可取代有-卤素；

[0040] n为0、1或2；

[0041] R_1至R_3各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基或环烷基；

[0042] R_4和R_5各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

[0043] R_6为-C_{1-6}烷基或苯基，其中所述苯基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基或卤素；

[0044] R_{Y1}至R_{Y5}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基，或R_{Y2}和R_{Y3}可彼此连接以形成环烷基，且R_{Y3}和R_{Y4}可彼此连接以形成芳基；

[0045] L为-$(CH_2)_m$-、-C(=O)-或不存在；

[0046] m为0、1或2；

[0047] 环Z为芳基、杂芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基，其中所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-NR_7R_8、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-S-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=N-O-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、=O、-卤素或Z_1，或所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、环烷基或杂环烷基环的两个或更多个取代基可彼此连接以形成稠合的环或螺环，其中所述稠合的环或螺环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或Z_1；

[0048] R_7和R_8各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-(C=O)-C_{1-6}烷基或-(C=O)-C_{1-6}卤代烷基；

[0049] Z_1为环烷基、杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基、杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、=O、-NR_9R_{10}、-卤素、环烷基或Z_2；

[0050] R_9和R_{10}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基；

[0051] Z_2为杂环烷基、杂二环烷基或-NH-杂环烷基，其中所述杂环烷基、杂二环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一：N、O、P、P(=O)和S，且所述杂环烷基、杂二环烷基或-NH-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、=O、-$NR_{11}R_{12}$、环烷基或Z_3；

[0052] R_{11}和R_{12}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基;且

[0053] Z_3为杂环烷基、杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基,其中所述杂环烷基、杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O、P、P(=O)和S,且所述杂环烷基、杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或环烷基。

[0054] 根据本发明的一个实施方案,以上化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐可包含在以下范围内:

[0055] X_1为N;

[0056] X_2和X_3各自独立地为CH或N;且

[0057] R_X为-H、-NH_2,或-NH(-C_{1-6}烷基)。

[0058] 根据本发明的一个实施方案,以上化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐可包含在以下范围内:

[0059] Y为-C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基,其中-$(CH_2)_n$芳基、-$(CH_2)_n$杂芳基或-$(CH_2)_n$氢杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}炔基、-CN、-(C=O)NH-环烷基、-(C=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-O(C_{1-6}烷基)、-O-苯基、-卤素、=O、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中所述杂环烷基、芳基或杂芳基中至少一个H可取代有-卤素;

[0060] n为0或1;且

[0061] R_{Y1}至R_{Y5}各自独立地为-H或-C_{1-6}烷基,或R_{Y2}和R_{Y3}可彼此连接以形成3-至6-元环烷基,且R_{Y3}和R_{Y4}可彼此连接以形成苯基。

[0062] 根据本发明的一个实施方案,以上化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐可包含在以下范围内:

[0063] L为-(CH_2)m-、-C(=O)-或不存在;

[0064] m为0或1;

[0065] 环Z为芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基,其中所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氰基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-CN、-NR_7R_8、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-S-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}卤代烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(=N-O-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、=O、-卤素或Z_1,其中所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或-卤素,或所述芳基、杂芳基、氢杂芳基、3-至7-元环烷基或5-至7-元杂环烷基环中的两个或更多个取代基可彼此连接以形成稠合的环或螺环,其中所述稠合的环或螺环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或Z_1;

[0066] R_7和R_8各自独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-(C=O)-C_{1-6}烷基或-(C=O)-C_{1-6}卤代烷基;

[0067] Z_1为3-至7-元环烷基、5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基、6-至10-元杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基,其中所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基、6-至10-元杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O、P、P(=O)和S,且所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基、6-至10-元杂螺烷基、-C_{1-6}烷基-杂环烷基、-(C=O)-杂环

烷基、-NH-杂环烷基或杂芳基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}氨基烷基、-C_{1-6}卤代烷基、-C_{1-6}烯基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、=O、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-卤素、环烷基或Z_2;

[0068] Z_2为5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-NH-杂环烷基,其中所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-NH-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O和S,且所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-NH-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}羟基烷基、-C_{1-6}烯基、-C_{1-6}炔基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、=O、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、3-至7-元环烷基或Z_3;且

[0069] Z_3为5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基,其中所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基在环中包含选自以下的至少之一:N、O和S,且所述5-至7-元杂环烷基、6-至10-元杂二环烷基或-C_{1-6}烷基-杂环烷基环中至少一个H可取代有-C_{1-6}烷基或3-至7-元环烷基。

[0070] 根据本发明的一个实施方案,以上化学式1表示的化合物可选自下表1所列的化合物。

[0071] 在本公开中,除非另有说明,术语"烷基"可以指与它们键合的直链或支链无环、环状或饱和烃。例如,"C_{1-6}烷基"可以表示含有1至6个碳原子的烷基。例如,无环烷基可以包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。环状烷基可与本文所用的"环烷基"互换使用,例如,可包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0072] 在本公开中,"烷氧基"可以表示作为烷基醚基团的-(O-烷基),其中烷基与上面定义的相同。例如,"C_{1-6}烷氧基"可以指含有C_{1-6}烷基的烷氧基,即-(O-C_{1-6}烷基),并且作为例子,可以包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0073] 在本发明中,"卤素"可为F、Cl、Br或I。

[0074] 如本文所用,"卤代烷基"可以指具有一个或多个如本文所定义的卤代碳原子的直链或支链烷基(烃)。卤代烷基的例子可包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基或正丁基,独立地被一个或多个卤素如F、Cl、Br或I取代

[0075] 如本文所用,"羟烷基"可表示碳原子被羟基(OH)取代的直链或支链烷基(烃)。羟烷基的实例可包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基或正丁基,其被一个或多个-OH独立取代。

[0076] 如本文所用,"氨基烷基"可以指碳原子被氨基取代的直链或支链烷基(烃)。这里,R'和R"可以各自独立地选自氢和C_{1-6}烷基,并且所选的R'和R"可以各自独立地被取代或未被取代。

[0077] 如本文所用,"氰基烷基"可表示碳原子被氰基(CN)取代的直链或支链烷基(烃)。

[0078] 在本公开中,"杂环烷基"可以指在环中含有选自N、O、P、P(=O)和S中的至少一种的环,并且可以是饱和的或部分不饱和的。这里,当不饱和时,它可以被称为杂环烯烃。除非另有说明,杂环烷基可以是单环或多环,如螺环、桥环或稠环。此外,"3至12元杂环烷基"可以表示含有3至12个形成环的原子的杂环烷基。例如,杂环烷基可以包括但不限于吡咯烷、哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚

胺、哌啶、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1,4-二噁烷、吗啉、硫吗啉、硫吗啉-S-氧化物、硫吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环、托品烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、或(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷等。

[0079] 在本公开中,“芳烃”可以指芳烃环。芳烃可以是单环芳烃或多环芳烃。芳烃中的成环碳的数量可以是5或更多且30或更少,5或更多且20或更少,或者5或更多且15或更少。芳烃的例子可以包括但不限于苯、萘、芴、蒽、菲、联苯、三苯、四苯、五苯、六苯、苯并菲、芘、苯并荧蒽、䓛等。在本说明书中,通过从“芳烃”中除去一个氢原子获得的残基被称为“芳基”。

[0080] 在本公开中,“杂芳烃”可以是包含O、N、P、Si和S中的至少一种作为异质元素的环。杂芳烃中的成环碳数可以是2或更多且30或更少,或者2或更多且20或更少。杂芳烃可以是单环杂芳烃或多环杂芳烃。多环杂芳烃可以具有例如双环或三环结构。杂芳烃的例子可以包括噻吩、噁唑、吡咯、吡唑、咪唑、噻唑、噁唑、异噻唑、噁二唑、三唑、吡啶、联吡啶基、三嗪、吖啶基、哒嗪、吡嗪、喹啉、喹唑啉、喹喔啉、吩噁嗪、酞嗪、嘧啶、吡啶并嘧啶、吡啶并吡嗪、吡嗪并吡嗪、异喹啉、吲哚、咔唑、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、咪唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、咪唑并吡嗪或吡唑并吡啶、N-芳基咔唑、N-杂芳基咔唑、N-烷基咔唑、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并咔唑、苯并噻吩、二苯并噻吩、噻吩并噻吩、苯并呋喃、菲咯啉、异噁唑、噁二唑、噻二唑、苯并噻唑、四唑、吩噻嗪、二苯并噻咯、二苯并呋喃等,但不限于此。在本公开的一个实施方案中,杂芳烃还可以包括含有稠合到芳烃环上的杂芳烃的双环杂环芳烃或稠合到杂环烷基环上的环烷基环。在本说明书中,通过从“杂芳烃”中除去一个氢原子获得的残基被称为“杂芳基”。

[0081] 在本公开中,“氢芳基”是指“芳基”中存在的一个或多个双键被单键取代。

[0082] 在本公开中,“氢杂芳基”是指“杂芳基”中存在的一个或多个双键被单键取代。

[0083] 在本公开中,术语“光学异构体(对映体)”是指具有相同化学式或分子式但立体结构不同的本公开的化合物或其盐。这些对映异构体中的每一种及其混合物也包括在本公开的范围内。除非另有说明,连接不对称碳原子的直实线键(-)可以包括表示立体中心绝对构型的楔形实线键()或楔形虚线键()。

[0084] 在本公开中,术语“顺式”是指环中两个取代基的结合方向相同的情况,术语“反式”是指环中两个取代基的结合方向不同的情况。

[0085] 本公开的化学式1的化合物可以以“药学上可接受的盐”的形式存在。作为盐,由药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐是有用的。本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指化学式1表示的化合物的任何和所有有机或无机酸加成盐,其盐引起的副作用不会降低该化合物在对患者相对无毒和无害的有效作用浓度下的有益功效。

[0086] 酸加成盐通过常规方法制备,例如通过将化合物溶解在过量的酸水溶液中,并使用水混溶性有机溶剂如甲醇、乙醇、丙酮或乙腈沉淀盐。可以加热等摩尔量的化合物和水的酸或醇,然后可以将混合物蒸发至干,或者可以通过抽吸过滤出沉淀的盐。

[0087] 这里,有机酸和无机酸可以用作游离酸,其中无机酸可以是盐酸、磷酸、硫酸、硝酸等,有机酸可以是甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、丙酸、柠檬酸、乳酸、乙醇酸、葡糖酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、葡糖醛酸、天冬氨酸、抗坏血酸、碳酸、香草酸、氢碘酸等。然而,本公开不限于此。

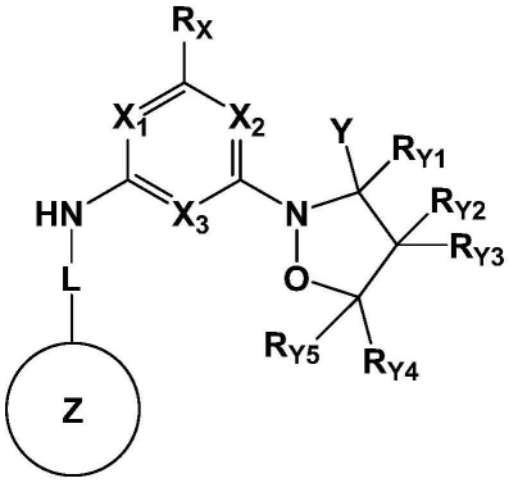
[0088] 此外，可以使用碱制备药学上可接受的金属盐。碱金属盐或碱土金属盐例如通过将化合物溶解在过量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中，过滤未溶解的化合物盐，然后蒸发并干燥滤液而获得。这里，制备钠盐、钾盐或钙盐作为金属盐在药学上是合适的，但是本公开不限于此。此外，相应的银盐可以通过碱金属或碱土金属盐与合适的银盐(例如硝酸银)反应来获得。

[0089] 除非另有说明，本发明的药学上可接受的盐包括可能存在于化学式1的化合物中的酸性或碱性基团的盐。例如，药学上可接受的盐可以包括羟基的钠盐、钙盐和钾盐等，作为氨基的其他药学上可接受的盐，可以包括氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐等，并且可以通过本领域已知的制备盐的方法来制备。

[0090] 杂芳基衍生物化合物的用途

[0091] 本发明提供以下化学式1表示的化合物、其旋光异构体、或其药学上可接受的盐的用途：

[0092] [化学式1]

[0093] 

。

[0094] 由本公开的化学式1表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐表现出对各种激酶的抑制活性。

[0095] 根据本公开的一个实施方案，由化学式1表示的杂芳基衍生物显示出对EGFR和/或HER2激酶的优异抑制活性，因此可以有效地用于治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病，特别是癌症。具体而言，化学式1的化合物能够抑制EGFR和/或HER2野生型或突变型激酶，这得到了下面将要描述的实验实施例的支持。EGFR突变可以是C797S突变，例如EGFR Del19/C797S(EGFR DC)或EGFR L858R/C797S(EGFR LC)，但不限于此。此外，所述EGFR突变可为EGFR L861Q、EGFR G719A、EGFR S768I、EGFR L718Q、或EGFR G724S，但不限于此。而且，所述EGFR突变可为EGFR d746-750、EGFR d746-750/C797A、EGFR d746-750/C797S、EGFR d746-750/T790M/C797S、EGFR D761Y、EGFR G719C、EGFR G719D、EGFR G719S、EGFR L747S、EGFR L792F、EGFR L858R、或EGFR L792F/L858R，但不限于此。

[0096] 在本公开中，癌症包括由于抑制EGFR和/或HER2激酶活性而能够表现出治疗或预防功效的任何癌症，并且可以是实体癌或血液癌。作为非限制性实例，癌症可以是选自以下的一种或多种：假粘液瘤、肝内胆道癌、肝胚细胞瘤、肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、骨髓

增生异常综合征、成胶质细胞瘤、口腔癌、唇癌、蕈样真菌病、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、基底细胞癌症、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌症、男性乳腺癌、脑癌、垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胆道癌、结肠直肠癌、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、法特壶腹癌症、膀胱癌、腹膜癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、窦癌、非小细胞肺癌、舌癌、星形细胞瘤、小细胞肺癌、小儿脑癌、小儿淋巴瘤、小儿白血病、小肠癌、脑膜瘤、食道癌、神经胶质瘤、肾盂癌、肾癌、心脏癌、十二指肠癌、恶性软组织癌、恶性骨癌、恶性淋巴瘤、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤、眼癌、外阴癌、输尿管癌、尿道癌、原发部位不明的癌、胃淋巴瘤、胃癌、胃癌、胃肠间质癌、肾母细胞癌、乳腺癌、肉瘤、阴茎癌、咽癌、妊娠绒毛膜癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、前列腺癌、转移性骨癌、转移性脑癌、纵隔癌、直肠癌、直肠癌、阴道癌、脊髓癌、听神经瘤、胰腺癌、唾液腺癌、卡波西肉瘤、佩吉特病、扁桃体癌、鳞状细胞癌、肺腺癌、肺癌、肺鳞状细胞癌、皮肤癌、肛门癌、横纹肌肉瘤、喉癌、胸膜癌、血癌和胸腺癌。癌症不仅包括原发性癌症，还包括转移性癌症。

[0097] 根据本公开的实施方案，本公开提供了用于治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病的药物组合物，其包含由化学式1表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐作为活性成分。具体地，EGFR和/或HER2相关疾病可以是癌症。癌症的类型与上述相同。

[0098] 除了由以上化学式1表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐之外，本公开的药物组合物还可以包括一种或多种表现出相同或相似药效的活性成分。

[0099] 本发明的药物组合物可用于临床给药，并可制备成各种口服和肠胃外制剂给药。

[0100] 此外，根据本发明的一个实施方案，提供了一种治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病的方法，包括:向有此需要的受试者施用治疗有效量的由化学式1表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐。受试者可以是哺乳动物，包括人。

[0101] 本文所用的术语“治疗有效量”是指由化学式1表示的化合物有效用于治疗或预防EGFR病和/或HER2相关疾病的量。具体而言，“治疗有效量”表示足以以适用于医学治疗的合理效益/风险比治疗疾病的量，并且有效剂量水平可以根据包括受试者类型和严重性、年龄、性别、疾病类型、药物活性、药物敏感性、给药时间、给药途径和排泄率、治疗周期、同时使用的药物以及医学领域中众所周知的其他因素在内的因素来确定。本发明的药物组合物可以作为单独的治疗剂给药，或者可以与其他治疗剂联合给药，并且可以与市售治疗剂相继或同时给药。此外，本发明的药物组合物可以单剂量或多剂量给药。考虑到所有上述因素，施用能够获得最大效果而没有副作用的最小量是重要的，并且该量可由本领域技术人员容易地确定。本公开的药物组合物的剂量可由医学专家根据各种因素如患者的状况、年龄、性别、并发症等来确定。由于本公开的药物组合物的活性成分具有优异的安全性，所以它可以以高于确定剂量的剂量使用。

[0102] 此外，根据本公开的实施方案，本公开提供了由化学式1表示的化合物、其旋光异构体或其药学上可接受的盐用于制备治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病的药物的用途。用于制备药物的由化学式1表示的化合物可以与可接受的佐剂、稀释剂、载体等混合，并且可以通过与其它活性剂制成复合制剂而具有活性成分的协同作用。

[0103] 本公开内容的用途、组合物和处理方法中提及的物质同样适用，除非它们彼此不一致。

[0104] 【有益效果】

[0105] 本公开的杂芳基衍生化合物显示出对EGFR和/或HER2的优异抑制活性,因此可以有效地用于治疗或预防EGFR和/或HER2相关疾病。

[0106] 【最佳模式】

[0107] 在下文中,将通过实施例和实验例更详细地描述本公开。然而,以下实施例和实验例仅用于说明本发明,本发明的内容不限于此。

[0108] <分析和纯化条件>

[0109] 在本公开的实施例中合成的化合物通过以下HPLC条件纯化或进行结构分析。

[0110] 1.HPLC条件

[0111] 分析型HPLC条件(ACQUITY UPLC H-Class核心系统)

[0112] 使用装配有Waters公司制造的质量QDa检测器的Waters UPLC系统(ACQUITY UPLC PDA检测器)。使用的色谱柱是Waters ACQUITY UPLC BEH C18(1.7μm,2.1X50mm),在30℃下进行。

[0113] 含有0.1%甲酸的水用作流动相A,含有0.1%甲酸的乙腈用作流动相B。

[0114] 梯度条件(10-100% B经3分钟,流速=0.6毫升/分钟)

[0115] 用于纯化的制备LCMS(制备液相色谱质谱)

[0116] 使用配有Waters公司制造的质量QDa检测器的Waters Autopurification HPLC系统(2767样品管理器,2545二元梯度模块,2998光电二极管阵列检测器)。所用的色谱柱是Waters SunFire Prep C18 OBDTM(5微米,19x 50mm),在室温下进行。

[0117] 含有0.035%三氟乙酸的水用作流动相A,含有0.035%三氟乙酸的甲醇用作流动相B。

[0118] 梯度条件(10分钟内15-100% B,流速=25毫升/分钟)

[0119] 用于纯化的Prep-150LC色谱系统(制备液相色谱紫外光谱)

[0120] 使用Waters Prep 150LC系统(2545四元梯度模块,2998光电二极管阵列检测器,级分收集器III)。所用的色谱柱是Waters XTERRA Prep RP18 OBD™(10微米,30×300毫米),在室温下进行。

[0121] 梯度条件(120分钟内3-100% B,流速=40毫升/分钟)

[0122] 用于纯化的制备型HPLC系统(制备型液相色谱紫外光谱)

[0123] 使用Teledyne ACCQPrep HP150。所用的色谱柱是XTERRA®Prep RP18 OBD™(10μm,30x 300mm),在室温下进行。

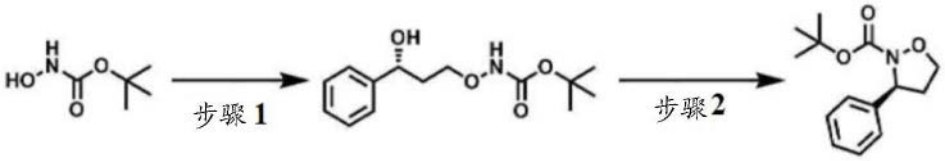
[0124] 梯度条件(10-100% B经120分钟,流速=42毫升/分钟)

[0125] 2.NMR分析

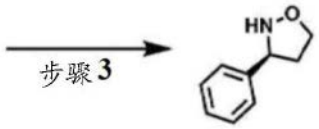
[0126] 使用由Bruker制造的AVANCE III 400或AVANCE III 400HD进行NMR分析,数据以百万分率(δ)(ppm)表示。

[0127] 使用未经进一步纯化的市售试剂。在本公开中,室温或常温是指大约5℃至40℃的温度,例如10℃至30℃,作为另一个例子,20℃至27℃,其不严格限于上述范围。使用旋转蒸发器进行减压浓缩或溶剂蒸馏。

[0128] <制备实施例1>制备(S)-3-苯基异噁唑烷



[0129]



[0130] 步骤1:制备(R)-(3-羟基-3-苯基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯

[0131] 将羟基氨基甲酸叔丁酯(7.8g,58.6mmol)溶于二甲基甲酰胺(140ml),然后在0℃添加氢化钠(2.58g,64.5mmol)且反应混合物反应30min。然后,在0℃缓慢滴加溶于二甲基甲酰胺(DMF;10ml)中的(R)-3-氯-1-苯基丙-1-醇(5g,29.3mmol)持续10分钟,且在室温搅拌72小时。反应通过将氯化铵水溶液添加至反应混合物而终止,然后用乙酸乙酯和盐水萃取以合并有机层。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩。标题化合物(2.8g,68%)通过使用中压液相色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化获得。

[0132] MS(m/z):150.17[M+1]$^+$,UPLC r.t.(min):1.51

[0133] 步骤2:制备(S)-3-苯基异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0134] 将上述步骤1获得的(R)-(3-羟基-3-苯基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(2.55g,9.54mmol)和三乙胺(3.13ml,22.44mmol)溶于二氯甲烷(250ml),然后冷却至0℃。然后,滴加甲磺酰氯(1ml,13mmol)且反应混合物在0℃反应2小时。反应混合物用盐水和二氯甲烷萃取,且合并有机层。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,将其用于下一反应而不用纯化。

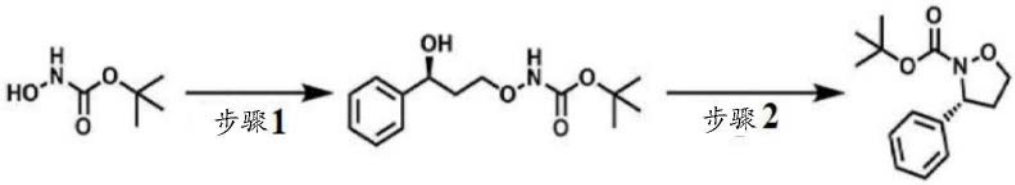
[0135] MS(m/z):194.13[M+1]$^+$,UPLC r.t.(min):1.69

[0136] 步骤3:制备(S)-3-苯基异噁唑烷

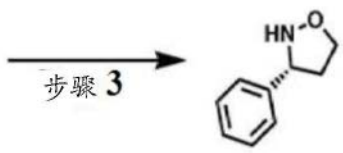
[0137] 将步骤2所得的(S)-3-苯基异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(2.3g)溶于二氯甲烷(90ml),然后添加三氟乙酸(14ml)且反应混合物在室温反应1小时。反应混合物用碳酸氢钠水溶液中和,然后合并有机层。有机层用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。标题化合物(1.3g,94%)通过使用中压液相色谱法(四氢呋喃/正己烷)纯化。

[0138] MS(m/z):150.08[M+1]$^+$,UPLC r.t.(min):0.72

[0139] <制备实施例2>制备(R)-3-苯基异噁唑烷



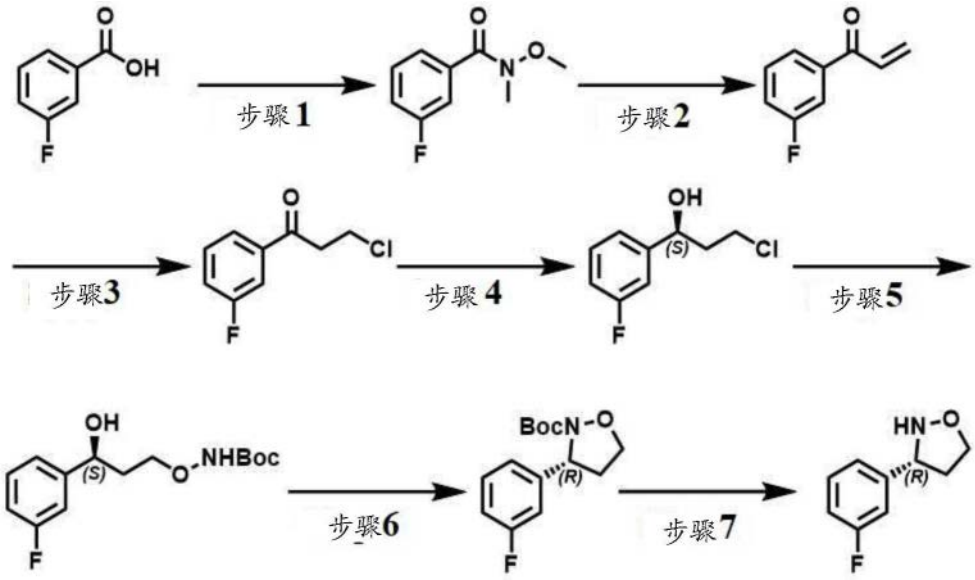
[0140]



[0141] 制备实施例2的化合物以类似于制备实施例1的方式制备，且用于合成下表1所示的实施例化合物。

[0142] MS(m/z)：150.08[M+1]$^+$，UPLC r.t.(min)：0.72

[0143] <制备实施例3>制备(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷

[0144] 

[0145] 步骤1：制备3-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0146] 将3-氟苯甲酸(90g，642.35mmol，1eq.)溶于吡啶(150mL)，且向其添加N-甲氧基甲胺(75.19g，770.81mmol，1.2eq，HCl)。然后，在15℃添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDCI；147.77g，770.81mmol，1.2eq.)。将反应混合物在50℃搅拌30min。TLC分析结果显示(石油醚(PE)：乙酸乙酯(EA)＝3:1)，所有起始材料消失，且检测到具有低极性的新的点。吡啶溶剂在减压下浓缩去除，且有机层使用二氯甲烷(DCM；500mL)、盐酸(500mL，2N)和盐水(200mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物，其为黄色油状物(110g，600.50mmol，93.49％产率)。

[0147] ^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ7.47-7.40(m，1H)，7.39-7.38(m，2H)，7.14-7.13(m，1H)，3.54(s，3H)，3.45(s，3H)。

[0148] 步骤2：制备1-(3-氟苯基)丙-2-烯-1-酮

[0149] 将上述步骤1获得的3-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(110g，600.50mmol，1eq.)溶于四氢呋喃(THF；1L)，然后在0℃滴加溴代(乙烯基)镁(1M，630.53mL，1.05eq.)。然后，将反应混合物在0℃搅拌30min。TLC分析结果显示(石油醚(PE)：乙酸乙酯(EA)＝4:1)，所有起始材料消失，且检测到具有低极性的新的点。反应通过添加盐酸(4N，500mL)终止，且有机层使用甲基叔丁基醚(MTBE；2000mL)和盐水(500mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥，然后在减压下浓缩。浓缩化合物通过色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯＝30/1)以得到标题化合物，其为黄色油状物(80g，532.80mmol，88.73％产率)。

[0150] ^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δ7.65(m，1H)，7.58-7.52(m，1H)，7.39(m，1H)，7.24-7.17(m，1H)，7.04(dd，J＝17.2，10.4Hz，1H)，6.39(dd，J＝17.2，1.6Hz，1H)，5.90(dd，J＝10.4，1.6Hz，1H)。

[0151] 步骤3：制备3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-酮

[0152] 将上述步骤2所得的1-(3-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(71g，472.86mmol，1.0eq.)溶于

二氯甲烷(DCM;71mL),且在0℃添加HCl/二噁烷(4M,295.54mL,2.5eq.)。然后,将反应混合物在15℃搅拌1.5小时。TLC分析结果显示(石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=10:1),所有起始材料消失,且检测到标题化合物。将反应混合物在减压下浓缩,且添加二氯甲烷(DCM;450mL)和水(200mL*5)以萃取有机层。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为黄色固体(73g,391.19mmol,82.73%产率)。

[0153] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.78-7.72(m,1H),7.69-7.60(m,1H),7.53-7.44(m,1H),7.37-7.24(m,1H),3.93(t,J=6.8Hz,2H),3.46(t,J=6.8Hz,2H)。

[0154] 步骤4:制备(S)-3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-醇

[0155] 将(3aR)-1-甲基-3,3-二苯基-3a,4,5,6-四氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊二烯(oxazabolol)(1M,32.15mL,0.1eq.)溶于四氢呋喃(THF;1.2L),然后在0℃在氮气氛滴加硼烷四氢呋喃(BH_3·THF;1M,186.48mL,0.6eq.)。将反应混合物在0℃搅拌30min。然后,在0℃将在四氢呋喃中稀释的上述步骤3获得的3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-酮(60g,309.02mmol,1eq.)滴加至反应混合物。将反应混合物在0℃搅拌30min。TLC分析结果显示(石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=5:1),所有起始材料消失,且检测到标题化合物的点。反应在0℃,通过添加甲醇(100mL)终止,然后溶剂在减压下蒸馏掉。有机层从浓缩化合物使用二氯甲烷(DCM;100mL*3)和氯化铵(NH_4Cl)溶液(300mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。浓缩化合物使用硅胶色谱法(石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=50:1至5:1)纯化以得到标题化合物,其为无色油状物(140g,664.2mmol,71.65%产率,89.49%纯度,65.5%e.e)。

[0156] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.33(m,1H),7.16-7.07(m,2H),7.02-6.96(m,1H),4.96(m,1H),3.75(m,1H),3.57(m,1H),2.26-2.15(m,2H)。

[0157] 步骤5:制备(S)-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯

[0158] 将羟基氨基甲酸叔丁酯(50.4g,378.52mmol,1.05eq.)溶于二甲基甲酰胺(DMF;500mL),然后在0℃在氮气氛添加氢化钠(NaH;15.86g,396.55mmol,60%纯度,1.1eq.)。将反应混合物在10℃搅拌1小时,且在0℃滴加在二甲基甲酰胺(DMF;180mL)中稀释的以上步骤4得到的(S)-3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-醇(68g,360.5mmol,1eq.)且在10℃搅拌16小时。TLC分析结果显示(石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=2:1),所有起始材料消失,且检测到标题化合物。反应通过添加氯化铵水溶液(3L)终止后,有机层使用乙酸乙酯(2000mL)和盐水(2000mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为淡黄色固体(176g,616.87mmol,85.56%产率)。

[0159] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.67-7.64(m,1H),7.23-7.17(m,1H),7.08-7.03(m,2H),6.88-6.81(m,1H),4.99-4.84(m,1H),4.02-3.97(m,1H),3.96-3.89(m,1H),1.95-1.89(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.42-1.39(m,9H)。

[0160] 步骤6:制备(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0161] 将上述步骤5获得的(S)-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(88g,308.44mmol,1eq.)和三乙胺(93.63g,925.31mmol,128.79mL,3eq.)溶于二氯甲烷(DCM;1L),然后在0℃缓慢添加甲磺酸酐(80.59g,462.65mmol,1.5eq.)。将反应混合物在20℃搅拌12小时。TLC分析结果显示(石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=3:1),所有起始材料消失,且检测到新的点。反应通过添加水(2000mL)终止后,有机层使用二氯甲烷(DCM;200mL*3)萃取。有机层用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。浓缩化合物通过色谱法纯化(石油醚(PE):乙酸

乙酯(EA)＝50:1至5:1)以萃取88g标题化合物,其具有82.5%e.e值。标题化合物通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10μm);流动相:[Neu-MeOH];B%:15%-15%,3.4min;380min)以得到标题化合物,其为白色固体(51g,189.66mmol,30.74%产率,99.4%纯度)。

[0162] 上述步骤6获得的(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯的旋光异构体的纯度在如下SFC条件下分析。

[0163] 仪器:CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[0164] 柱:Amycoat 50×4.6mm I.D.,3um

[0165] 流动相:相A为CO_2,且相B为MeOH(0.05%DEA);

[0166] 梯度洗脱:CO_2中的MeOH(0.05%DEA),5%至40%

[0167] 流速:3mL/min;检测器:PDA;

[0168] 柱温:35℃;反压:100Bar

[0169] 当步骤6中获得的(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯的旋光异构体的纯度低时,通过在如下SFC条件下进行纯化,获得黄色液体形式的所需旋光异构体。

[0170] 柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);

[0171] 流动相:[0.1% NH_3H_2O MeOH];B%:15%-15%,3.8min;600分钟

[0172] 步骤7:制备(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷

[0173] 将上述步骤6获得的(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(50g,185.94mmol,1eq.)溶于乙酸乙酯(EA;200mL),然后在0℃添加HCl/EtOAc(4M,300mL,6.45eq.)。然后,将反应混合物在10℃搅拌1小时。LCMS分析结果显示,所有起始材料消失且将反应混合物在减压下浓缩以得到固体,从而得到标题化合物,其为白色固体(32g,150.26mmol,80.81%产率,95.62%纯度,100%e.e.HCl)。

[0174] MS:m/z 168.2$[M+H]^+$

[0175] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.53-7.43(m,2H),7.39(d,J＝7.8Hz,1H),7.30-7.23(m,1H),5.01(t,J＝8.0Hz,1H),4.47(m,1H),4.27(m,1H),2.87(m,1H),2.62-2.52(m,1H)。

[0176] 以下条件用于纯化或分析上述步骤7中化合物的旋光异构体。

[0177] 仪器:CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[0178] 柱:Chiralpak AY-3 50×4.6mm I.D.,3um;

[0179] 流动相:相A为CO_2,且相B为IPA(0.05%DEA);

[0180] 梯度洗脱:A中的B,5%至40%;

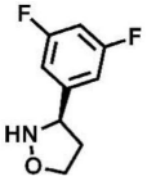
[0181] 流速:3mL/min;检测器:PDA;

[0182] 柱温:35℃;反压:100Bar

[0183] <制备实施例4至44>

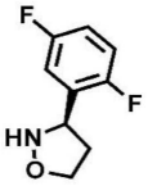
[0184] 以下制备实施例4至44的化合物以类似于上述制备实施例1至3的方式制备,并且制备实施例1至44的化合物用于制备本公开的实施例化合物。

[0185] <制备实施例4>制备(R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷

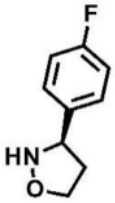
[0186] 

[0187] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.27(m,3H),5.04-4.98(t,J＝7.6Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.25-4.19(dd,J＝7.6,15.2Hz,1H),2.90-2.78(m,1H),2.56-2.51(m,1H)。

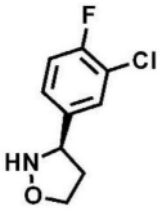
[0188] <制备实施例5>制备(R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷

[0189] 

[0190] <制备实施例6>制备(R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷

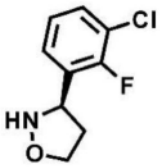
[0191] 

[0192] <制备实施例7>制备(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷

[0193] 

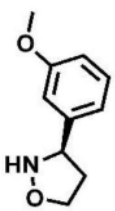
[0194] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.89(dd,J＝2,7.2,1H),7.56-7.51(s,J＝15.6,2H),5.00-4.96(m,1H),4.46-4.40(m,1H),4.24-4.20(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.54-2.52(m,1H)。

[0195] <制备实施例8>制备(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷

[0196] 

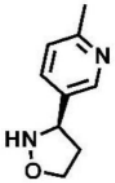
[0197] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49-7.42(m,2H),7.20-7.16(m,1H),6.56(s,1H),4.66-4.65(m,1H),3.96-3.91(m,1H),3.67-3.65(m,1H),2.66-2.61(m,1H),2.08-2.01(m,1H)。

[0198] <制备实施例9>制备(R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷

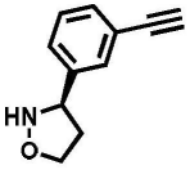
[0199] 

[0200] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.25-7.20(m,2H),7.11-7.09(m,1H),6.88-6.86(m,1H),4.80-4.76(m,1H),4.46-4.44(m,1H),4.17-4.15(m,1H),3.76(s,3H),2.69-2.66(m,2H)。

[0201] <制备实施例10>制备(R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷

[0202] 

[0203] <制备实施例11>制备(R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷

[0204] 

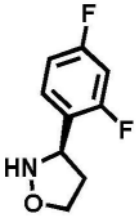
[0205] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(s,1H),7.43-7.37(m,1H),7.36-7.29(m,2H),6.41(s,1H),4.38(s,1H),4.15(s,1H),3.90(m,1H),3.71(s,1H),2.65-2.53(m,1H),2.11-2.00(m,1H)。

[0206] <制备实施例12>制备(R)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷

[0207] 

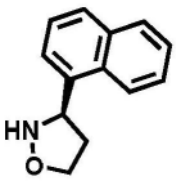
[0208] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(br s,1H),7.56-7.46(m,2H),7.44-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),3.74-3.62(m,1H),3.46-3.28(m,1H),2.72-2.54(m,2H),1.64(s,3H)。

[0209] <制备实施例13>制备(R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷

[0210] 

[0211] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52-7.47(m,1H),6.87-6.75(m,2H),5.30(s,1H),4.71-4.68(m,1H),4.09-4.04(m,1H),3.91-3.85(m,1H),2.73-2.64(3,1H),2.24-2.20(m,1H)。

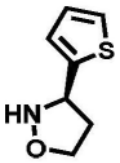
[0212] <制备实施例14>制备(R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷

[0213] 

[0214] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.13(br s,1H),7.89-7.88(m,1H),7.87-7.78(m,2H),7.55-7.48(m,3H),5.54(br s,1H),5.23-5.20(m,1H,J=6.4Hz),4.15-4.03(m,2H),2.90-

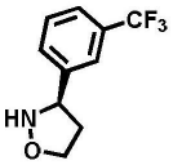
2.81(m,1H),2.44-2.41(m,1H)。

[0215] <制备实施例15>制备(R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷

[0216] 

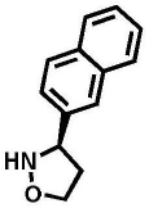
[0217] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.23(d,J=5.0Hz,1H),7.04-6.94(m,2H),4.97-4.58(m,2H),4.11-3.96(m,2H),2.75-2.58(m,1H),2.44-2.33(m,1H)。

[0218] <制备实施例16>制备(R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷

[0219] 

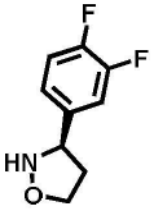
[0220] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65(s,1H),7.59(d,J=7.7Hz,1H),7.53(d,J=7.8Hz,1H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),5.64-5.19(m,1H),4.58(t,J=7.2Hz,1H),4.11(td,J=8.2,5.2Hz,1H),3.94(s,1H),2.80-2.67(m,1H),2.36-2.23(m,1H)。

[0221] <制备实施例17>制备(R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷

[0222] 

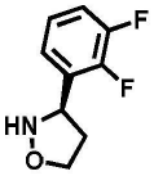
[0223] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.91-7.81(m,4H),7.56-7.46(m,3H),5.80-5.00(m,1H),4.68(t,J=7.2Hz,1H),4.19-3.99(m,2H),2.80-2.72(m,1H),2.45-2.37(m,1H)。

[0224] <制备实施例18>制备(R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷

[0225] 

[0226] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.24-7.19(m,1H),7.12-7.06(m,2H),5.24(s,1H),4.46(dd,J1=8.4Hz,J2=5.6Hz,1H),4.05(dt,J1=8.0Hz,J2=5.2Hz,1H),3.91-3.85(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.25-2.17(m,1H)。

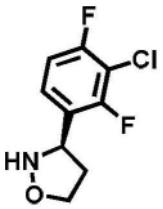
[0227] <制备实施例19>制备(R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷

[0228] 

[0229] ^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz)δ7.29-7.27(m,1H),7.06-7.02(m,2H),5.44(br s,1H),4.75(dd,J1=4.4Hz,J2=8.4Hz,1H),4.08(dt,J1=5.2Hz,J2=8.0Hz,1H),3.86(q,J=

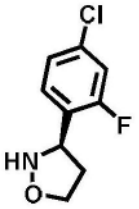
8.0Hz,1H),2.76-2.66(m,1H),2.27-2.19(m,1H)。

[0230] <制备实施例20>制备(R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷

[0231] 

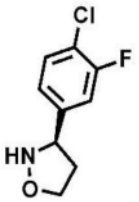
[0232] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ7.51(dt,J=6.8,8.4Hz,1H),7.28(dt,J=2.0,8.8Hz,1H),6.60(br s,1H),4.64(br s,1H),3.94(dt,J=5.2,8.0Hz,1H),3.76-3.57(m,1H),2.68-2.61(m,1H),2.10-2.01(m,1H)。

[0233] <制备实施例21>制备(R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷

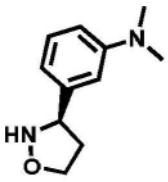
[0234] 

[0235] ^{1}H NMR(400MHz,重水)δ7.48-7.38(m,1H),7.34-7.22(m,2H),5.29-5.20(m,1H),4.58-4.50(m,1H),4.36-4.27(m,1H),2.96-2.84(m,1H),2.79-2.66(m,1H)。

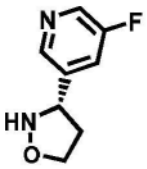
[0236] <制备实施例22>制备(R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷

[0237] 

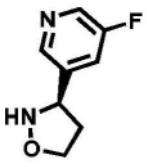
[0238] <制备实施例23>制备(R)-3-(异噁唑烷-3-基)-N,N-二甲基苯胺

[0239] 

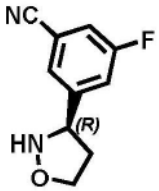
[0240] <制备实施例24>制备(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)异噁唑烷

[0241] 

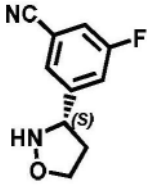
[0242] <制备实施例25>制备(R)-3-(5-氟吡啶-3-基)异噁唑烷

[0243] 

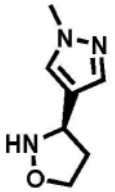
[0244] <制备实施例26>制备(R)-3-氟-5-(异噁唑烷-3-基)苄腈

[0245] 

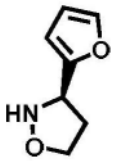
[0246] <制备实施例27>制备(S)-3-氟-5-(异噁唑烷-3-基)苄腈

[0247] 

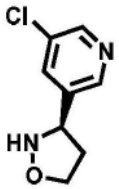
[0248] <制备实施例28>制备(R)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑烷

[0249] 

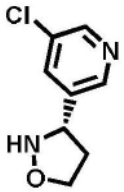
[0250] <制备实施例29>制备(R)-3-(呋喃-2-基)异噁唑烷

[0251] 

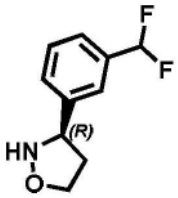
[0252] <制备实施例30>制备(R)-3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷

[0253] 

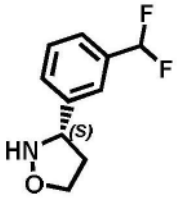
[0254] <制备实施例31>制备(S)-3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷

[0255] 

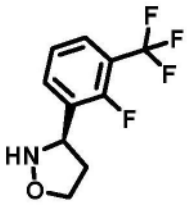
[0256] <制备实施例32>制备(R)-3-(3-二氟甲基)苯基)异噁唑烷

[0257] 

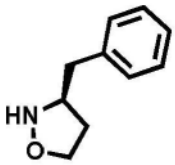
[0258] <制备实施例33>制备(S)-3-(3-(二氟甲基)苯基)异噁唑烷

[0259] 

[0260] <制备实施例34>制备(R)-3-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷

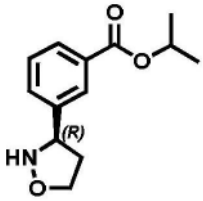
[0261] 

[0262] <制备实施例35>制备(S)-3-苄基异噁唑烷

[0263] 

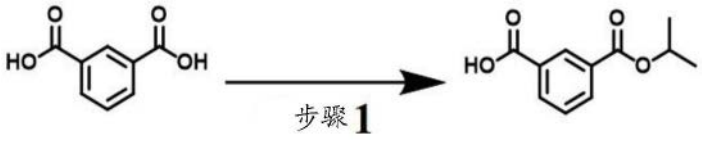
[0264] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.7-12.4(m,1H),7.28-7.18(m,5H),4.42-4.32(m,1H),4.25-4.10(m,2H),3.50(dd,J＝4.8,13.6Hz,1H),3.03(dd,J＝10.4,13.2Hz,1H),2.44-2.33(m,1H),2.32-2.20(m,1H)。

[0265] <制备实施例36>制备(R)-3-(异噁唑烷-3-基)苯甲酸异丙酯

[0266] 

[0267] 使用在下面的<制备实施例36-1>中制备的3-(异丙氧基羰基)苯甲酸作为中间体，以类似于<制备实施例3>的方式制备所需的标题化合物。

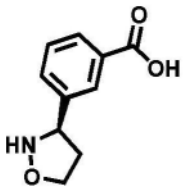
[0268] <制备实施例36-1>制备3-(异丙氧基羰基)苯甲酸

[0269] 

[0270] 步骤1:制备3-(异丙氧基羰基)苯甲酸

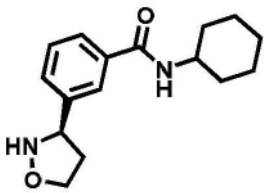
[0271] 将间苯二甲酸(40g,1eq.)溶于异丙醇(150mL)和四氢呋喃(THF;450mL)，然后添加硫酸(浓H_2SO_4;38.5mL,3eq.)。将反应混合物在75℃搅拌48小时。反应完成后，将有机溶剂在减压下浓缩，且有机层使用乙酸乙酯(EA;500mL)和水(200mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥，然后在减压下浓缩。浓缩化合物通过色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇＝8/1)以得到标题化合物，其为澄清油状物(23.25g,46.5％产率)。

[0272] <制备实施例37>制备(R)-3-(异噁唑烷-3-基)苯甲酸

[0273] 

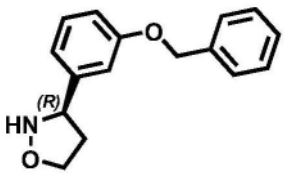
[0274] 通过用碱水溶液水解<制备实施例36>中获得的(R)-3-(异噁唑烷-3-基)苯甲酸异丙酯,制备所需的标题化合物。

[0275] <制备实施例38>制备(R)-N-环己基-3-(异噁唑烷-3-基)苯甲酰胺

[0276] 

[0277] 使用<制备实施例37>中获得的(R)-3-(异噁唑烷-3-基)苯甲酸,通过诸如HATU的方法引入酰胺官能团,制备所需的标题化合物。

[0278] <制备实施例39>制备(R)-3-(3-(苄基氧基)苯基)异噁唑烷

[0279] 

[0280] 使用在下面的<制备实施例39-1>中制备的3-(苄氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺作为中间体,以类似于<制备实施例3>的方式制备所需的标题化合物。

[0281] <制备实施例39-1>制备3-(苄基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0282] 

[0283] 步骤1:制备3-(苄基氧基)苯甲酸甲酯

[0284] 将3-羟基苯甲酸甲酯(20g,1.0eq.)溶于丙酮(260mL),然后添加(溴甲基)苯(18.76ml 1.2eq.)和碳酸钾(54.5g,3eq.)。将反应混合物在60℃搅拌16小时。TLC分析结果显示(己烷:乙酸乙酯=3:2),所有起始材料消失且检测到标题化合物。将反应混合物在减压下浓缩,添加二氯甲烷(DCM;300mL*2)和水(200mL)以萃取有机层。有机层用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。浓缩化合物使用己烷重结晶以得到标题化合物,其为白色固体(29.27g,92%产率)。

[0285] 步骤2:制备3-(苄基氧基)苯甲酸

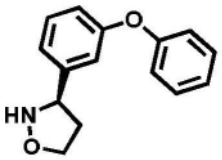
[0286] 将步骤1获得的3-(苄基氧基)苯甲酸甲酯(29g,1.0eq.)溶于甲醇(MeOH;300ml),且添加氢氧化钾(KOH;6M,4.5eq.)。然后,将反应混合物在80℃搅拌3小时。TLC分析结果显示(己烷:乙酸乙酯=7:3),所有起始材料消失且检测到具有低极性的新的点。将反应混合物在减压下浓缩,添加水(100ml)且滴加盐酸(3N)以酸化反应溶液至pH 1。所得沉淀在减压下过滤且干燥以得到标题化合物,其为白色固体(27g,99%产率)。

[0287] 步骤3:制备3-(苄基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0288] 将步骤2所得的3-(苄基氧基)苯甲酸(20g,1.0eq.)溶于二氯甲烷(DCM;700ml),且

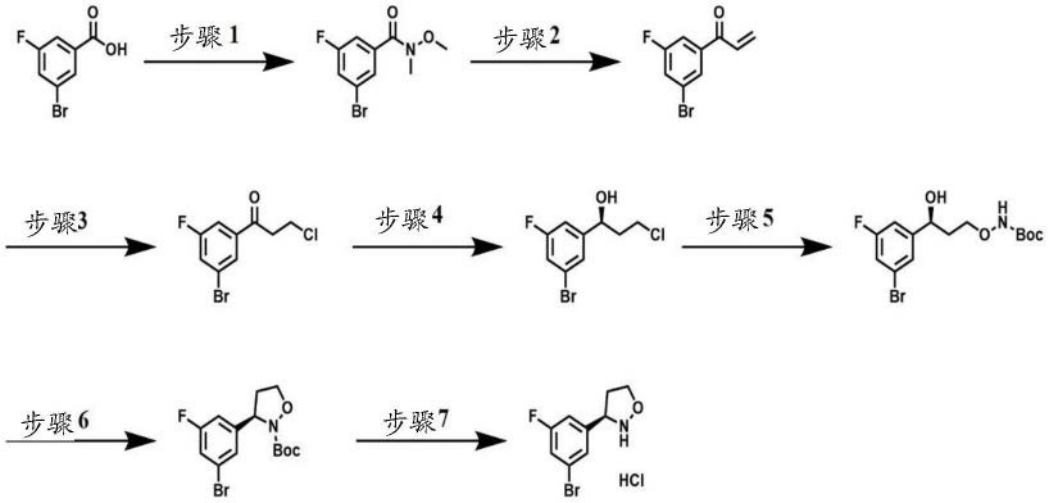
缓慢添加1,1-羧基二咪唑(9.40g,1.1eq.)。反应混合物在室温搅拌2小时,然后添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(15.63g,1.1eq.)且所得混合物在40℃搅拌18小时。进行UPLC/MS分析,结果显示,所有起始材料消失,且检测到标题化合物。反应混合物用盐酸(1N,500ml)和饱和碳酸氢钠水溶液溶液(500ml)洗涤,用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩以得到标题化合物,其为淡黄色油状物(90g,85%产率)。

[0289] <制备实施例40>制备(R)-3-(3-苯氧基苯基)异噁唑烷

[0290] 

[0291] 所需标题化合物以类似于<制备实施例39>的方式制备。

[0292] <制备实施例41>制备(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷盐酸盐

[0293] 

[0294] 步骤1:制备3-溴-5-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0295] 将3-溴-5-氟苯甲酸(10g,1eq.)溶于二氯甲烷(110mL),然后在室温相继添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(5.4g,1.2eq.)、三乙胺(TEA;5.7mL,0.9eq.)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDCI;11.5g,1.2eq.)。反应混合物在室温搅拌3小时。TLC分析结果显示(二氯甲烷),所有起始材料消失且检测到具有低极性的新的点。有机层使用乙酸乙酯(EA;300mL)和饱和碳酸氢钠水溶液溶液(400mL*2)萃取。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为黄色油状物(11.2g,94.0%产率)。

[0296] 步骤2:制备1-(3-溴-5-氟苯基)丙-2-烯-1-酮

[0297] 将步骤1获得的3-溴-5-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(11.2g,1eq.)溶于四氢呋喃(THF;220mL),然后在0℃滴加溴代(乙烯基)镁(0.7M,93mL,1.5eq.)。然后,将反应混合物在0℃搅拌1小时。TLC分析结果显示(己烷:二氯甲烷=1:1),所有起始材料消失且检测到具有低极性的新的点。反应通过添加盐酸(1N,50mL)终止,然后有机层使用乙酸乙酯(EA;300mL)和盐酸(1N,400mL*2)萃取。有机层用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。浓缩化合物通过色谱法纯化(己烷:二氯甲烷=1:1)以得到标题化合物,其为无色油状物(7.9g,76%产率)。

[0298] 步骤3:制备1-(3-溴-5-氟苯基)-3-氯丙-1-酮

[0299] 将步骤2所得的1-(3-溴-5-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(7.9g,1.0eq.)溶于二氯甲烷(DCM;13mL),然后在0℃添加HCl/二噁烷(4M,13mL,1.2eq.)。然后,反应混合物在室温搅拌12小时。TLC分析结果显示(己烷:二氯甲烷=1:1),所有起始材料消失,且检测到标题化合物。将反应混合物在减压下浓缩,且添加乙酸乙酯(EA;300mL)和饱和碳酸氢钠水溶液溶液(400mL*2)以萃取有机层。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为黄色油状物(8.9g,97%产率)。

[0300] 步骤4:制备(S)-1-(3-溴-5-氟苯基)-3-氯丙-1-醇

[0301] 将(3aR)-1-甲基-3,3-二苯基-3a,4,5,6-四氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊二烯(1M,6.7mL,0.2eq.)溶于四氢呋喃(THF;84mL),然后在0℃在氮气氛滴加硼烷合二甲硫醚($BH_3 \cdot Me_2S$;1M,21.8mL,1.3eq.)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后在0℃滴加步骤3所得的且在四氢呋喃中稀释的1-(3-溴-5-氟苯基)-3-氯丙-1-酮(8.9g,1eq.)。将反应混合物在0℃搅拌2小时。TLC分析结果显示(己烷:二氯甲烷=1:1),所有起始材料消失,且检测到标题化合物的点。反应在20℃通过添加甲醇(20mL)终止,然后溶剂在减压下蒸馏掉。浓缩化合物用乙酸乙酯(EA;300mL)和盐酸(1N,400mL*2)处理以萃取有机层。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为黄色油状物(8.5g,95%产率)。

[0302] 步骤5:制备(S)-(3-(3-溴-5-氟苯基)-3-羟基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯

[0303] 将羟基氨基甲酸叔丁酯(9.3g,2.2eq.)溶于二甲基甲酰胺(DMF;80mL),然后在0℃在氮气氛添加氢化钠(NaH;3.1g,60%纯度,2.4eq.)。将反应混合物在0℃搅拌30min。在0℃滴加步骤4所得的且在二甲基甲酰胺(DMF;10mL)中稀释的(S)-1-(3-溴-5-氟苯基)-3-氯丙-1-醇(8.5g,1eq.)且在室温搅拌12小时。TLC分析结果显示(二氯甲烷:EA=9:1),所有起始材料消失,且检测到标题化合物。反应通过添加盐水(50mL)终止,然后有机层使用乙酸乙酯(EA;300mL)和饱和碳酸氢钠水溶液溶液(400mL*3)萃取。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为黄色油状物(9.2g,79%产率)。

[0304] 步骤6:制备(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0305] 将步骤5所得的(S)-(3-(3-溴-5-氟苯基)-3-羟基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(9.2g,1eq.)和三苯基膦(Ph_3P;8.6g,1.3eq.)溶于二氯甲烷(DCM;110mL),然后在0℃缓慢添加二氯甲烷(DCM;20mL)中稀释的偶氮二甲酸二异丙基酯(DIAD;6.6g,1.3eq.)。将反应混合物在0℃搅拌2小时。TLC分析结果显示(二氯甲烷(DCM):乙酸乙酯(EA)=9:1),所有起始材料消失,且检测到新的点。将反应混合物在减压下浓缩,且浓缩化合物通过色谱法纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯=10:0至9:1)以得到标题化合物,其为黄色油状物(7.7g,88%产率)。

[0306] 步骤7:制备(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷盐酸盐

[0307] 将步骤6所得的(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(7.7g,1eq.)溶于二氯甲烷(DCM;40mL),然后在室温添加HCl/二噁烷(4M,28mL,5eq.)。然后,反应混合物在室温搅拌2小时。LCMS分析结果显示,所有起始材料消失,添加乙醚(200mL)以获得固体,且所得沉淀过滤且干燥以得到标题化合物,其为白色固体(5.3g,84%产率)。

[0308] 以下条件用于纯化或分析上述步骤7中化合物的旋光异构体。

[0309] 仪器:CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[0310] 柱:Chiralpak AY-3 50×4.6mm I.D.,3um;

[0311] 流动相:相A为CO_2,且相B为IPA(0.05%DEA);

[0312] 梯度洗脱:B在A中的溶液,5%至40%;

[0313] 流速:3mL/min;检测器:PDA;

[0314] 柱温:35℃;反压:100Bar

[0315] 步骤7中得到的(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷盐酸盐(5.3g)在如下SFC条件下纯化,得到所需的旋光异构体(100%纯度,100%e.e.)。

[0316] 柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);

[0317] 流动相:[0.1% NH_3H_2O MeOH];B%:15%-15%,3.8min;600分钟

[0318] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.62-7.58(m,2H),7.43(dt,J=9.8,2.0Hz,1H),4.93(t,J=7.4Hz,1H),4.36(td,J=8.1,4.4Hz,1H),4.12(q,J=7.8Hz,1H),2.81(dtd,J=12.4,7.9,4.4Hz,1H),2.49-2.41(m,1H)。

[0319] <制备实施例42>制备(R)-3-(3',5-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)异噁唑烷盐酸盐

[0320] 

[0321] 步骤1:制备(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0322] 将<制备实施例41>所得的(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷盐酸盐(1g,1eq.)和三乙胺(TEA;1.5mL,3eq.)溶于四氢呋喃(7mL),然后在0℃缓慢添加二碳酸二叔丁基酯(Boc_2O;1.0mL,1.2eq.)。然后,将反应混合物在50℃搅拌2小时。TLC分析结果显示(DCM),所有起始材料消失且检测到具有不同极性的新的点。有机层使用乙酸乙酯(EA;70mL)和饱和碳酸氢钠水溶液溶液(100mL*2)萃取。有机层用硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到标题化合物,其为淡黄色油状物(1.1g,95%产率)。

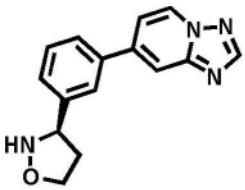
[0323] 步骤2:制备(R)-3-(3',5-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0324] 在室温在氮气氛将步骤1获得的(R)-3-(3-溴-5-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(350mg,1eq.)、(3-氟苯基)硼酸(170mg,1.2eq.)和K_2CO_3(280mg,2eq.)溶于1,4-二噁烷(5mL)。然后,在80℃将四(三苯基膦)钯(0)(110mg,0.1eq.)添加至反应混合物且搅拌3小时。TLC分析结果显示(DCM),所有起始材料消失且检测到具有不同极性的新的点。有机层使用乙酸乙酯(EA;70mL)和饱和碳酸氢钠水溶液溶液(100mL*2)萃取。有机层用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。浓缩化合物通过色谱法纯化(己烷:二氯甲烷=5:5to 0:10)以得到标题化合物,其为无色油状物(320mg,88%产率)。

[0325] 步骤3:制备(R)-3-(3',5-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)异噁唑烷盐酸盐

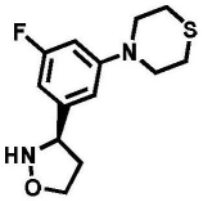
[0326] 将步骤2所得的(R)-3-(3',5-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(320mg,1eq.)溶于二氯甲烷(DCM;40mL),然后在室温添加HCl/二噁烷(4M,1mL,5eq.)。然后,反应混合物在室温搅拌2小时。LCMS分析结果显示,所有起始材料消失,添加乙醚(10mL)以得到固体,且所得沉淀过滤且干燥以得到标题化合物,其为白色固体(240mg,91%产率)。

[0327] <制备实施例43>制备(R)-3-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯基)异噁唑烷

[0328] 

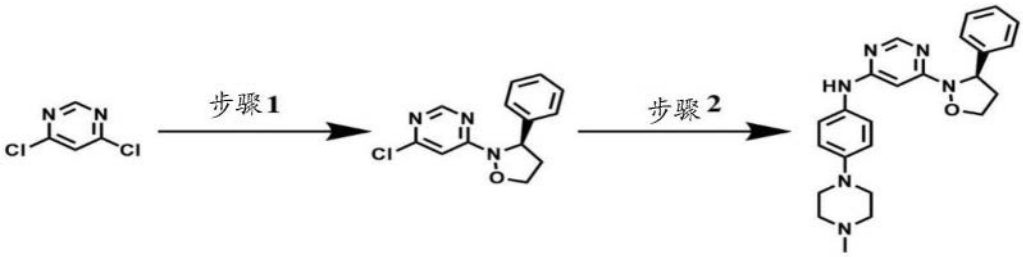
[0329] 所需标题化合物以类似于<制备实施例42>的方式制备。

[0330] <制备实施例44>制备(R)-3-(3-氟-5-硫吗啉代苯基)异噁唑烷

[0331] 

[0332] 使用<制备实施例41>的化合物,通过诸如S_NAr等方法制备化合物。

[0333] <实施例1>制备(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺

[0334] 

[0335] 步骤1:制备(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷

[0336] 将4,6-二氯嘧啶(600mg,1eq.)和(R)-3-苯基异噁唑烷(631mg,1.05eq.)溶于二甲基亚砜(DMSO,7ml),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA;1.41mL,2eq.)。反应溶液在60℃搅拌30min。反应完成后,反应溶液使用乙酸乙酯和水萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,且通过MPLC(乙酸乙酯/己烷)纯化以得到标题化合物(810mg,77%产率),其为澄清液体。

[0337] 步骤2:制备(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺

[0338] 将步骤1获得的(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷(139mg,1eq.)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(152mg,1.5eq.)和碳酸钾(220mg,3eq.)添加至且溶于仲丁醇(1.8ml),然后在氮气下超声处理5分钟以脱气。将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$;47mg,0.1eq.)和Xphos(51mg,0.2eq.)添加至反应混合物且在100℃搅拌1小时。反应完成后,混合物通过硅藻土过滤且用二氯甲烷洗涤。所得将滤液浓缩且通过prep-HPLC纯化以得到标题化合物(71mg,32%)。

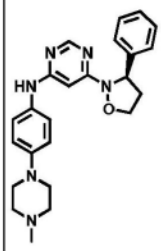
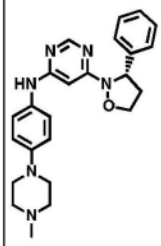
[0339] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.23(s,1H),7.42(d,J=7.4Hz,2H),7.34(dd,J=8.4,6.7Hz,2H),7.20-7.16(m,2H),6.97-6.91(m,2H),6.38(s,1H),5.64(dd,J=8.6,4.7Hz,1H),4.10(td,J=7.8,4.5Hz,1H),3.85(q,J=7.8Hz,1H),3.23(t,J=5.1Hz,4H),2.71(dtd,J=12.2,7.9,4.4Hz,1H),2.64(t,J=5.0Hz,4H),2.38(s,3H),2.37-2.32(m,1H),2.04(s,1H)。

[0340] <实施例2至237>

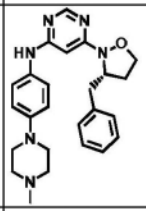
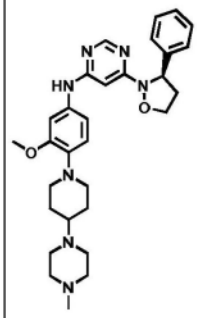
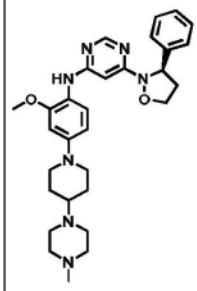
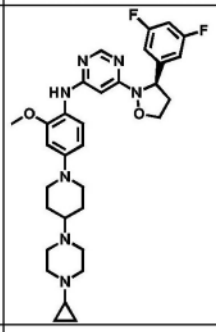
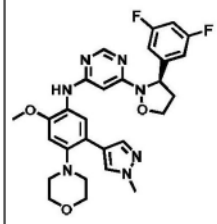
[0341] 以类似于实施例1的方式制备本公开的所有实施例化合物(实施例化合物1至237)。各个实施例化合物的化合物名称、化学结构以及NMR和LCMS分析结果总结并显示在下表1中。

[0342] [表1]

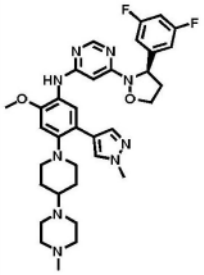
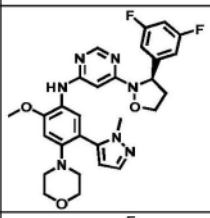
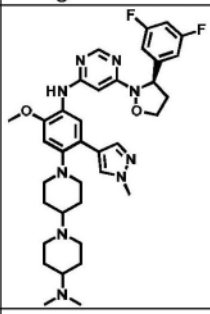
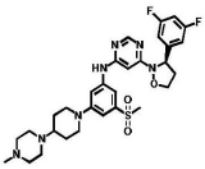
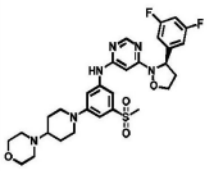
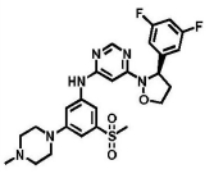
[0343]

实施例化合物	结构	化合物名称	^{1}H NMR; MS[M+H]$^+$
1		(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.71 (dtd, J = 12.2, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 1H); 417.4[M+H]$^+$
2		(S)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.71 (dtd, J = 12.2, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37–2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 1H);

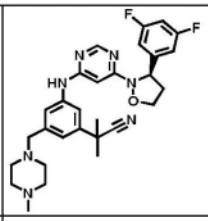
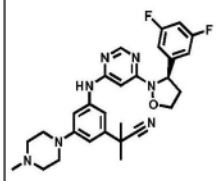
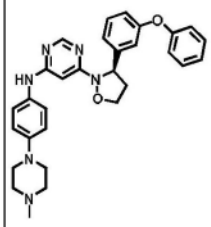
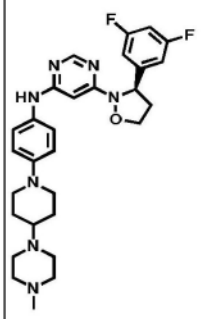
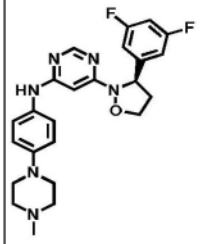
[0344]

			417.3[M+H]$^+$
3		(S)-6-(3-苄基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	431.4[M+H]$^+$
4		(R)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30–8.26 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 6.96–6.90 (m, 2H), 6.85–6.80 (m, 2H), 6.47–6.43 (m, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.89–3.82 (m, 4H), 3.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.76–2.65 (m, 4H), 2.63–2.33 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H); 530.4[M+H]$^+$
5		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57–6.51 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78–2.64 (m, 7H), 2.58–2.47 (m, 3H), 2.44–2.35 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.74–1.67 (m, 2H); 530.4[M+H]$^+$
6		(R)-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	592.3[M+H]$^+$
7		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.06–6.99 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.44 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88–3.82 (m, 4H), 3.56–3.51 (m, 1H), 3.11–3.00 (m, 5H), 2.54–2.44 (m, 1H); 550.4[M+H]$^+$

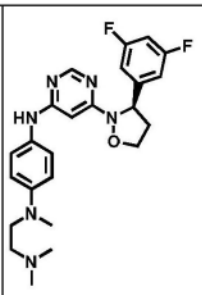
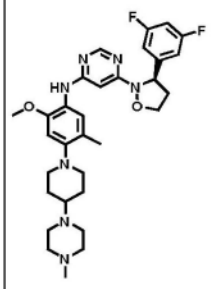
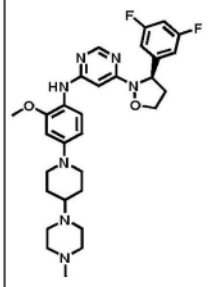
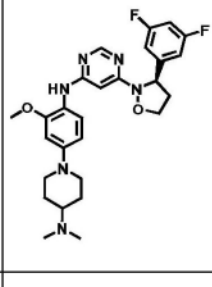
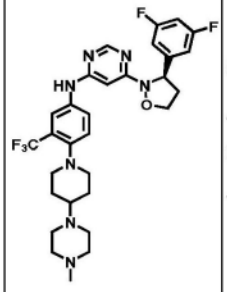
[0345]

8		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.50 (s，1H)，8.31 (s，1H)，8.19 (s，1H)，7.45 (s，1H)，7.01 (dt，J =6.8，2.1 Hz，2H)，6.96–6.88 (m，1H)，6.00 (s，1H)，5.52 (d，J = 10.1 Hz，1H)，4.42 (d，J = 4.4 Hz，1H)，4.17 (s，4H)，4.06 (s，1H)，3.91 (s，5H)，3.81–3.47 (m，7H)，3.37 (s，2H)，3.07 (s，4H)，2.84 (t，J = 11.8 Hz，2H)，2.48 (d，J = 5.9 Hz，1H)，2.32 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.13 (d，J = 9.4 Hz，2H)；　646.5[M+H]$^+$
9		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-吗啉代苯基)嘧啶-4-胺	550.4[M+H]$^+$
10		(R)-1'-(4-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N,N-二甲基-[1,4'-联哌啶]-4-胺	674.6[M+H]$^+$
11		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺	614.3 [M+H]$^+$
12		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(甲基磺酰基)-5-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	601.3 [M+H]$^+$
13		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺	531.3 [M+H]$^+$

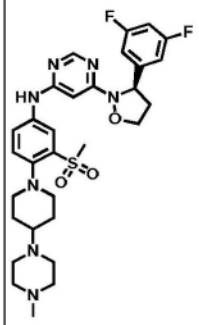
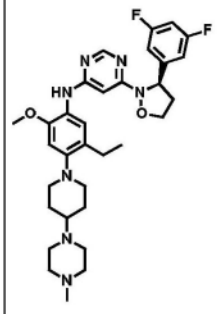
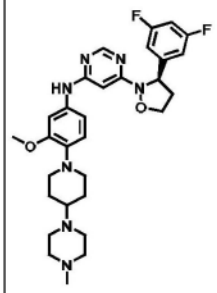
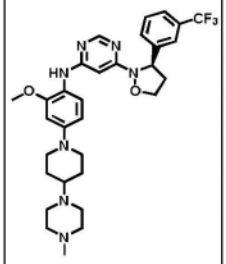
[0346]

14		(R)-2-(3-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-甲基丙腈	534.3 $[M+H]^+$
15		(R)-2-(3-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基丙腈	520.3 $[M+H]^+$
16		(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-(3-苯氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.25 (d，J = 1.1 Hz，1H)，7.12 (dt，J = 4.1，2.0 Hz，2H)，7.11–7.05 (m，3H)，7.01 (dt，J = 5.3，1.8 Hz，3H)，7.00–6.98 (m，1H)，6.96–6.92 (m，3H)，6.90–6.85 (m，2H)，5.63 (dt，J = 8.6，5.6 Hz，2H)，4.22 (td，J = 7.8，4.2 Hz，1H)，3.93–3.79 (m，2H)，3.24–3.20 (m，4H)，2.61 (t，J = 5.0 Hz，4H)，2.48–2.41 (m，1H)，2.37 (s，3H)，2.33 (dd，J = 7.8，4.4 Hz，1H)； 509.4$[M+H]^+$
17		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.20 (s，1H)，8.17 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.20–7.14 (m，2H)，6.99–6.92 (m，4H)，6.69 (tt，J = 8.8，2.4 Hz，1H)，6.38 (d，J = 1.0 Hz，1H)，5.61 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.10 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.83 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.77–3.69 (m，2H)，2.82 (s，7H)，2.77–2.69 (m，4H)，2.54 (tt，J = 11.5，3.6 Hz，1H)，2.45 (s，3H)，2.36–2.27 (m，1H)，2.01–1.94 (m，2H)，1.76–1.64 (m，2H)；536.4$[M+H]^+$
18		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.18 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.19 (d，J = 8.8 Hz，2H)，6.99–6.92 (m，4H)，6.69 (tt，J = 8.9，2.4 Hz，1H)，6.39 (d，J = 1.0 Hz，1H)，5.62 (dd，J = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.10 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.83 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.31–3.23 (m，4H)，2.75 (t，J = 5.2 Hz，5H)，2.43 (s，3H)，2.33 (ddd，J = 12.4，8.3，4.7 Hz，1H)； 453.3$[M+H]^+$

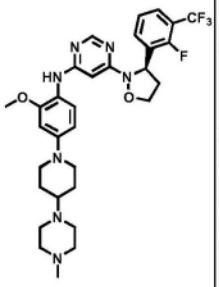
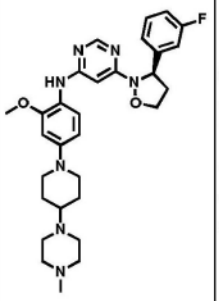
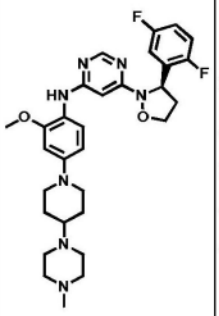
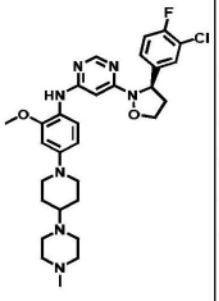
[0347]

19		(R)-N[1]-(6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-N[4]-(2-(二甲基氨基)乙基)-N[4]-甲基苯-1,4-二胺	[1]H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.20 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17–7.10 (m, 2H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.75–6.66 (m, 3H), 6.33–6.31 (m, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.57–3.52 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.78–2.62 (m, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.36–2.27 (m, 1H); 455.3[M+H]+
20		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	[1]H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01–6.95 (m, 2H), 6.69 (tt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.40–6.37 (m, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 7H), 2.78–2.62 (m, 4H), 2.61–2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39–2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.74 (qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H); 580.4[M+H]+
21		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	[1]H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.01–6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.73–6.65 (m, 1H), 6.57–6.52 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.13–4.06 (m, 1H), 3.90–3.81 (m, 4H), 3.74–3.68 (m, 2H), 2.78–2.67 (m, 8H), 2.66–2.57 (m, 3H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.38–2.28 (m, 4H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.77–1.65 (m, 2H); 566.5[M+H]+
22		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	[1]H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72–6.66 (m, 1H), 6.58–6.53 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.14–4.07 (m, 1H), 3.90–3.82 (m, 4H), 3.74–3.68 (m, 2H), 2.79–2.68 (m, 3H), 2.48–2.28 (m, 8H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.77–1.65 (m, 2H); 511.5[M+H]+
23		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺	[1]H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.57 (s, 1H), 8.25–8.22 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.70 (tt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.50–6.48 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.19–4.13 (m, 1H), 3.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 5H), 2.81–2.71 (m, 3H), 2.66–2.55 (m,

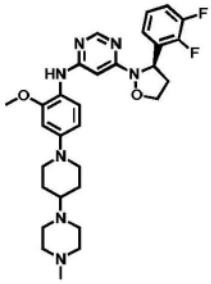
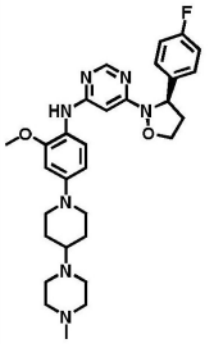
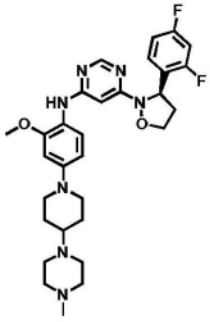
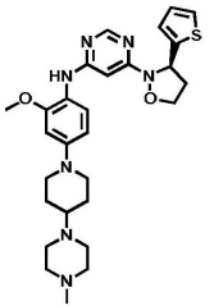
[0348]

			1H)，2.48 (s，3H)，2.40–2.30 (m，1H)，1.96–1.88 (m，2H)，1.75 (tt，*J* = 11.9，6.0 Hz，2H)； 604.4[M+H]$^+$
24		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30–8.26 (m，1H)，8.02 (s，1H)，7.98 (d，*J* = 2.7 Hz，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.6，2.7 Hz，1H)，7.37 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，7.00–6.94 (m，2H)，6.70 (tt，*J* = 8.8，2.4 Hz，1H)，6.53–6.51 (m，1H)，5.63 (dd，*J* = 8.7，4.8 Hz，1H)，4.17 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.93 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.35–3.28 (m，4H)，2.82–2.70 (m，9H)，2.53–2.44 (m，1H)，2.41 (s，3H)，2.40–2.32 (m，1H)，2.05 (s，3H)，2.00 (d，*J* = 12.7 Hz，2H)，1.75 (q，*J* = 11.9 Hz，2H)； 614.4[M+H]$^+$
25		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (s，1H)，7.49 (s，1H)，7.12 (s，1H)，7.02–6.95 (m，2H)，6.72–6.67 (m，2H)，6.49 (s，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 7.9，4.1 Hz，1H)，3.90–3.79 (m，7H)，3.13 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.79–2.62 (m，12H)，2.51–2.44 (m，1H)，2.39 (s，3H)，2.36–2.30 (m，1H)，2.17 (s，1H)，1.96 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.73 (qd，*J* = 11.5，3.2 Hz，2H)； 594.4[M+H]$^+$
26		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.25–8.20 (m，1H)，7.65–7.60 (m，1H)，7.00–6.89 (m，3H)，6.86–6.78 (m，2H)，6.69 (tt，*J* = 8.7，2.4 Hz，1H)，6.46 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，5.62 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.87 (s，3H)，3.86–3.82 (m，1H)，3.55 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.82–2.65 (m，8H)，2.64–2.47 (m，4H)，2.38 (s，3H)，2.37–2.31 (m，1H)，1.94 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.82 (tt，*J* = 12.0，6.0 Hz，2H)； 566.4[M+H]$^+$
27		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (s，1H)，7.71 (s，1H)，7.64 (d，*J* = 7.5 Hz，1H)，7.48 (dt，*J* = 15.8，7.7 Hz，3H)，6.95 (s，1H)，6.59–6.49 (m，2H)，6.41 (s，1H)，5.74 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.11 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.93–3.80 (m，4H)，3.71 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，2.81–2.67 (m，7H)，2.62 (s，4H)，2.48–2.31 (m，5H)，1.97 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.74–1.66 (m，2H)； 598.44[M+H]$^+$

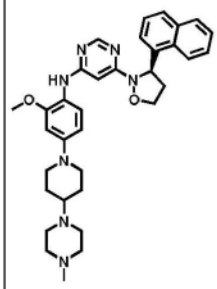
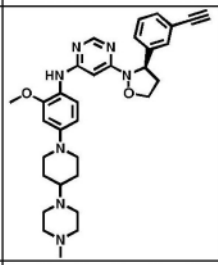
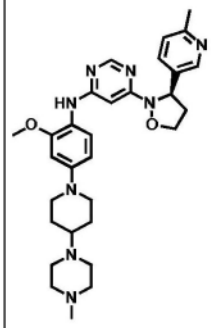
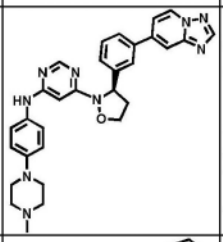
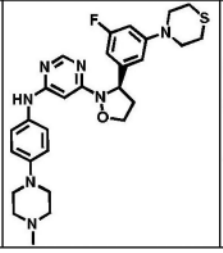
[0349]

28		(R)-6-(3-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (s，1H)，7.79 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.51 (t，*J* = 9.5 Hz，2H)，7.21 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.99 (s，1H)，6.55 (d，*J* = 7.5 Hz，2H)，6.42 (s，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.12–4.05 (m，1H)，3.92–3.81 (m，4H)，3.72 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，2.84 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，2.80–2.51 (m，10H)，2.50–2.41 (m，1H)，2.36 (s，3H)，2.32–2.25 (m，1H)，1.97 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，1.71 (q，*J* = 11.4，10.9 Hz，2H)；　616.35[M+H]$^+$
29		(R)-6-(3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (s，1H)，7.50 (d，*J* = 8.9 Hz，1H)，7.34–7.28 (m，1H)，7.19 (dd，*J* = 13.5，8.8 Hz，2H)，6.94 (td，*J* = 8.4，1.9 Hz，1H)，6.80 (s，1H)，6.57–6.51 (m，2H)，6.40 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 7.8，4.2 Hz，1H)，3.91–3.82 (m，4H)，3.71 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，2.78–2.53 (m，11H)，2.41–2.38 (m，1H)，2.37–2.34 (m，1H)，2.32 (d，*J* = 1.3 Hz，3H)，1.96 (d，*J* = 12.7 Hz，2H)，1.70 (dt，*J* = 11.5，7.9 Hz，2H)；　548.39[M+H]$^+$
30		(R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (s，1H)，7.51 (d，*J* = 8.9 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 3.3 Hz，1H)，7.00 (td，*J* = 9.0，4.0 Hz，1H)，6.94–6.86 (m，1H)，6.83 (s，1H)，6.58–6.52 (m，2H)，6.43 (s，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，4.10–4.05 (m，1H)，3.85 (s，4H)，3.71 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.80–2.66 (m，7H)，2.56 (s，4H)，2.42 (t，*J* = 11.6 Hz，1H)，2.33 (s，3H)，2.31–2.23 (m，1H)，2.05–2.01 (m，2H)，1.70 (dd，*J* = 20.7，11.3 Hz，2H)；　566.36 [M+H]$^+$
31		(R)-6-(3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基) 嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (s，1H)，7.50 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，7.33–7.28 (m，1H)，7.10 (t，*J* = 8.6 Hz，1H)，6.87 (s，1H)，6.54 (d，*J* = 7.8 Hz，2H)，6.39 (s，1H)，5.63 (dd，*J* = 8.3，4.5 Hz，1H)，4.15–4.06 (m，1H)，3.86 (d，*J* = 11.0 Hz，4H)，3.71 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.78–2.68 (m，5H)，2.58 (s，6H)，2.46–2.40 (m，1H)，2.37–2.26 (m，4H)，1.97 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.70 (dd，*J* = 22.3，10.3 Hz，2H)；　582.36[M+H]$^+$

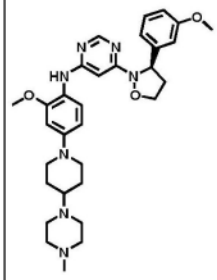
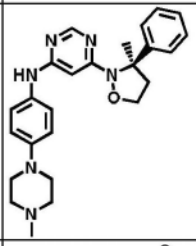
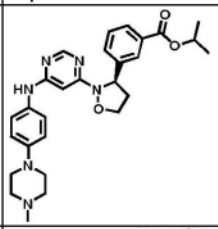
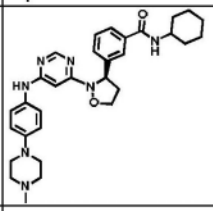
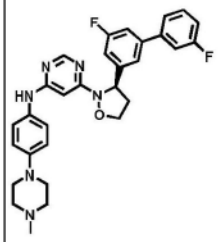
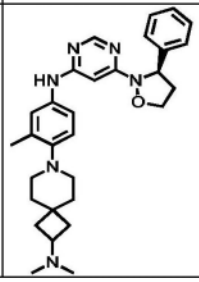
[0350]

32		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (s，1H)，7.47 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，7.31 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)，7.12–7.01 (m，3H)，6.54 (d，*J* = 7.3 Hz，2H)，6.39 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.09 (dt，*J* = 7.8，3.8 Hz，1H)，3.90–3.85 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.71 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.86–2.60 (m，11H)，2.51–2.44 (m，1H)，2.38 (s，3H)，2.34–2.28 (m，1H)，1.97 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，1.76–1.65 (m，2H)；566.31[M+H]$^+$
33		(R)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.46 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.43–7.37 (m，2H)，7.06 (s，1H)，7.02 (t，*J* = 8.7 Hz，2H)，6.53 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，6.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.5，4.6 Hz，1H)，4.11 (dt，*J* = 7.9，4.0 Hz，1H)，3.91–3.83 (m，4H)，3.71 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.88–2.55 (m，11H)，2.50–2.43 (m，1H)，2.42–2.29 (m，4H)，1.97 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.76–1.65 (m，2H)；548.31[M+H]$^+$
34		(R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 8.44 (s，1H)，8.11 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.49 (q，*J* = 8.6，8.1 Hz，1H)，7.34–7.22 (m，2H)，7.07 (t，*J* = 8.8 Hz，1H)，6.62 (d，*J* = 2.7 Hz，1H)，6.49 (dd，*J* = 8.8，2.6 Hz，1H)，6.17 (s，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.16–4.10 (m，1H)，3.83–3.75 (m，4H)，3.72 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，3.43–3.36 (m，5H)，2.80–2.72 (m，1H)，2.67 (t，*J* = 12.1 Hz，2H)，2.38–2.25 (m，4H)，2.21–2.09 (m，4H)，1.83 (d，2H)，1.51 (q，*J* = 11.4 Hz，2H)；566.27[M+H]$^+$
35		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.50 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，7.20 (dd，*J* = 5.0，1.2 Hz，1H)，7.08–7.04 (m，1H)，7.02–6.94 (m，2H)，6.55–6.49 (m，2H)，6.38 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.98 (dd，*J* = 8.3，3.5 Hz，1H)，4.17 (td，*J* = 7.9，5.2 Hz，1H)，3.93 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.75–3.67 (m，2H)，2.93 (s，6H)，2.75 (td，*J* = 12.2，2.3 Hz，3H)，2.69–2.62 (m，2H)，2.60 (s，3H)，2.55–2.44 (m，2H)，1.98 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.79–1.66 (m，2H)；536.4[M+H]$^+$

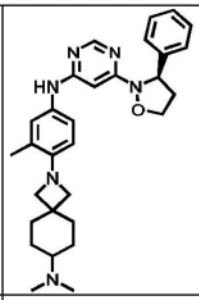
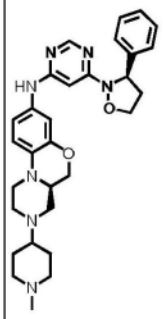
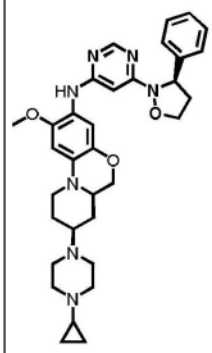
[0351]

36		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (s，1H)，8.12 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.89 (d，J = 8.0 Hz，1H)，7.78 (d，J = 8.2 Hz，1H)，7.73 (d，J = 7.2 Hz，1H)，7.58–7.43 (m，4H)，6.54 (d，J = 8.0 Hz，2H)，6.45 (s，1H)，6.39 (dd，J = 8.7，4.0 Hz，1H)，4.16–4.09 (m，1H)，4.00 (q，J = 7.8 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.71 (d，J = 12.3 Hz，2H)，2.97–2.87 (m，4H)，2.76 (t，J = 12.0 Hz，3H)，2.63 (s，4H)，2.45–2.35 (m，2H)，2.08 (s，3H)，1.97 (d，2H)，1.75 (ddd，2H)；580.39[M+H]$^+$
37		(R)-6-(3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	554.3 [M+H]$^+$
38		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.75–8.49 (m，2H)，8.22–8.12 (m，1H)，8.08–7.94 (m，1H)，7.57–7.27 (m，2H)，6.68 (s，1H)，6.61–6.50 (m，1H)，6.25–6.12 (m，1H)，5.65–5.53 (m，1H)，4.20–4.13 (m，1H)，3.99–3.93 (m，1H)，3.91–3.67 (m，6H)，3.50–3.27 (m，4H)，3.19–3.14 (m，2H)，2.83–2.66 (m，6H)，2.60–2.55 (m，2H)，2.38–2.19 (m，2H)，2.04–1.92 (m，2H)，1.92–1.79 (m，2H)，1.68–1.50 (m，2H)；545.4[M+H]$^+$
39		(R)-6-(3-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	534.3 [M+H]$^+$
40		(R)-6-(3-(3-氟-5-硫吗啉代苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	536.3 [M+H]$^+$

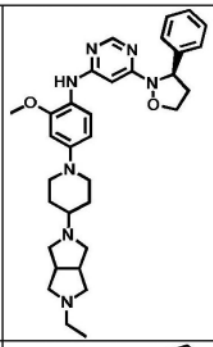
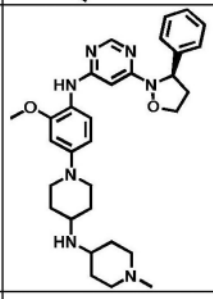
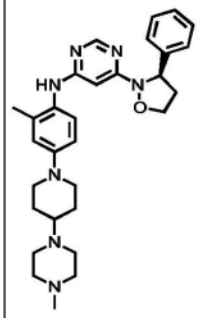
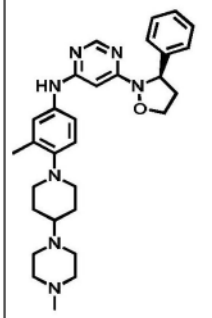
[0352]

41		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89–6.79 (m, 3H), 6.62–6.52 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.89–3.77 (m, 8H), 3.66 (s, 8H), 3.34–3.22 (m, 1H), 2.94–2.81 (m, 6H), 2.49–2.37 (m, 1H), 2.26–2.15 (m, 2H), 2.05–1.93 (m, 2H); 560.4 $[M+H]^+$
42		(R)-6-(3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	431.3 $[M+H]^+$
43		(R)-3-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苯甲酸异丙酯	503.3 $[M+H]^+$
44		(R)-N-环己基-3-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苯甲酰胺	542.3 $[M+H]^+$
45		(R)-6-(3-(3′,5-二氟-[1,1′-联苯]-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45—7.10 (m, 9H), 7.09–6.90 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.26–3.19 (m, 4H), 2.76 (dtt, *J* = 12.2, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.63–2.54 (m, 4H), 2.44–2.31 (m, 4H); 529.4$[M+H]^+$
46		(R)-N,N-二甲基-7-(2-甲基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺	499.3 $[M+H]^+$

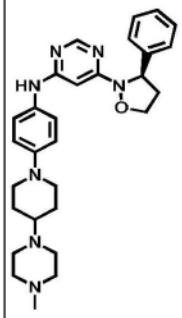
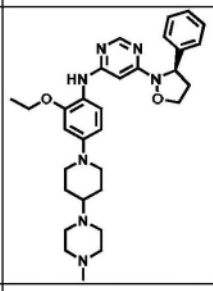
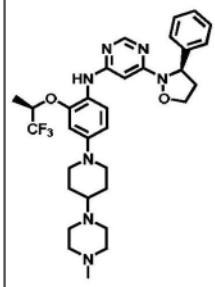
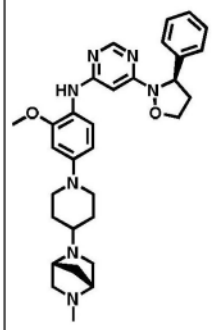
[0353]

47		(R)-N,N-二甲基-2-(2-甲基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-胺	499.3 $[M+H]^+$
48		(R)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.17 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.07 (s，1H)，7.44–7.40 (m，2H)，7.35 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.26–7.22 (m，1H)，6.79–6.69 (m，3H)，6.42 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.20 (dd，*J* = 10.6，2.7 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，4.01 (dd，*J* = 10.6，8.9 Hz，1H)，3.88 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.68 (dt，*J* = 11.6，2.8 Hz，1H)，3.30 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，3.16 (ddt，*J* = 11.5，9.4，2.9 Hz，1H)，3.02 (d，*J* = 11.2 Hz，1H)，2.88 (dt，*J* = 10.5，2.6 Hz，1H)，2.80 (td，*J* = 11.8，3.4 Hz，1H)，2.73 (ddt，*J* = 8.8，7.6，4.5 Hz，1H)，2.54 (s，3H)，2.47 (ddt，*J* = 11.6，8.9，3.8 Hz，3H)，2.38 (dtd，*J* = 12.4，7.9，4.7 Hz，1H)，2.07 (s，1H)，2.02 (s，1H)，1.98–1.86 (m，4H)；528.37$[M+H]^+$
49		(6aR,8S)-8-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基-N-(6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[b]吡啶并[1,2-d][1,4]噁嗪-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.45 (d，*J* = 7.4 Hz，2H)，7.35 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.24 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，7.20 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.45 (s，1H)，6.41 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.20–4.07 (m，2H)，3.98 (dd，*J* = 10.8，8.2 Hz，1H)，3.90 (q，*J* = 8.0 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.02 (dd，*J* = 11.4，8.4 Hz，1H)，2.79–2.47 (m，10H)，2.43–2.34 (m，1H)，2.07–1.99 (m，2H)，1.88–1.83 (m，1H)，1.69–1.61 (m，7H)；584.45$[M+H]^+$

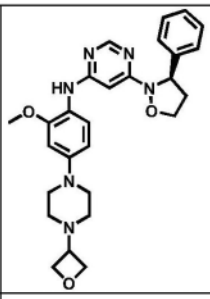
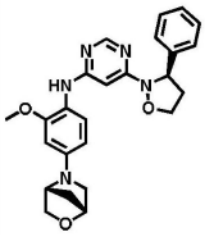
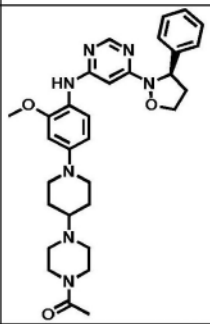
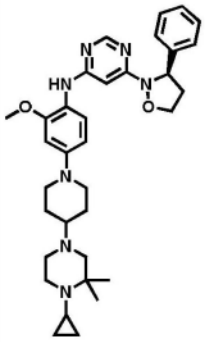
[0354]

50		N-(4-(4-(5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	570.3 $[M+H]^+$
51		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	544.3 $[M+H]^+$
52		(R)-N-(2-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.40 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.40–7.31 (m，4H)，7.24 (s，1H)，7.13 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，6.85–6.73 (m，2H)，5.97 (s，1H)，5.62 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.85 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.76 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，3.02 (d，*J* = 30.2 Hz，8H)，2.81–2.66 (m，4H)，2.63 (s，3H)，2.42–2.31 (m，1H)，2.22 (s，3H)，1.98 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.72 (qd，*J* = 12.1，4.0 Hz，2H)；514.34$[M+H]^+$
53		(R)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29–8.26 (m，1H)，7.46–7.42 (m，2H)，7.37–7.31 (m，2H)，7.26–7.23 (m，1H)，7.12–7.06 (m，2H)，7.02–6.98 (m，1H)，6.63 (s，1H)，6.45–6.43 (m，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 7.9，4.5 Hz，1H)，3.91–3.83 (m，1H)，3.21–3.13 (m，2H)，2.83–2.61 (m，8H)，2.60–2.45 (m，3H)，2.43–2.36 (m，2H)，2.34 (s，3H)，2.29 (s，3H)，1.97 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.75–1.69 (m，2H)；514.3$[M+H]^+$

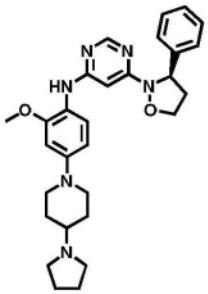
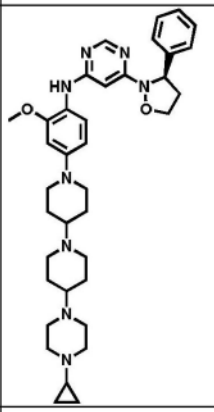
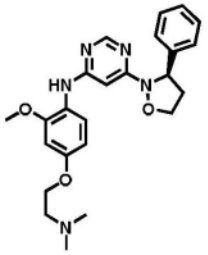
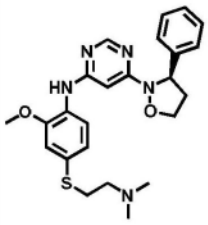
[0355]

	54		(R)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.20 (s，1H)，7.61 (s，1H)，7.42 (d，*J* = 7.5 Hz，2H)，7.34 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，7.26–7.22 (m，1H)，7.19–7.12 (m，2H)，6.94 (d，*J* = 8.8 Hz，2H)，6.37 (s，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.86 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.73 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，2.79–2.63 (m，11H)，2.48–2.39 (m，2H)，2.37 (s，3H)，1.97 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.69 (qd，*J* = 12.1，4.0 Hz，2H)；　500.3[M+H]$^+$
	55		(R)-N-(2-乙氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	544.3 [M+H]$^+$
	56		N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.31 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.57 (d，*J* = 8.8 Hz，1H)，7.47–7.42 (m，2H)，7.35 (dd，*J* = 8.4，6.9 Hz，2H)，7.26–7.23 (m，1H)，6.70 (s，1H)，6.67 (dd，*J* = 8.9，2.6 Hz，1H)，6.58 (d，*J* = 2.6 Hz，1H)，6.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.56 (p，*J* = 6.3 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.68 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，2.84–2.46 (m，11H)，2.40 (ddd，*J* = 12.5，8.3，4.5 Hz，2H)，2.32 (s，3H)，1.96 (s，2H)，1.68 (qd，*J* = 12.2，4.0 Hz，2H)，1.49–1.46 (m，3H)，1.33–1.27 (m，1H)；　612.38[M+H]$^+$
	57		N-(2-甲氧基-4-(4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.95 (s，1H)，8.01 (s，1H)，7.35 (d，*J* = 7.2 Hz，2H)，7.29 (d，*J* = 7.4 Hz，3H)，7.15 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，6.62 (s，1H)，6.57 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，5.75 (s，1H)，5.57 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.32 (s，1H)，4.25 (q，*J* = 7.0 Hz，1H)，4.09 (s，1H)，4.03 (q，*J* = 7.6 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.77–3.69 (m，2H)，3.59 (s，2H)，3.16 (s，2H)，2.95–2.81 (m，7H)，2.45–2.39 (m，2H)，2.31 (d，*J* = 11.9 Hz，1H)，2.05 (s，1H)，1.94 (s，3H)；542.40[M+H]$^+$

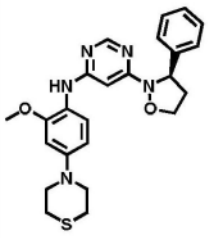
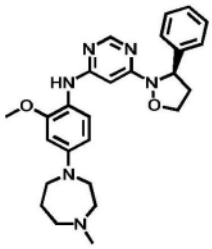
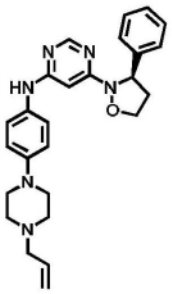
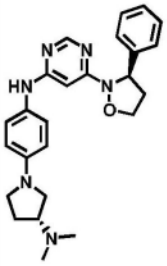
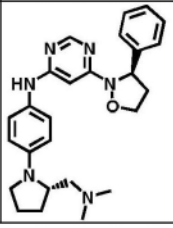
[0356]

58		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	489.3 $[M+H]^+$
59		N-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.47–7.37 (m，2H)，7.34 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.25–7.21 (m，2H)，6.58 (s，1H)，6.35 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，6.20 (dd，*J* = 8.6，2.5 Hz，1H)，6.16 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.67 (s，1H)，4.40 (s，1H)，4.14–4.07 (m，1H)，3.97 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，3.92–3.85 (m，2H)，3.83 (s，3H)，3.58 (dd，*J* = 9.0，1.6 Hz，1H)，3.20 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，2.76–2.66 (m，1H)，2.43–2.33 (m，1H)，2.07–1.96 (m，2H)；　446.3$[M+H]^+$
60		(R)-1-(4-(1-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮	558.3 $[M+H]^+$
61		(R)-N-(4-(4-(4-环丙基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.23 (s，1H)，7.71 (s，1H)，7.47–7.39 (m，3H)，7.38–7.31 (m，2H)，7.29–7.25 (m，1H)，6.55–6.48 (m，2H)，6.27 (s，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.7，4.6 Hz，1H)，3.91 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.70 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，3.20 (s，3H)，3.08–2.86 (m，3H)，2.82–2.63 (m，6H)，2.46–2.32 (m，2H)，2.14 (s，1H)，2.06 (s，1H)，2.03–1.94 (m，2H)，1.73 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，1.44 (s，6H)；　584.5 $[M+H]^+$

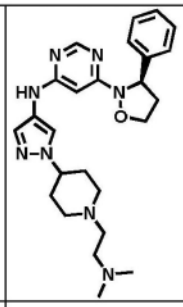
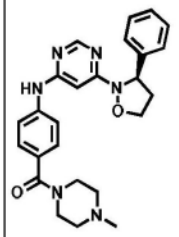
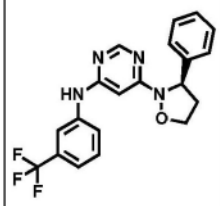
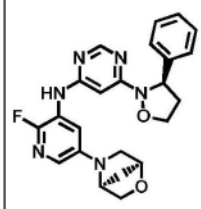
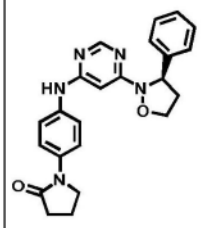
[0357]

62		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 12.12 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39–7.27 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.67–6.54 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.93–3.35 (m, 7H), 3.28–3.13 (m, 1H), 3.00–2.80 (m, 4H), 2.48–2.39 (m, 1H), 2.25–1.89 (m, 8H); 501.3 $[M+H]^+$
63		(R)-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)-[1,4′-联哌啶]-1′-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.75–2.55 (m, 12H), 2.49–2.35 (m, 5H), 1.98–1.63 (m, 12H); 639.56 $[M+H]^+$
64		(R)-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.17–4.07 (m, 3H), 3.89 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (tdd, *J* = 8.7, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.43–2.32 (m, 7H); 436.24$[M+H]^+$
65		(R)-N-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)硫基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.96–3.87 (m, 4H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 6H); 452.21 $[M+H]^+$

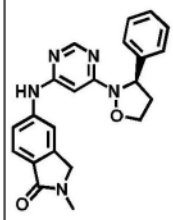
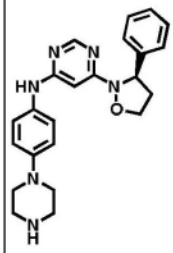
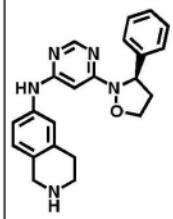
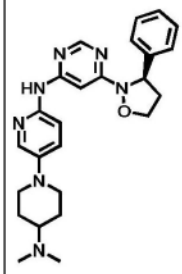
[0358]

66		(R)-N-(2-甲氧基-4-硫吗啉代苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.56 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.45 (d，*J* = 7.5 Hz，2H)，7.35 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.26–7.23 (m，1H)，6.89 (s，1H)，6.56–6.48 (m，2H)，6.42 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.89 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.53–3.49 (m，4H)，2.81–2.67 (m，5H)，2.44–2.34 (m，1H)；450.22[M+H]$^+$
67		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.26 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.47–7.42 (m，2H)，7.34 (td，*J* = 6.9，6.3，3.0 Hz，3H)，7.24 (t，*J* = 7.2 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，6.31–6.23 (m，2H)，5.68 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.88 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.67–3.62 (m，2H)，3.50 (t，*J* = 6.4 Hz，2H)，2.91–2.86 (m，2H)，2.78–2.68 (m，4H)，2.48 (s，3H)，2.42–2.33 (m，1H)，2.13 (p，*J* = 6.2 Hz，1H)；461.21[M+H]$^+$
68		(R)-N-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.44–7.31 (m，4H)，7.29–7.17 (m，3H)，6.97–6.91 (m，2H)，6.26 (s，1H)，6.03–5.91 (m，1H)，5.62 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，5.47–5.36 (m，2H)，4.17 (td，*J* = 7.7，4.9 Hz，1H)，3.94 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.45 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)，3.39 (t，*J* = 5.1 Hz，4H)，3.04 (t，*J* = 5.0 Hz，4H)，2.83–2.73 (m，1H)，2.45–2.35 (m，1H)；443.3[M+H]$^+$
69		N-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.89 (s，1H)，8.01 (s，1H)，7.39–7.27 (m，6H)，7.18–7.13 (m，2H)，6.60 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，6.02 (s，1H)，5.58 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.29–4.20 (m，1H)，4.04 (q，*J* = 7.5 Hz，1H)，3.90–3.83 (m，1H)，3.75–3.55 (m，3H)，3.38 (q，*J* = 8.3 Hz，1H)，2.86 (s，3H)，2.68 (s，3H)，2.50–2.34 (m，4H)；431.3 [M+H]$^+$
70		N-(4-((S)-2-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	445.3 [M+H]$^+$

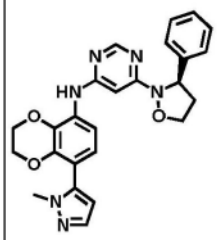
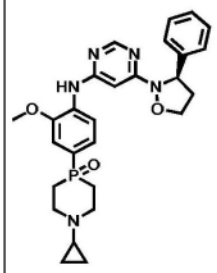
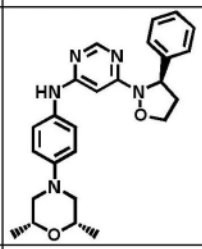
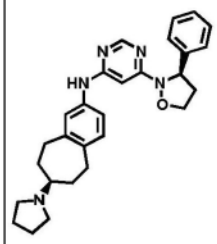
[0359]

71		(R)-N-(1-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	463.3 $[M+H]^+$
72		(R)-(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47–7.40 (m, 4H), 7.39–7.33 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.83–2.74 (m, 1H), 2.63 (s, 4H), 2.48–2.37 (m, 4H); 445.24$[M+H]^+$
73		(R)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.77 (dtd, *J* = 12.2, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.46–2.36 (m, 1H); 387.17 $[M+H]^+$
74		N-(5-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-2-氟吡啶-3-基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.19 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.97–3.86 (m, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.78 (dddd, *J* = 12.0, 8.6, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.43 (dtd, *J* = 12.5, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 22.7, 9.8, 2.4 Hz, 2H); 435.27 $[M+H]^+$
75		(R)-1-(4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)吡咯烷-2-酮	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39–7.27 (m, 5H), 6.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.75 (dtd, *J* = 12.5, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.44–2.35 (m, 1H),

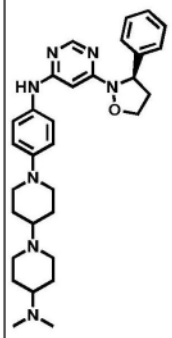
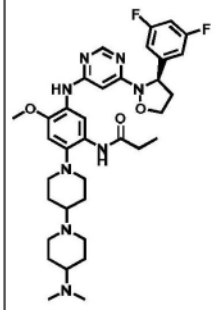
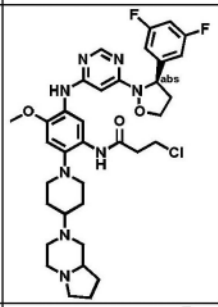
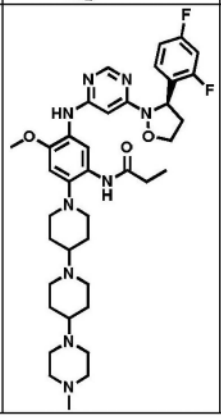
[0360]

			2.20 (dd，J = 13.7，6.3 Hz，2H)； 402.21 $[M+H]^+$
76		(R)-2-甲基-5-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.32 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.81 (d，J = 8.2 Hz，1H)，7.71 (s，1H)，7.59 (d，J = 1.2 Hz，1H)，7.47–7.41 (m，2H)，7.37 (td，J = 6.9，1.6 Hz，2H)，7.33–7.27 (m，2H)，6.58 (d，J = 1.0 Hz，1H)，5.65 (dd，J = 8.6，4.8 Hz，1H)，4.38 (s，2H)，4.18 (td，J = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.91 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.20 (s，3H)，2.83–2.74 (m，1H)，2.42 (dtd，J = 12.5，7.9，4.8 Hz，1H)； 388.23 $[M+H]^+$
77		(R)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.19 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.97 (s，1H)，7.44–7.40 (m，2H)，7.35 (dd，J = 8.5，6.8 Hz，2H)，7.28–7.24 (m，1H)，7.22–7.17 (m，2H)，6.98–6.90 (m，2H)，6.39 (d，J = 1.1 Hz，1H)，5.64 (dd，J = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.12 (td，J = 7.7，4.4 Hz，1H)，3.87 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.25 (dd，J = 6.5，3.5 Hz，4H)，3.17 (dd，J = 6.5，3.5 Hz，4H)，2.74 (dddd，J = 12.1，8.7，7.6，4.5 Hz，1H)，2.38 (dtd，J = 12.4，7.9，4.7 Hz，1H)； 403.23$[M+H]^+$
78		(R)-N-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.23 (s，1H)，7.81 (s，1H)，7.46–7.30 (m，4H)，7.26–7.22 (m，1H)，7.20–7.12 (m，2H)，7.04 (d，J = 8.1 Hz，1H)，6.46 (s，1H)，5.61 (dd，J = 8.6，4.8 Hz，1H)，5.13 (s，1H)，4.23 (s，2H)，4.14 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.88 (q，J = 7.8 Hz，1H)，3.43–3.33 (m，2H)，3.09–2.98 (m，2H)，2.80–2.67 (m，1H)，2.43–2.33 (m，1H)； 374.2 $[M+H]^+$
79		(R)-N-(5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.76 (s，1H)，8.30 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.96 (d，J = 3.0 Hz，1H)，7.47 (dd，J = 9.0，7.1 Hz，3H)，7.36 (dd，J = 8.4，6.8 Hz，2H)，7.32–7.28 (m，1H)，7.26–7.24 (m，2H)，5.67 (dd，J = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.21 (td，J = 7.9，4.6 Hz，1H)，3.99 (q，J = 7.8 Hz，2H)，3.66 (d，J = 12.1 Hz，2H)，2.87–2.71 (m，4H)，2.55 (s，6H)，2.42 (ddt，J = 11.5，7.5，3.8 Hz，1H)，2.07 (s，2H)，1.80 (qd，J = 12.1，4.1 Hz，1H)； 446.30$[M+H]^+$

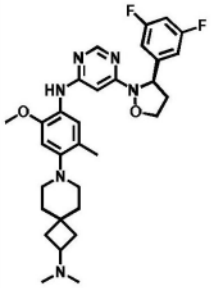
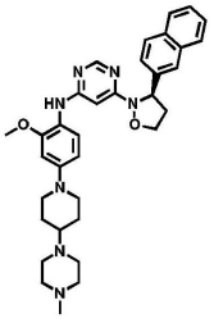
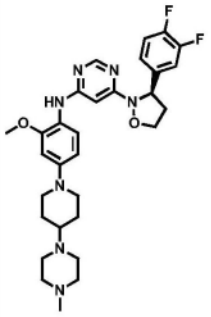
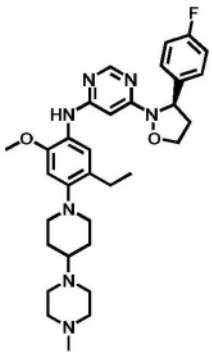
[0361]

80		(R)-N-(8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯-5-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.39 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.63 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.53 (d，*J* = 1.9 Hz，1H)，7.48–7.44 (m，2H)，7.39–7.33 (m，2H)，7.30–7.27 (m，1H)，7.01 (s，1H)，6.86 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.61 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，6.27 (d，*J* = 1.9 Hz，1H)，5.69 (dd，*J* = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.40–4.29 (m，4H)，4.24–4.15 (m，1H)，3.95 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，2.84–2.71 (m，1H)，2.48–2.37 (m，1H)；457.2 [M+H]$^+$
81		(R)-1-环丙基-4-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-1,4-氮杂磷杂环己烷 4-氧化物	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.67 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.68–7.60 (m，1H)，7.53–7.43 (m，2H)，7.41–7.25 (m，5H)，6.03 (s，1H)，5.61 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.32–4.25 (m，1H)，4.08 (q，*J* = 7.5 Hz，1H)，4.03–3.79 (m，7H)，3.03 (td，*J* = 14.7，4.9 Hz，2H)，2.94–2.82 (m，1H)，2.64–2.57 (m，1H)，2.50–2.40 (m，1H)，2.18 (t，*J* = 17.1 Hz，2H)，1.42–1.34 (m，2H)，1.00–0.91 (m，2H)；506.3 [M+H]$^+$
82		N-(4-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	432.3 [M+H]$^+$
83		6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)-N-((R)-7-(吡咯烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 12.65 (s，1H)，11.67 (s，1H)，8.01 (s，1H)，7.40–7.29 (m，4H)，7.20–7.04 (m，3H)，6.15 (s，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.6，4.4 Hz，1H)，4.29 (q，*J* = 7.0 Hz，1H)，4.11 (q，*J* = 7.4 Hz，1H)，3.83–3.70 (m，2H)，3.41 (t，*J* = 11.7 Hz，1H)，2.98–2.87 (m，5H)，2.78 (t，*J* = 13.1 Hz，2H)，2.51–2.36 (m，3H)，2.22–2.10 (m，2H)，2.05–1.95 (m，2H)，1.70–1.56 (m，2H)；456.3 [M+H]$^+$

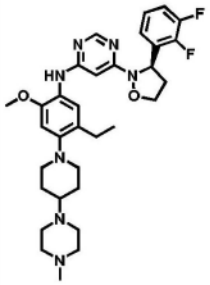
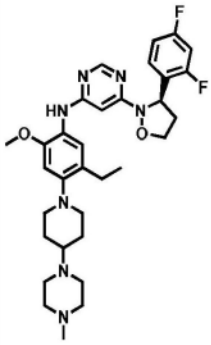
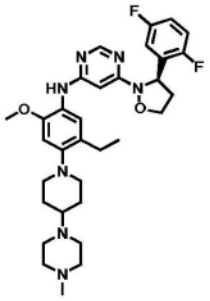
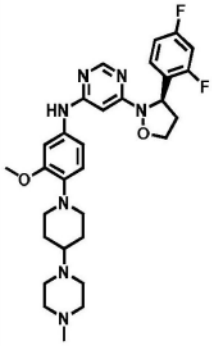
[0362]

84		(R)-N,N-二甲基-1'-(4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.46–7.40 (m，2H)，7.38–7.31 (m，2H)，7.24 (d，*J* = 7.2 Hz，1H)，7.19–7.15 (m，2H)，6.94 (d，*J* = 8.9 Hz，2H)，6.53 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.14–4.06 (m，1H)，3.86 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.74 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，3.05 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.78–2.67 (m，3H)，2.52–2.35 (m，3H)，2.33 (s，6H)，2.29–2.19 (m，3H)，1.98–1.83 (m，5H)，1.72 (d，*J* = 3.7 Hz，2H)；528.3 $[M+H]^+$
85		(R)-N-(5-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.77 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.04–6.96 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.75–6.64 (m，3H)，5.71–5.61 (m，1H)，4.19–4.11 (m，1H)，4.05 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.17–3.01 (m，4H)，2.82–2.66 (m，3H)，2.46–2.29 (m，11H)，2.24–2.16 (m，3H)，1.94–1.86 (m，2H)，1.75–1.54 (m，5H)，1.31–1.23 (m，3H)；665.6$[M+H]^+$
86		3-氯-N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺	698.3 $[M+H]^+$
87		(R)-N-(5-((6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.72 (s，1H)，8.36–8.24 (m，2H)，7.55 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.85–6.77 (m，2H)，6.71 (d，*J* = 10.1 Hz，2H)，5.86 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，4.14–4.00 (m，3H)，3.85–3.80 (m，3H)，3.21 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，3.11–2.99 (m，3H)，2.82–2.66 (m，11H)，2.63–2.53 (m，2H)，2.48–2.41 (m，3H)，2.39 (s，3H)，2.35–2.22 (m，4H)，1.96–1.88 (m，3H)，1.81–1.63 (m，5H)；720.7$[M+H]^+$

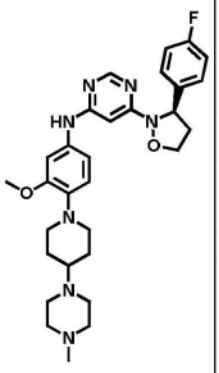
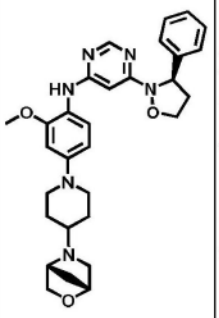
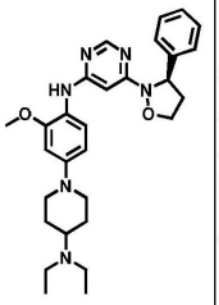
[0363]

88		(R)-7-(5-甲氧基-2-甲基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.29–8.27 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03–6.96 (m, 2H), 6.73–6.65 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43–6.39 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43–3.34 (m, 5H), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.83–2.70 (m, 5H), 2.35 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.15–2.10 (m, 2H), 2.03–1.98 (m, 2H); 565.3[M+H]$^+$
89		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.57–6.48 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.76 (dt, *J* = 19.9, 12.4 Hz, 11H), 2.51–2.42 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.71 (ddd, *J* = 24.0, 12.1, 3.8 Hz, 2H); 580.44[M+H]$^+$
90		(R)-6-(3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.29 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.18–7.08 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.92–3.80 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.84–2.47 (m, 11H), 2.42 (dq, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 4H), 1.97 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H); 566.31[M+H]$^+$
91		(R)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.5, 5.3, 2.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.84–2.59 (m, 13H), 2.50 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.35 (dt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.78–1.68 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 576.42 [M+H]$^+$

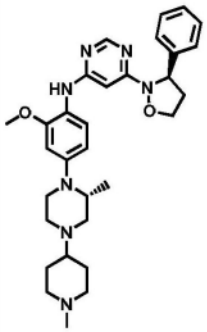
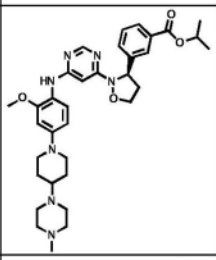
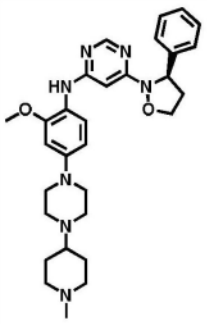
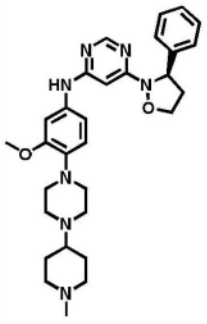
[0364]

92		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.31 (s，1H)，7.52 (s，1H)，7.33 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.05 (t，*J* = 6.2 Hz，2H)，6.91 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.53 (s，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.10 (dq，*J* = 7.6，4.2 Hz，1H)，3.89 (q，*J* = 8.2，7.8 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.13 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.88–2.49 (m，13H)，2.43–2.36 (m，1H)，2.33 (s，3H)，2.32–2.27 (m，1H)，1.95 (d，*J* = 13.0 Hz，2H)，1.78–1.68 (m，2H)，1.25–1.21 (m，3H)；　594.33[M+H]$^+$
93		(R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.58–7.50 (m，2H)，6.88–6.78 (m，3H)，6.67 (s，1H)，6.54 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.85 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.08 (td，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，3.90 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.13 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，2.82–2.50 (m，12H)，2.40–2.24 (m，5H)，1.96 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，1.72 (qd，*J* = 12.0，3.8 Hz，3H)，1.23 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)；　594.33[M+H]$^+$
94		(R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.49 (s，1H)，7.29 (td，*J* = 6.0，3.0 Hz，1H)，7.17 (s，1H)，7.00 (td，*J* = 9.1，4.3 Hz，1H)，6.96–6.85 (m，1H)，6.67 (s，1H)，6.51 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 9.0，4.5 Hz，1H)，4.08 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.88 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.13 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.90–2.59 (m，13H)，2.54–2.44 (m，1H)，2.40 (s，3H)，2.34–2.24 (m，1H)，1.96 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，1.73 (qd，*J* = 11.8，3.7 Hz，2H)，1.23 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)；594.28 [M+H]$^+$
95		(R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.26 (s，1H)，8.24 (s，1H)，7.50 (dd，*J* = 8.8，6.6 Hz，1H)，7.27 (ddd，*J* = 11.2，9.2，2.6 Hz，1H)，7.16 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，7.07 (ddt，*J* = 11.0，5.5，2.4 Hz，2H)，6.84 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，6.43 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.7，4.9 Hz，1H)，4.18 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.89 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.76 (s，3H)，2.77 (dq，*J* = 8.1，4.1 Hz，1H)，2.38–2.18 (m，6H)，2.15 (s，3H)，1.80 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，1.76–1.64 (m，1H)，1.54 (dt，*J* = 12.1，5.9 Hz，2H)，1.32–

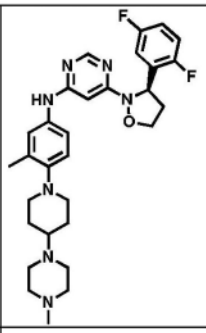
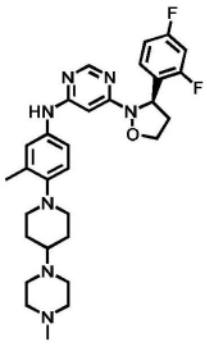
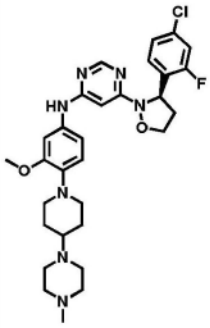
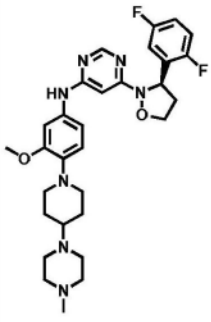
[0365]

			1.21 (m，2H)，1.19–0.98 (m，1H)，0.95–0.80 (m，2H)； 566.4[M+H]$^+$
96		(R)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.22 (s，1H)，8.23 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.44 (ddd，J = 8.8，5.6，2.6 Hz，2H)，7.21–7.12 (m，3H)，7.05 (dd，J = 8.5，2.3 Hz，1H)，6.84 (d，J = 8.5 Hz，1H)，6.40 (d，J = 1.1 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.6，5.0 Hz，1H)，4.16 (td，J = 7.9，4.0 Hz，1H)，3.85 (d，J = 8.1 Hz，1H)，3.76 (s，3H)，2.75 (dq，J = 8.3，4.3 Hz，1H)，2.46 (s，2H)，2.37–2.22 (m，6H)，2.15 (s，3H)，2.09 (d，J = 1.0 Hz，1H)，1.80 (d，J = 12.0 Hz，2H)，1.54 (dt，J = 11.6，5.9 Hz，2H)，1.25 (d，J = 3.4 Hz，2H)，1.05–0.80 (m，2H)； 548.3[M+H]$^+$
97		N-(4-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.24 (s，1H)，7.46 (d，J = 8.5 Hz，1H)，7.42 (d，J = 7.3 Hz，2H)，7.35 (t，J = 7.6 Hz，2H)，7.28 (d，J = 1.2 Hz，1H)，7.24 (t，J = 1.4 Hz，1H)，6.55 (d，J = 2.5 Hz，1H)，6.51 (dd，J = 8.6，2.5 Hz，1H)，6.29 (s，1H)，5.65 (dd，J = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.61 (s，1H)，4.45 (s，1H)，4.22–4.09 (m，2H)，3.90 (q，J = 7.8 Hz，1H)，3.84 (s，4H)，3.72 (d，J = 12.3 Hz，3H)，2.98 (s，2H)，2.74 (ddd，J = 11.9，7.9，3.9 Hz，4H)，2.39 (ddt，J = 11.7，7.7，3.9 Hz，2H)，2.29 (d，J = 11.1 Hz，1H)，2.16–2.10 (m，2H)，1.99 (d，J = 12.8 Hz，1H)； 529.39 [M+H]$^+$
98		(R)-N-(4-(4-(二乙基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.26 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.50 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.45–7.41 (m，2H)，7.35 (dd，J = 8.4，6.7 Hz，3H)，7.27–7.22 (m，1H)，6.52 (d，J = 8.6 Hz，2H)，6.35 (d，J = 1.0 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.12 (td，J = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.89 (q，J = 7.8 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.76 (d，J = 13.3 Hz，2H)，3.39 (tt，J = 12.2，3.7 Hz，1H)，3.16 (q，J = 7.3 Hz，4H)，2.80 (t，J = 11.3 Hz，2H)，2.72 (tt，J = 8.0，4.4 Hz，1H)，2.43–2.32 (m，1H)，2.16 (d，J = 9.3 Hz，2H)，1.98 (qd，J = 12.4，4.1 Hz，2H)，1.39 (t，J = 7.3 Hz，6H)； 503.40 [M+H]$^+$

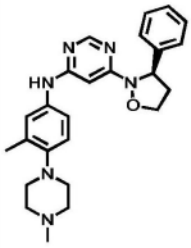
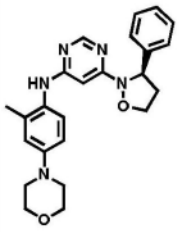
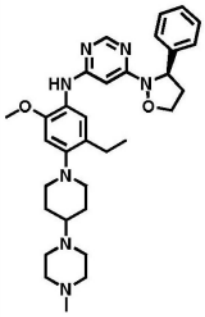
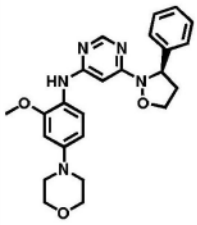
[0366]

99		N-(2-甲氧基-4-((R)-2-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (s，1H)，7.54 (d，*J* = 6.6 Hz，1H)，7.43 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.35 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.28–7.24 (m，1H)，6.56 (d，*J* = 6.1 Hz，2H)，6.34 (s，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.91 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.74 (s，1H)，3.25–3.10 (m，3H)，2.89–2.84 (m，1H)，2.80–2.70 (m，5H)，2.67–2.61 (m，2H)，2.44–2.35 (m，2H)，2.24–2.19 (m，1H)，2.08 (s，3H)，2.03–1.98 (m，2H)，1.31 (s，1H)，1.06 (d，*J* = 6.1 Hz，3H)，0.87–0.80 (m，1H)；　544.39 $[M+H]^+$
100		(R)-3-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苯甲酸异丙酯	616.4 $[M+H]^+$
101		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.21 (s，1H)，8.00 (s，1H)，7.44–7.31 (m，5H)，7.29–7.26 (m，1H)，6.55–6.49 (m，2H)，6.24 (s，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.18–4.09 (m，1H)，3.90 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.50 (s，2H)，3.24 (t，*J* = 4.8 Hz，4H)，2.89–2.76 (m，5H)，2.75 (s，3H)，2.74–2.61 (m，2H)，2.44–2.34 (m，1H)，2.18–2.06 (m，5H)；　530.4 $[M+H]^+$
102		(R)-N-(3-甲氧基-4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.46–7.41 (m，2H)，7.38–7.31 (m，2H)，7.26–7.22 (m，1H)，6.95–6.90 (m，1H)，6.86–6.80 (m，2H)，6.60 (s，1H)，6.45 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.16–4.07 (m，1H)，3.91–3.82 (m，4H)，3.11 (s，4H)，2.98 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.82–2.76 (m，4H)，2.71 (s，1H)，2.44–2.34 (m，2H)，2.32 (s，3H)，2.11–1.96 (m，2H)，1.88 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.76–1.68 (m，2H)；　530.3 $[M+H]^+$

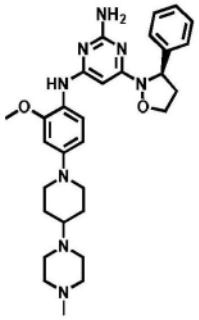
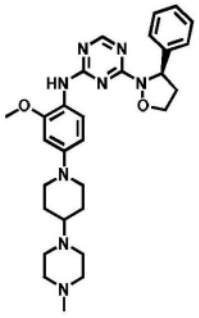
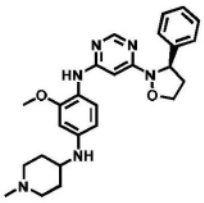
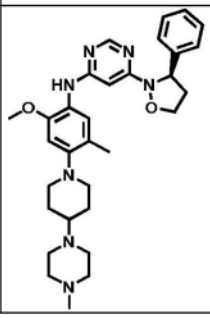
[0367]

103		(R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	550.44 $[M+H]^+$
104		(R)-6-(3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.23 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.51 (q，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.41 (s，1H)，7.12–7.06 (m，2H)，7.00 (d，*J* = 9.2 Hz，1H)，6.88–6.77 (m，2H)，6.47 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.83 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.08 (td，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，3.86 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.18 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，2.78–2.69 (m，11H)，2.44 (dtd，*J* = 11.7，7.6，3.8 Hz，1H)，2.37 (s，3H)，2.30 (s，3H)，2.28–2.23 (m，1H)，1.96 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.72 (qd，*J* = 12.2，3.3 Hz，2H)； 550.44$[M+H]^+$
105		(R)-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.26 (s，1H)，7.73 (s，1H)，7.49 (t，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.13–7.04 (m，2H)，6.92 (d，*J* = 8.9 Hz，1H)，6.86–6.79 (m，2H)，6.48 (s，1H)，5.82 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.06 (td，*J* = 7.9，4.3Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.85–3.79 (m，1H)，3.55 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，2.83–2.75 (m，1H)，2.72–2.39 (m，11H)，2.31 (s，3H)，2.29–2.18 (m，1H)，1.96–1.88 (m，2H)，1.80 (qd，*J* = 12.0，3.7 Hz，2H)； 582.3$[M+H]^+$
106		(R)-6-(3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.29 (dd，*J* = 5.9，3.2 Hz，1H)，7.05–6.80 (m，6H)，6.48 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.85 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.07 (td，*J* = 7.8，4.2 Hz，1H)，3.87 (s，3H)，3.85–3.81 (m，1H)，3.55 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.86–2.76 (m，1H)，2.73–2.55 (m，7H)，2.54–2.39 (m，4H)，2.31 (s，3H)，2.30–2.21 (m，1H)，1.92 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，1.81 (qd，*J* = 11.9，3.8 Hz，2H)；566.4$[M+H]^+$

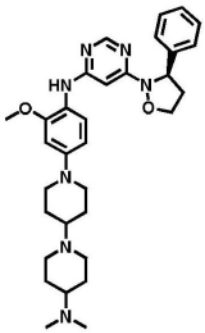
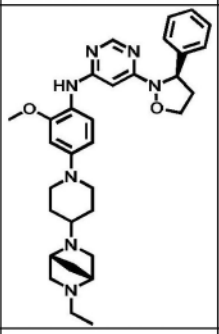
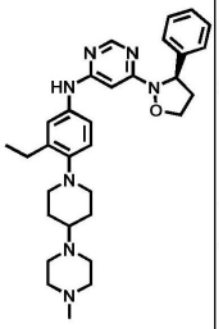
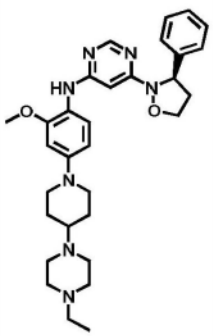
[0368]

107		(R)-N-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.44 (d，*J* = 7.3 Hz，2H)，7.35 (t，*J* = 7.7 Hz，2H)，7.25–7.22 (m，1H)，7.14–7.02 (m，3H)，6.59 (s，1H)，6.45 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.88 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.06–2.95 (m，4H)，2.80–2.59 (m，5H)，2.43 (s，3H)，2.42–2.37 (m，1H)，2.31 (s，3H)； 431.3 [M+H]$^+$
108		(R)-N-(2-甲基-4-吗啉代苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.26 (s，1H)，7.46–7.30 (m，4H)，7.25–7.22 (m，2H)，6.84–6.76 (m，2H)，6.36 (s，1H)，6.04 (d，*J* = 1.2 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.07 (td，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，3.87 (q，*J* = 7.0，5.9 Hz，4H)，3.84–3.79 (m，1H)，3.18 (t，*J* = 4.9 Hz，4H)，2.78–2.65 (m，1H)，2.42–2.30 (m，1H)，2.23 (s，3H)；418.3 [M+H]$^+$
109		(R)-N-(5-乙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.93 (s，1H)，8.07–8.02 (m，1H)，7.41–7.27 (m，5H)，7.11 (s，1H)，6.65 (s，1H)，5.88–5.80 (m，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.24 (td，*J* = 7.6，5.3 Hz，1H)，4.02 (q，*J* = 7.5 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.40 (s，7H)，3.22 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，3.10–2.98 (m，1H)，2.91–2.82 (m，1H)，2.79 (s，3H)，2.77–2.69 (m，2H)，2.59 (q，*J* = 7.5 Hz，2H)，2.49–2.39 (m，1H)，2.13–2.05 (m，3H)，1.95–1.83 (m，2H)，1.20 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)； 558.4 [M+H]$^+$
110		(R)-N-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.54 (d，*J* = 9.3 Hz，1H)，7.44 (d，*J* = 7.5 Hz，2H)，7.35 (dd，*J* = 8.4，6.8 Hz，2H)，7.27–7.24 (m，1H)，6.98 (s，1H)，6.53 (dd，*J* = 6.3，2.6 Hz，2H)，6.40 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.93–3.86 (m，5H)，3.85 (s，3H)，3.20–3.11 (m，4H)，2.72 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.4 Hz，1H)，2.39 (ddt，*J* = 11.7，7.7，3.9 Hz，1H)；434.25 [M+H]$^+$

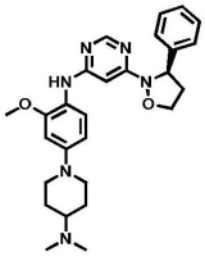
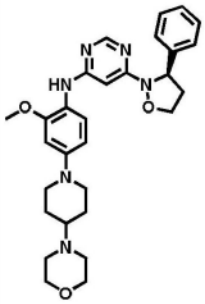
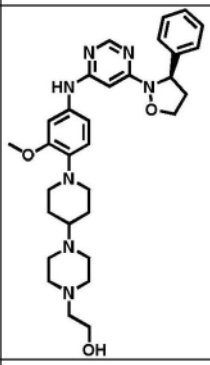
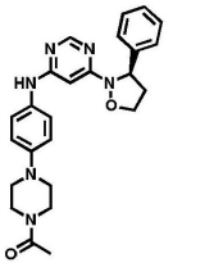
[0369]

111		(R)-N4-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-2,4-二胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.44–7.39 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.55–6.47 (m, 2H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (td, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.80–2.61 (m, 11H), 2.38 (s, 3H), 2.33–2.30 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.72 (q, *J* = 13.1, 9.2 Hz, 2H); 545.40 [M+H]$^+$
112		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-4-(3-苯基异噁唑烷-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 7.59–7.28 (m, 7H), 6.55–6.45 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.69–5.45 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.91–2.83 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 11.4 Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.47–2.37 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.78–1.68 (m, 2H); 531.3 [M+H]$^+$
113		(R)-2-甲氧基-N4-(1-甲基哌啶-4-基)-N1-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 12.30 (s, 1H), 10.70–10.51 (m, 1H), 8.02–7.96 (m, 1H), 7.40–7.26 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32–6.18 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.79–3.68 (m, 3H), 3.67–3.49 (m, 3H), 3.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.25–3.12 (m, 1H), 2.95–2.75 (m, 5H), 2.48–2.37 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.99 (q, *J* = 13.8, 11.8 Hz, 2H); 461.3 [M+H]$^+$
114		(R)-N-(2-甲氧基-5-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39–7.17 (m, 6H), 6.61 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.21–4.12 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42–3.19 (m, 3H), 3.09 (s, 5H), 2.86–2.57 (m, 7H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09–1.97 (m, 4H), 1.85–1.72 (m, 2H); 544.4 [M+H]$^+$

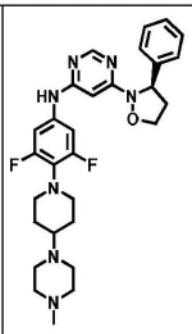
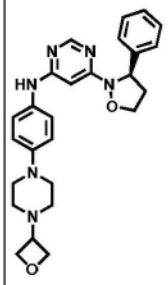
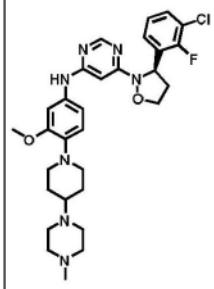
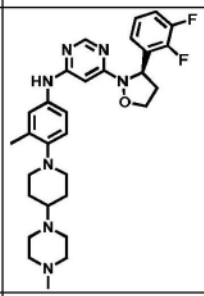
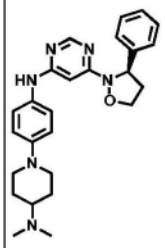
[0370]

115		(R)-1′-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-[1,4'-联哌啶]-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.21 (s，1H)，9.83 (s，1H)，9.07 (s，1H)，8.19 (d，J = 0.9 Hz，1H)，7.38–7.35 (m，3H)，7.29–7.26 (m，1H)，6.69 (d，J = 2.5 Hz，1H)，6.57 (dd，J = 8.8，2.5 Hz，1H)，6.05 (s，1H)，5.51 (dd，J = 8.6，5.2 Hz，1H)，4.20 (td，J = 7.7，4.2 Hz，1H)，3.97–3.87 (m，3H)，3.79 (s，3H)，3.69 (d，J = 12.0 Hz，2H)，3.48–3.35 (m，2H)，3.11–2.99 (m，2H)，2.88–2.70 (m，8H)，2.50 (s，6H)，2.32–2.24 (m，2H)，2.14–2.08 (m，2H)； 558.5 [M+H]$^+$
116		N-(4-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.98 (s，1H)，7.37–6.98 (m，7H)，6.64–6.44 (m，2H)，5.73 (s，1H)，5.56–5.40 (m，1H)，4.65–4.54 (m，1H)，4.44–4.30 (m，1H)，4.23 (q，J = 7.1 Hz，1H)，4.13–3.93 (m，2H)，3.91–3.56 (m，6H)，3.54–3.04 (m，5H)，2.95–2.69 (m，3H)，2.57–2.25 (m，3H)，2.19–1.74 (m，5H)，1.34–1.23 (m，2H)； 556.4 [M+H]$^+$
117		(R)-N-(3-乙基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.20 (d，J = 1.0 Hz，1H)，8.10 (s，1H)，7.45–7.39 (m，2H)，7.35 (dd，J = 8.5，6.8 Hz，2H)，7.26–7.22 (m，1H)，7.12 (d，J = 2.4 Hz，1H)，7.10–7.02 (m，2H)，6.49 (d，J = 1.0 Hz，1H)，5.65 (dd，J = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.88 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.12 (d，J = 12.0 Hz，2H)，2.87 (s，6H)，2.71 (dqd，J = 26.2，8.1，7.3，4.3 Hz，7H)，2.60–2.52 (m，1H)，2.48 (s，3H)，2.39 (dtd，J = 12.5，7.9，4.7 Hz，1H)，1.99–1.92 (m，2H)，1.74 (qd，J = 11.7，3.7 Hz，2H)，1.23 (t，J = 7.5 Hz，3H)； 528.42[M+H]$^+$
118		(R)-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.30 (s，1H)，7.51 (d，J = 8.5 Hz，1H)，7.45 (d，J = 7.6 Hz，2H)，7.34 (t，J = 7.6 Hz，2H)，7.25–7.22 (m，1H)，6.70 (s，1H)，6.57–6.52 (m，2H)，6.41 (s，1H)，5.68 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.16–4.07 (m，1H)，3.92–3.86 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.71 (d，J = 12.2 Hz，2H)，2.78–2.65 (m，6H)，2.54 (s，2H)，2.51–2.35 (m，5H)，1.97 (d，J = 12.6 Hz，2H)，1.75–1.68 (m，4H)，1.11 (t，J = 7.2 Hz，3H)； 544.3 [M+H]$^+$

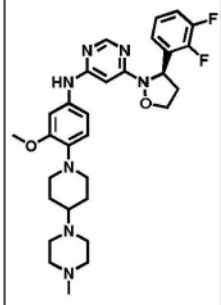
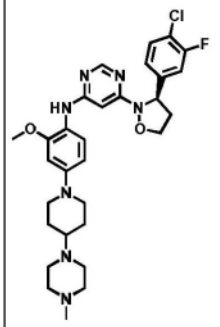
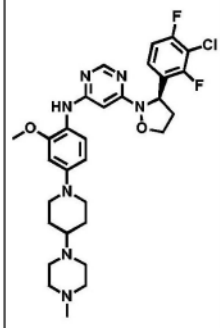
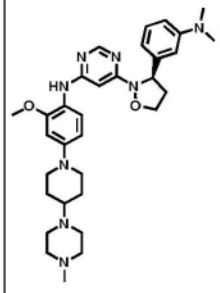
[0371]

119		(R)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.23 (s，1H)，7.83 (s，1H)，7.48 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，7.43–7.38 (m，2H)，7.34 (td，*J* = 8.4，7.9，2.8 Hz，2H)，7.27–7.23 (m，1H)，6.55–6.47 (m，2H)，6.26 (d，*J* = 2.8 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.7，4.5 Hz，1H)，3.95–3.88 (m，1H)，3.83 (s，3H)，3.80–3.73 (m，2H)，3.30–3.18 (m，1H)，2.86–2.71 (m，9H)，2.45–2.34 (m，1H)，2.19–2.12 (m，2H)，1.90 (qd，*J* = 12.2，3.8 Hz，2H)； 475.3 [M+H]$^+$
120		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.28 (s，1H)，7.50–7.41 (m，3H)，7.34 (t，*J* = 7.7 Hz，2H)，7.26–7.22 (m，1H)，6.98 (s，1H)，6.57–6.51 (m，2H)，6.40–6.36 (m，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.92–3.86 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.76 (t，*J* = 4.6 Hz，3H)，3.71 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，2.79–2.70 (m，3H)，2.63 (t，*J* = 4.7 Hz，3H)，2.43–2.34 (m，3H)，2.07 (s，1H)，1.98 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.70 (qd，*J* = 12.1，3.9 Hz，2H)； 517.3 [M+H]$^+$
121		(R)-2-(4-(1-(2-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇	560.4 [M+H]$^+$
122		(R)-1-(4-(4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.21–8.10 (m，2H)，7.45–7.38 (m，2H)，7.34 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，7.26–7.17 (m，3H)，6.94 (d，*J* = 8.8 Hz，2H)，6.39 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.16–4.07 (m，1H)，3.87 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.79 (t，*J* = 5.3 Hz，2H)，3.64 (t，*J* = 5.2 Hz，2H)，3.22–3.11 (m，4H)，2.80–2.67 (m，1H)，2.44–2.32 (m，1H)，2.15 (s，3H)； 445.3 [M+H]$^+$

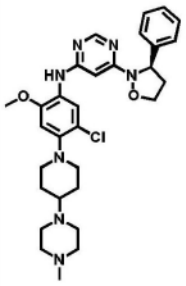
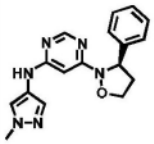
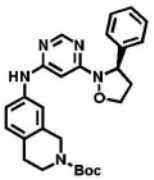
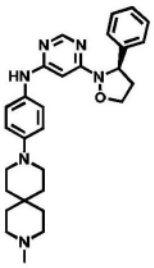
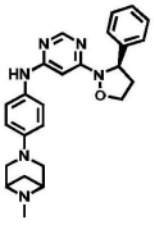
[0372]

123		(R)-N-(3,5-二氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (s，1H)，7.66 (s，1H)，7.46–7.33 (m，4H)，7.31–7.26 (m，1H)，6.92 (d，*J* = 9.9 Hz，2H)，6.40 (s，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.25–4.17 (m，1H)，3.97 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.27 (d，*J* = 11.9 Hz，3H)，3.12 (t，*J* = 11.8 Hz，4H)，2.90 (s，3H)，2.85–2.75 (m，3H)，2.66 (s，3H)，2.48–2.38 (m，2H)，1.99–1.84 (m，4H)；　536.3 [M+H]$^+$
124		(R)-N-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.52 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.04 (s，1H)，7.36–7.27 (m，4H)，7.22–7.13 (m，2H)，6.97–6.87 (m，2H)，6.14 (s，1H)，5.58 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.74–4.64 (m，4H)，4.25–4.15 (m，1H)，4.04–3.95 (m，1H)，3.66–3.56 (m，1H)，3.27 (t，*J* = 5.1 Hz，4H)，2.88–2.77 (m，1H)，2.57 (t，*J* = 5.0 Hz，4H)，2.45–2.35 (m，1H)；　459.3 [M+H]$^+$
125		(R)-6-(3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (s，1H)，7.50–7.41 (m，1H)，7.34–7.25 (m，2H)，7.05 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.93 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)，6.87–6.79 (m，2H)，6.48 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.9，4.8 Hz，1H)，4.07 (tt，*J* = 9.3，4.6 Hz，1H)，3.86 –3.81 (m，4H)，3.55 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，2.87–2.77 (m，1H)，2.74–2.54 (m，7H)，2.43 (ddt，*J* = 11.1，7.3，3.8 Hz，4H)，2.31 (s，3H)，2.29–2.23 (m，1H)，1.92 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.81 (qd，*J* = 12.0，3.8 Hz，2H)；582.3[M+H]$^+$
126		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	550.39 [M+H]$^+$
127		(R)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.27 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.46–7.41 (m，2H)，7.35 (dd，*J* = 8.4，6.8 Hz，2H)，7.28 (t，*J* = 1.5 Hz，1H)，7.23–7.19 (m，2H)，6.97–6.92 (m，2H)，6.37 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.88 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.79 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，3.23–3.09 (m，

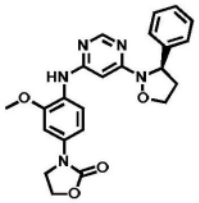
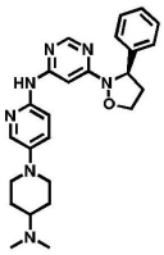
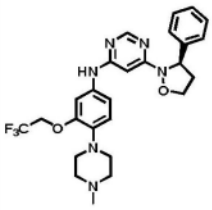
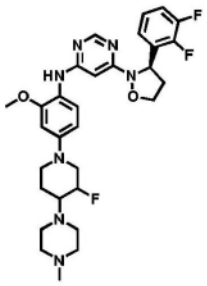
[0373]

			1H)，2.85–2.67 (m，9H)，2.44–2.33 (m，1H)，2.15 (d，J = 11.6 Hz，2H)，1.89 (qd，J = 12.1，4.1 Hz，3H)； 445.24[M+H]$^+$
128		(R)-6-(3-(2,3- 二 氟 苯 基)异噁唑烷-2-基)-N-(3- 甲 氧 基 -4-(4-(4- 甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基) 嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.28 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.35–7.28 (m，1H)，7.13–7.01 (m，2H)，7.00–6.90 (m，1H)，6.89–6.79 (m，3H)，6.47 (d，J = 1.1 Hz，1H)，5.89 (dd，J = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.09 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.87 (s，3H)，3.86–3.81 (m，1H)，3.55 (d，J = 11.3 Hz，2H)，2.86–2.77 (m，1H)，2.75–2.51 (m，9H)，2.49–2.40 (m，2H)，2.33 (s，3H)，2.30–2.27 (m，1H)，1.93 (d，J = 12.3 Hz，2H)，1.81 (qd，J = 11.9，3.8 Hz，2H)； 566.4 [M+H]$^+$
129		(R)-6-(3-(4- 氯 -3- 氟 苯 基)异噁唑烷-2-基)-N-(2- 甲 氧 基 -4-(4-(4- 甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.27 (s，1H)，7.47 (d，J = 8.5 Hz，1H)，7.36 (t，J = 7.8 Hz，1H)，7.28 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.16 (dd，J = 8.3，1.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.54 (d，J = 7.3 Hz，2H)，6.37 (s，1H)，5.63 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.09 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.90–3.80 (m，4H)，3.71 (d，J = 12.2 Hz，2H)，2.78–2.65 (m，10H)，2.48–2.40 (m，2H)，2.37–2.25 (m，4H)，1.97 (d，J = 12.5 Hz，2H)，1.70 (ddd，J = 24.4，12.4，3.3 Hz，2H)； 582.28[M+H]$^+$
130		(R)-6-(3-(3- 氯 -2,4- 二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.26 (s，1H)，7.45 (td，J = 8.8，5.6 Hz，2H)，7.14 (s，1H)，6.95 (td，J = 8.6，1.8 Hz，1H)，6.54 (d，J = 7.8 Hz，2H)，6.38 (s，1H)，5.83 (dd，J = 8.9，4.7 Hz，1H)，4.08 (td，J = 8.0，4.1 Hz，1H)，3.84 (s，4H)，3.73 (s，2H)，2.77 (td，J = 16.1，12.7，6.9 Hz，11H)，2.49 (ddt，J = 11.5，7.5，3.6 Hz，1H)，2.40 (s，3H)，2.25 (dtd，J = 12.7，8.0，4.8 Hz，1H)，1.98 (d，J = 12.7 Hz，2H)，1.71 (qd，J = 12.1，3.9 Hz，2H)； 600.28 [M+H]$^+$
131		(R)-6-(3-(3-(二甲基氨基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.26 (s，1H)，7.44 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.21 (t，J = 7.9 Hz，1H)，7.16 (s，1H)，6.82 (t，J = 2.1 Hz，1H)，6.77 (d，J = 7.5 Hz，1H)，6.63 (dd，J = 8.3，2.6 Hz，1H)，6.55–6.48 (m，2H)，6.35 (s，1H)，5.59 (dd，J = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.11 (td，J = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.89–3.81 (m，4H)，3.70 (d，J = 11.9 Hz，2H)，2.95 (s，6H)，2.83–2.65 (m，11H)，2.52–2.45 (m，1H)，2.40 (s，4H)，1.97 (d，J =

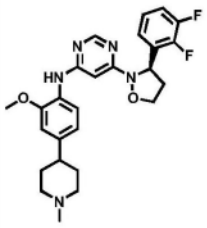
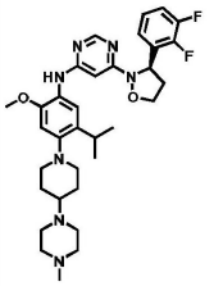
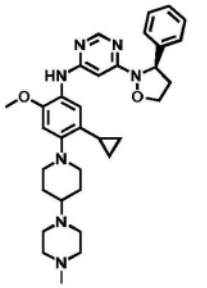
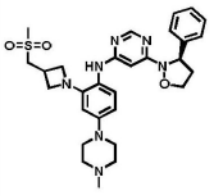
[0374]

			12.7 Hz，2H)，1.71 (qd，*J* = 12.0，4.0 Hz，2H)； 573.42 $[M+H]^+$
132		(R)-N-(5-氯-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.98 (s，1H)，7.47–7.43 (m，2H)，7.35 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.24 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.43 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 7.9，4.5 Hz，1H)，3.92 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.44 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.80–2.61 (m，7H)，2.51 (s，3H)，2.46–2.35 (m，3H)，2.31 (s，3H)，1.94 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.85–1.74 (m，2H)；564.3 $[M+H]^+$
133		(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.36 (s，1H)，7.98 (s，1H)，7.49 (d，*J* = 26.4 Hz，2H)，7.41–7.26 (m，5H)，6.03 (s，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.30 (q，*J* = 6.8 Hz，1H)，4.10 (q，*J* = 7.4 Hz，1H)，3.92 (s，3H)，2.96–2.85 (m，1H)，2.52–2.41 (m，1H)； 323.2 $[M+H]^+$
134		(R)-7-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.65 (s，1H)，8.04–7.97 (m，1H)，7.37 (dt，*J* = 7.9，4.5 Hz，2H)，7.34–7.27 (m，3H)，7.25–6.98 (m，3H)，6.19–6.09 (m，1H)，5.63–5.54 (m，1H)，4.59 (s，1H)，4.32–4.25 (m，1H)，4.16–4.07 (m，1H)，3.75–3.54 (m，2H)，3.18–3.00 (m，1H)，2.97–2.76 (m，3H)，2.50–2.40 (m，1H)，1.67–1.20 (m，9H)； 474.3 $[M+H]^+$
135		(R)-N-(4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.23 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.46–7.41 (m，2H)，7.37–7.32 (m，2H)，7.26–7.21 (m，2H)，7.20–7.13 (m，2H)，6.98–6.92 (m，2H)，6.36 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.09 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.85 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.20–3.13 (m，4H)，3.05 (s，2H)，2.77–2.68 (m，1H)，2.64 (s，3H)，2.42 (s，3H)，2.40–2.33 (m，1H)，1.72–1.65 (m，7H)； 485.4 $[M+H]^+$
136		N-(4-(6-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)苯基)-6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.21 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.54 (s，1H)，7.46–7.30 (m，4H)，7.27–7.18 (m，3H)，6.79–6.72 (m，2H)，6.33 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.14–4.04 (m，1H)，3.95 (d，*J* = 6.0 Hz，2H)，3.90–3.81 (m，2H)，3.62 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，3.47 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.80 (q，*J* = 6.5 Hz，1H)，

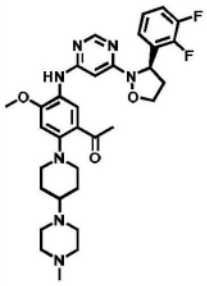
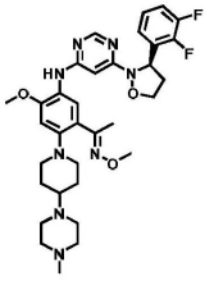
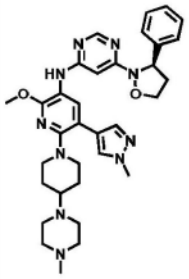
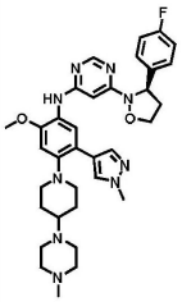
[0375]

			2.78–2.66 (m，1H)，2.37 (dt，*J* = 7.9，4.5 Hz，1H)，2.25 (s，2H)，1.71 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)； 429.3 $[M+H]^+$
137		(R)-3-(3-甲氧基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)噁唑烷-2-酮	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.91 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，7.66 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，7.48–7.43 (m，2H)，7.38–7.32 (m，2H)，7.25–7.21 (m，1H)，6.97 (s，1H)，6.73 (dd，*J* = 8.7，2.5 Hz，1H)，6.50 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.56–4.46 (m，2H)，4.20–4.05 (m，3H)，3.96–3.87 (m，4H)，2.80–2.69 (m，1H)，2.47–2.35 (m，1H)； 434.2 $[M+H]^+$
138		(R)-N-(5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.34 (s，1H)，8.31 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.97 (d，*J* = 2.9 Hz，1H)，7.50–7.42 (m，3H)，7.40–7.34 (m，2H)，7.32–7.27 (m，1H)，7.26–7.23 (m，1H)，7.19 (s，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.23–4.17 (m，1H)，4.01–3.95 (m，1H)，3.64 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.83–2.68 (m，3H)，2.62–2.51 (m，1H)，2.48–2.34 (m，7H)，2.01 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.73 (qd，*J* = 12.1，4.1 Hz，2H)； 446.3 $[M+H]^+$
139		(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 13.44 (s，1H)，11.75 (s，1H)，8.01 (d，*J* = 0.8 Hz，1H)，7.41–7.26 (m，4H)，7.07–6.94 (m，2H)，6.78 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，6.11–6.03 (m，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.6，4.4 Hz，1H)，4.40 (q，*J* = 8.0 Hz，2H)，4.36–4.29 (m，1H)，4.17–4.10 (m，1H)，3.67 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，3.57–3.46 (m，2H)，3.39–3.25 (m，2H)，3.06 (t，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.96–2.85 (m，4H)，2.52–2.42 (m，1H)； 515.3 $[M+H]^+$
140		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.84 (s，1H)，8.05 (s，1H)，7.18–6.98 (m，4H)，6.56–6.47 (m，2H)，5.83–5.75 (m，2H)，4.28–4.19 (m，1H)，4.11–3.96 (m，2H)，3.89 (d，*J* = 12.8 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.75–3.28 (m，8H)，3.17–2.99 (m，2H)，2.98–2.89 (m，2H)，2.85 (s，3H)，2.46–2.34 (m，1H)，2.32–2.19 (m，1H)，2.05 (s，1H)，2.00 (d，*J* = 12.5 Hz，1H)； 584.4 $[M+H]^+$

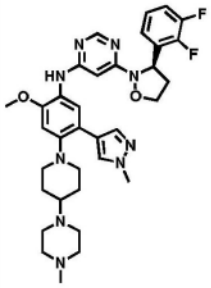
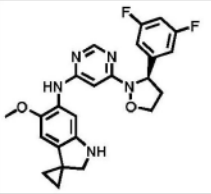
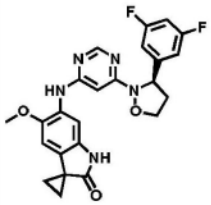
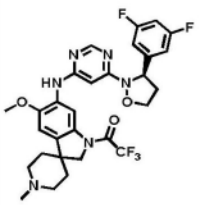
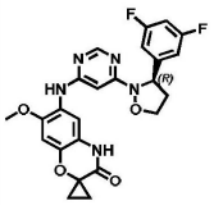
[0376]

141		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.01 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17–6.98 (m, 3H), 6.89–6.82 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (td, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74–3.66 (m, 2H), 3.01–2.83 (m, 6H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.28 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.12–2.03 (m, 2H); 482.3 $[M+H]^+$
142		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-异丙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.17–7.01 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.81 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 7H), 3.34–3.18 (m, 4H), 3.01–2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.40 (td, *J* = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06–1.92 (m, 2H), 1.18 (dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 6H); 608.4 $[M+H]^+$
143		(R)-N-(5-环丙基-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41–7.26 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.25 (td, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.97–3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78–3.64 (m, 7H), 3.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.89–2.85 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 2H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.09–1.97 (m, 3H), 1.03–0.97 (m, 2H), 0.66–0.60 (m, 2H); 570.5 $[M+H]^+$
144		(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.14–4.08 (m, 3H), 3.84 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.73–3.65 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.19–3.10 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.77–2.70 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.38–2.33 (m, 1H); 564.4 $[M+H]^+$

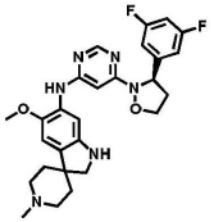
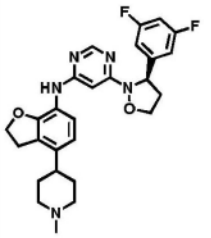
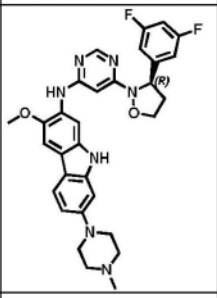
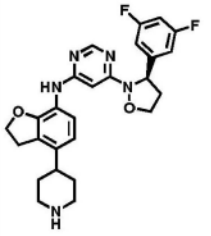
[0377]

145		(R)-1-(5-((6-(3-(2,3- 二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.34 (s，1H)，8.04 (s，1H)，7.36–7.30 (m，1H)，7.11–7.02 (m，2H)，6.76 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.48 (s，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.98–3.93 (m，1H)，3.91 (s，3H)，3.33–3.24 (m，2H)，2.89–2.73 (m，4H)，2.67 (s，6H)，2.58–2.40 (m，4H)，2.37–2.25 (m，5H)，2.00 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.81–1.68 (m，2H)； 608.4 [M+H]$^+$
146		(R,E)-1-(5-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)乙-1-酮 O-甲基肟	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.46–9.18 (m，1H)，8.11 (s，1H)，7.33 (s，1H)，7.18–6.98 (m，3H)，6.61 (s，1H)，5.99 (s，1H)，5.89–5.74 (m，1H)，4.31–4.22 (m，1H)，4.12–4.02 (m，1H)，3.96 (s，3H)，3.91–3.71 (m，6H)，3.61–3.34 (m，6H)，3.01–2.69 (m，7H)，2.50–2.37 (m，2H)，2.36–2.24 (m，2H)，2.23–2.14 (m，3H)，2.04–1.87 (m，2H)；637.4 [M+H]$^+$
147		(R)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.07 (s，1H)，7.82 (d，*J* = 0.7 Hz，1H)，7.75 (s，1H)，7.47–7.42 (m，2H)，7.38–7.31 (m，2H)，7.25–7.20 (m，1H)，6.85 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，4.6 Hz，1H)，3.99–3.88 (m，6H)，3.55 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，2.78–2.62 (m，9H)，2.46–2.38 (m，1H)，2.35 (s，4H)，2.06 (s，3H)，1.92 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.64–1.54 (m，2H)； 611.5 [M+H]$^+$
148		(R)-6-(3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.33 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.90–7.84 (m，2H)，7.78 (s，1H)，7.46–7.37 (m，2H)，7.08–6.97 (m，2H)，6.84 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.51 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.8，4.3 Hz，1H)，3.95 (s，3H)，3.94–3.89 (m，1H)，3.87 (s，3H)，3.23 (d，*J* = 10.9 Hz，2H)，2.84–2.42 (m，11H)，2.40–2.34 (m，1H)，2.31 (s，3H)，2.28–2.20 (m，1H)，1.99–1.92 (m，2H)，1.61 (dt，*J* = 11.9，3.8 Hz，2H)； 628.4 [M+H]$^+$

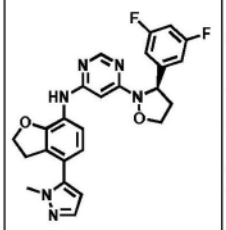
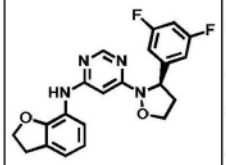
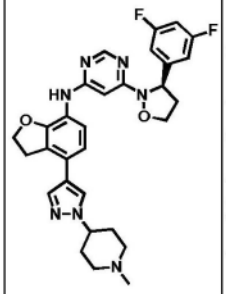
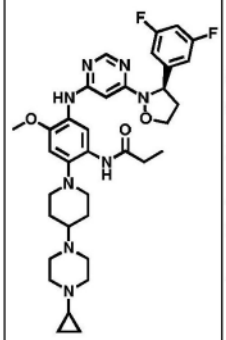
[0378]

149		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.33 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.88 (s，1H)，7.87 (s，1H)，7.78 (s，1H)，7.38–7.29 (m，1H)，7.13–6.99 (m，2H)，6.90 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.53 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.92 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.95 (s，3H)，3.93–3.89 (m，1H)，3.88 (s，3H)，3.24 (dt，*J* = 11.0，3.5 Hz，2H)，2.87–2.36 (m，11H)，2.32 (s，3H)，2.30–2.20 (m，2H)，2.00–1.92 (m，2H)，1.68–1.53 (m，2H)； 646.3 $[M+H]^+$
150		(R)-N-(6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-5'-甲氧基螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-6'-胺	452.1 $[M+H]^+$
151		(R)-6'-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5'-甲氧基螺[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.35 (s，1H)，8.68 (s，1H)，8.27–8.20 (m，1H)，7.57 (s，1H)，7.13 (ddd，*J* = 6.7，5.3，2.9 Hz，2H)，6.81 (s，1H)，6.54 (s，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.76 (s，3H)，3.39 (dt，*J* = 10.9，6.4 Hz，2H)，2.76 (ddd，*J* = 12.2，8.3，4.4 Hz，1H)，2.26 (ddt，*J* = 11.8，7.7，4.0 Hz，1H)，1.55 (q，*J* = 3.6，3.2 Hz，2H)，1.42 (q，*J* = 3.5 Hz，2H)； 466.3 $[M+H]^+$
152		(R)-1-(6-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-1'-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.78 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.21 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.13 (dtd，*J* = 9.6，5.2，2.1 Hz，3H)，6.53 (s，1H)，4.18–4.13 (m，2H)，3.86 (s，3H)，3.84–3.78 (m，2H)，2.93 (s，2H)，2.82–2.74 (m，2H)，2.40–2.32 (m，4H)，2.30–2.22 (m，2H)，2.02 (d，*J* = 12.3 Hz，3H)，1.71 (s，2H)； 605.4 $[M+H]^+$
153		(R)-6-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲氧基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.58 (s，1H)，8.64 (s，1H)，7.31 (s，1H)，7.16–7.08 (m，3H)，6.69 (s，1H)，6.38 (s，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.8，5.1 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.83 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.73 (s，3H)，2.78–2.71 (m，2H)，2.26 (ddd，*J* = 12.7，8.4，5.0 Hz，1H)，1.25 (q，*J* = 4.1，3.2 Hz，2H)，1.16–1.12 (m，2H)； 482.3 $[M+H]^+$

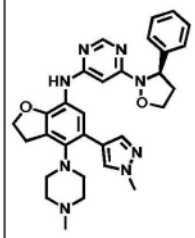
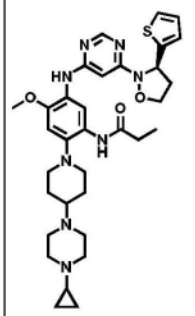
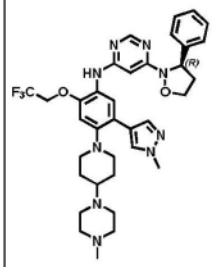
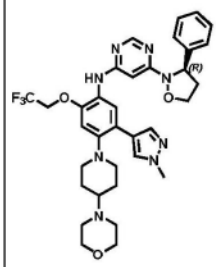
[0379]

154		(R)-N-(6-(3-(3,5- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1'-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-6-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.14 (td, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.88–2.69 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (ddd, J = 12.9, 8.4, 5.1 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 2H); 509.3 $[M+H]^+$
155		(R)-6-(3-(3,5- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 3H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.55 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 11.7, 3.2 Hz, 2H), 2.76 (dt, J = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.30–2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (td, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 1.68 (td, J = 9.5, 3.1 Hz, 2H); 494.4 $[M+H]^+$
156		(R)-N-(6-(3-(3,5- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)-3-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-9H-咔唑-2-胺	572.3 $[M+H]^+$
157		(R)-6-(3-(3,5- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(哌啶-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (qd, J = 6.9, 3.0 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.55 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4.14 (td, J = 7.8, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.76 (ddp, J = 12.1, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.68–2.54 (m, 3H), 2.24 (dtd, J = 16.2, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.63–1.49 (m, 2H); 480.4 $[M+H]^+$

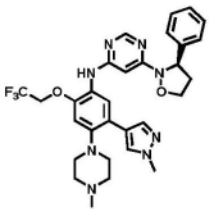
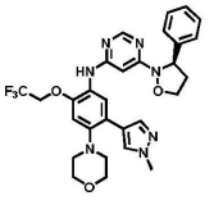
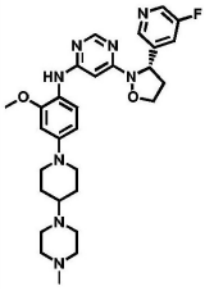
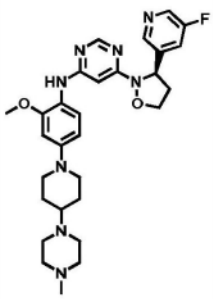
[0380]

158		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dtd, J = 7.6, 4.2, 2.2 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.18 (td, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.78 (dq, J = 8.2, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H); 477.3 [M+H]$^+$
159		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dq, J = 9.5, 3.2 Hz, 3H), 7.03 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.56 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.24 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.25 (ddt, J = 11.8, 7.8, 4.0 Hz, 1H); 397.2 [M+H]$^+$
160		(R)-6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18–7.04 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 5.57 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20–4.09 (m, 1H), 3.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.48–3.36 (m, 4H), 3.11–3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.26 (dt, J = 9.1, 4.7 Hz, 4H), 1.92 (s, 3H); 560.4 [M+H]$^+$
161		(R)-N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-(3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.15–7.07 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.55 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.77 (ddd, J = 12.3, 8.2, 4.1 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 2.50 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 2.38 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30–2.17 (m, 2H), 1.99 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.45 (s, 2H), 0.32 (s, 2H); 663.4 [M+H]$^+$

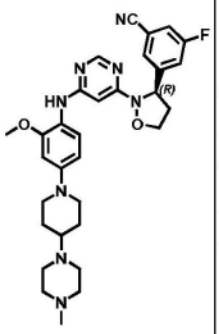
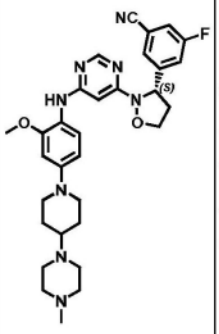
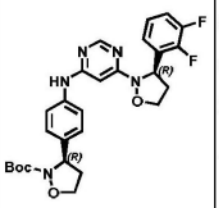
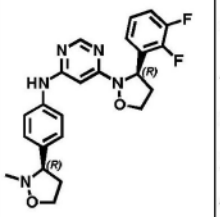
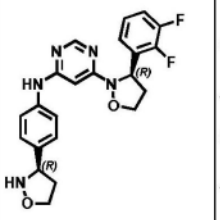
[0381]

162		(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.29–7.22 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.15 (td, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 11.1 Hz, 7H), 2.74 (s, 4H), 2.24 (dtd, J = 12.8, 8.1, 5.0 Hz, 1H); 539.4 [M+H]$^+$
163		(R)-N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(3-(噻吩)-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.81 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.65 (dd, J = 12.2, 3.6 Hz, 4H), 2.53 (d, J = 6.6 Hz, 8H), 2.43–2.32 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.40 (s, 2H), 0.28 (s, 2H); 633.4 [M+H]$^+$
164		(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 7.28–7.23 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.12 (td, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.73 (qt, J = 7.9, 4.1 Hz, 2H), 2.64–2.50 (m, 9H), 2.24 (hept, J = 7.9 Hz, 5H), 1.84 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 2H), 1.61–1.43 (m, 3H); 678.5 [M+H]$^+$
165		(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.30–7.23 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.11 (tt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.73 (dtd, J = 12.1, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 12.6 Hz, 8H), 2.29–

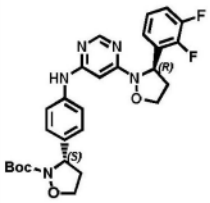
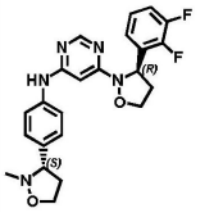
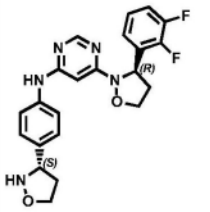
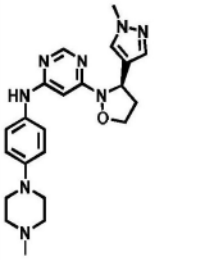
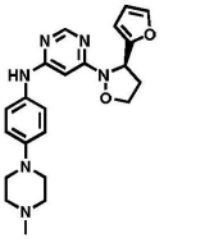
[0382]

			2.13 (m，2H)，1.85 (s，2H)，1.53 (s，2H)；665.4 $[M+H]^+$
166		(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.66 (s，1H)，8.15 (t，J = 1.1 Hz，2H)，7.92 (s，1H)，7.56 (s，1H)，7.42–7.38 (m，2H)，7.37–7.32 (m，2H)，7.28–7.22 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.29 (s，1H)，5.54 (dd，J = 8.6，4.9 Hz，1H)，4.79 (q，J = 9.0 Hz，2H)，4.13 (d，J = 4.1 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.81 (d，J = 8.0 Hz，1H)，3.26 (s，4H)，3.05 (s，4H)，2.81 (s，3H)，2.73 (dd，J = 8.2，4.1 Hz，1H)，2.25 (dt，J = 8.6，4.7 Hz，1H)；595.4 $[M+H]^+$
167		(R)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-吗啉代-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.36 (s，1H)，8.22 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.46 (s，1H)，7.38–7.33 (m，4H)，7.27 (tt，J = 5.3，2.4 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.12 (s，1H)，5.54 (dd，J = 8.5，5.1 Hz，1H)，4.79 (dt，J = 8.7，4.4 Hz，2H)，4.24–4.18 (m，1H)，3.93 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.74 (t，J = 4.5 Hz，4H)，2.89–2.84 (m，4H)，2.82 (t，J = 4.6 Hz，1H)，2.28 (dt，J = 8.0，4.8 Hz，1H)；582.4 $[M+H]^+$
168		(S)-6-(3-(5-氟吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.50 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.55 (d，J = 9.4 Hz，1H)，7.49 (d，J = 8.5 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.58–6.51 (m，2H)，6.41 (s，1H)，5.76 (dd，J = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.12 (q，J = 6.9 Hz，1H)，3.94–3.86 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.72 (d，J = 12.0 Hz，2H)，3.21 (s，3H)，2.75 (t，J = 12.1 Hz，4H)，2.68–2.61 (m，3H)，2.57–2.42 (m，4H)，2.39–2.34 (m，2H)，1.96 (d，J = 12.4 Hz，2H)，1.70 (q，J = 13.0，12.5 Hz，2H)；549.3 $[M+H]^+$
169		(R)-6-(3-(5-氟吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.50 (d，J = 1.8 Hz，1H)，8.37 (d，J = 2.8 Hz，1H)，8.29 (s，1H)，7.55 (dt，J = 9.4，2.3 Hz，1H)，7.50 (d，J = 8.8 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.58–6.51 (m，2H)，6.44–6.39 (m，1H)，5.76 (dd，J = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.14–4.10 (m，1H)，3.93–3.86 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.72 (dt，J = 12.1，3.4 Hz，2H)，2.84–2.34 (m，13H)，2.31 (s，3H)，1.96 (d，J = 11.6 Hz，2H)，1.70 (qd，J = 12.1，3.9 Hz，2H)；549.3 $[M+H]^+$

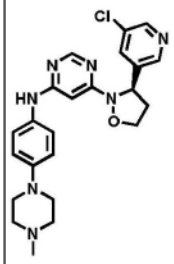
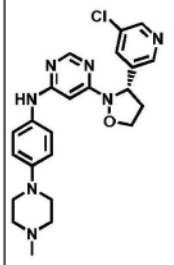
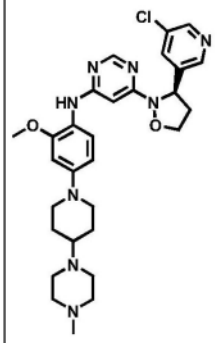
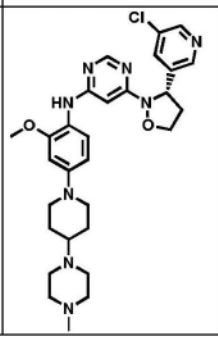
[0383]

170		(R)-3-氟-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苄腈	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (s，1H)，7.56 (s，1H)，7.50 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，7.44 (dt，*J* = 9.4，2.1 Hz，1H)，7.26–7.23 (m，1H)，6.79 (s，1H)，6.58–6.51 (m，2H)，6.41 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 8.0，3.9 Hz，1H)，3.90–3.85 (m，4H)，3.73 (dd，*J* = 9.5，6.3 Hz，2H)，2.84–2.33 (m，12H)，2.31 (s，3H)，2.30–2.23 (m，1H)，1.97 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，1.70 (qd，*J* = 12.0，3.8 Hz，2H)；573.3 [M+H]$^+$
171		(S)-3-氟-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)苄腈	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (s，1H)，7.56 (s，1H)，7.51 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，7.44 (dt，*J* = 9.4，2.0 Hz，1H)，7.26–7.23 (m，1H)，6.77 (s，1H)，6.58–6.51 (m，2H)，6.41 (s，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 8.1，3.9 Hz，1H)，3.92–3.85 (m，4H)，3.72 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，2.84–2.32 (m，13H)，2.31 (s，3H)，1.96 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，1.70 (qd，*J* = 12.2，4.1 Hz，2H)；573.3 [M+H]$^+$
172		(R)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40–7.36 (m，2H)，7.34–7.27 (m，3H)，7.10–7.03 (m，2H)，6.73 (s，1H)，6.55 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.7，4.8 Hz，1H)，5.22 (dd，*J* = 8.7，5.5 Hz，1H)，4.20 (qd，*J* = 8.1，3.8 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，3.94–3.84 (m，2H)，2.88–2.73 (m，2H)，2.37–2.26 (m，2H)，1.48 (s，9H)；526.25 [M+H]$^+$
173		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((R)-2-甲基异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.32 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.43–7.37 (m，2H)，7.34–7.28 (m，3H)，7.11–7.02 (m，2H)，6.85 (s，1H)，6.56 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.7，4.8 Hz，1H)，4.16–4.06 (m，3H)，3.89 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.55 (s，1H)，2.89–2.79 (m，1H)，2.76–2.67 (m，1H)，2.64 (s，3H)，2.37–2.26 (m，2H)；440.16 [M+H]$^+$
174		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((R)-异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.43–7.39 (m，2H)，7.33–7.29 (m，3H)，7.10–7.01 (m，4H)，6.55 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.50 (t，*J* = 10.0 Hz，1H)，4.16–4.09 (m，2H)，3.88 (q，*J* = 8.2 Hz，1H)，3.35 (t，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.88–2.80 (m，1H)，2.74–2.64 (m，1H)，2.36–2.27 (m，2H)；

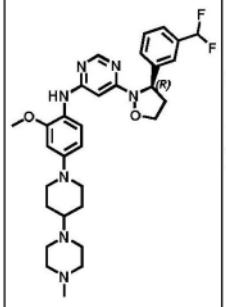
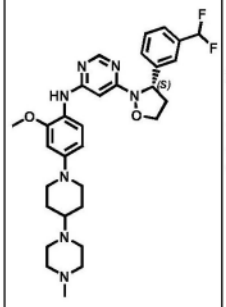
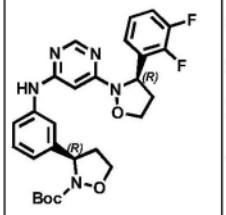
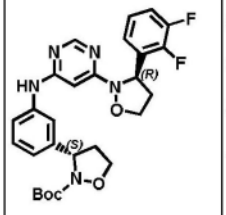
[0384]

			426.22 $[M+H]^+$
175		(S)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.31 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.40–7.27 (m，5H)，7.09–7.03 (m，2H)，6.78 (s，1H)，6.55 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.9，4.8 Hz，1H)，5.22 (dd，*J* = 8.7，5.4 Hz，1H)，4.23–4.16 (m，1H)，4.12 (td，*J* = 7.8，5.6 Hz，1H)，3.94–3.84 (m，2H)，2.88–2.75 (m，2H)，2.37–2.26 (m，2H)，1.48 (s，9H)； 526.20 $[M+H]^+$
176		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((S)-2-甲基异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.31 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.42–7.36 (m，2H)，7.35–7.27 (m，3H)，7.12–6.99 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.57 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.17–4.04 (m，3H)，3.89 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.56 (s，1H)，2.84 (dtd，*J* = 12.3，8.1，4.1 Hz，1H)，2.77–2.66 (m，1H)，2.64 (s，3H)，2.37–2.26 (m，2H)；440.16 $[M+H]^+$
177		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-((S)-异噁唑烷-3-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.31 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.44–7.39 (m，2H)，7.34–7.29 (m，3H)，7.13–7.02 (m，3H)，6.87 (s，1H)，6.55 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 8.8，4.9 Hz，1H)，4.50 (t，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.17–4.09 (m，2H)，3.88 (q，*J* = 8.2 Hz，1H)，3.35 (t，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.88–2.79 (m，1H)，2.69 (ddd，*J* = 14.1，12.3，8.1 Hz，1H)，2.33 (ddd，*J* = 12.7，8.4，5.4 Hz，2H)；426.22 $[M+H]^+$
178		(R)-6-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.18 (s，1H)，7.61 (s，1H)，7.49 (s，1H)，7.34 (d，*J* = 8.9 Hz，2H)，7.09–6.97 (m，2H)，6.34 (d，*J* = 0.6 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.1，3.3 Hz，1H)，4.14 (tt，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，4.05–3.95 (m，1H)，3.86 (d，*J* = 5.6 Hz，3H)，3.35 (dd，*J* = 8.5，3.7 Hz，4H)，3.13–3.03 (m，4H)，2.69 (s，3H)，2.60 (dtd，*J* = 12.2，8.4，5.8 Hz，1H)，2.38 (tdd，*J* = 7.9，6.7，3.4 Hz，1H)； 421.19 $[M+H]^+$
179		(R)-6-(3-(呋喃-2-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.19 (s，1H)，7.47 (dd，*J* = 1.6，0.7 Hz，1H)，7.33 (d，*J* = 8.8 Hz，2H)，7.03 (d，*J* = 8.9 Hz，2H)，6.42–6.31 (m，3H)，5.64 (t，*J* = 6.1 Hz，1H)，4.19 (dt，*J* = 13.6，6.7 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.32 (d，*J* = 1.6 Hz，4H)，3.08–2.99 (m，4H)，2.65 (s，3H)，2.57 (dt，*J* = 12.9，6.5 Hz，2H)； 407.20 $[M+H]^+$

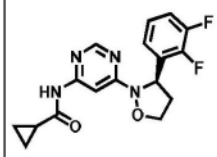
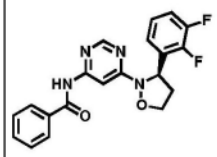
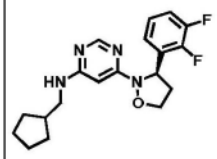
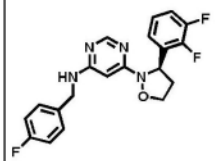
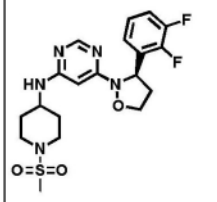
[0385]

180		(R)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91–7.90 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94–6.89 (m, 2H), 6.36 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.79 (dtt, J = 12.2, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.33 (ddd, J = 12.6, 8.5, 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.91 (s, 3H); 452.1[M+H]$^+$
181		(S)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.63–5.59 (m, 1H), 3.87 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.78 (dtd, J = 12.2, 7.9, 3.9 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.37–2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 2H); 452.1[M+H]$^+$
182		(R)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89–7.88 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.77 (qt, J = 7.9, 3.9 Hz, 2H), 2.67 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.35–2.25 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 5H), 1.85 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.51 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 3H); 565.2 [M+H]$^+$
183		(S)-6-(3-(5-氯吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	565.3 [M+H]$^+$

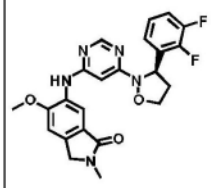
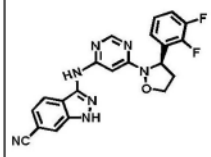
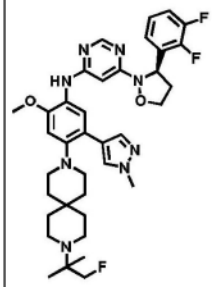
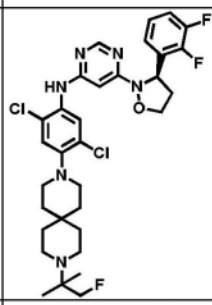
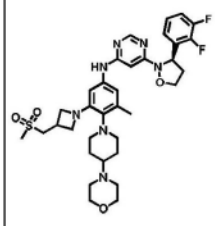
[0386]

184		(R)-6-(3-(3-(二氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.11 (d，*J* = 0.6 Hz，1H)，7.66–7.55 (m，2H)，7.50–7.43 (m，2H)，7.32 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，6.77 (d，*J* = 3.1 Hz，1H)，6.70 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，6.63–6.58 (m，1H)，6.24 (s，1H)，5.58 (dd，*J* = 8.5，4.8 Hz，1H)，4.13 (tt，*J* = 10.5，5.3 Hz，1H)，3.97–3.88 (m，1H)，3.83 (d，*J* = 6.4 Hz，3H)，3.80 (d，*J* = 12.7 Hz，2H)，2.98 (d，*J* = 22.3 Hz，7H)，2.87–2.71 (m，4H)，2.68–2.65 (m，4H)，2.39–2.29 (m，1H)，2.05 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，1.78–1.65 (m，2H)；580.25 [M+H]$^+$
185		(S)-6-(3-(3-(二氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.11 (s，1H)，7.65–7.56 (m，2H)，7.51–7.43 (m，2H)，7.32 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，6.77 (d，*J* = 3.2 Hz，1H)，6.70 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，6.66–6.57 (m，1H)，6.24 (s，1H)，5.58 (dd，*J* = 8.5，4.8 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.8，4.3 Hz，1H)，3.91 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.85 (d，*J* = 6.4 Hz，3H)，3.80 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，2.99 (d，*J* = 29.1 Hz，7H)，2.79 (dqd，*J* = 10.1，7.5，4.4 Hz，4H)，2.68–2.63 (m，4H)，2.40–2.26 (m，1H)，2.04 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.73 (tt，*J* = 11.9，6.1 Hz，2H)；580.30 [M+H]$^+$
186		(R)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.35 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.33–7.29 (m，2H)，7.26–7.20 (m，2H)，7.16–7.12 (m，1H)，7.09–7.03 (m，2H)，6.59 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，5.23 (dd，*J* = 8.7，5.4 Hz，1H)，4.19 (td，*J* = 7.9，3.7 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 8.0，4.3 Hz，1H)，3.89 (qd，*J* = 8.1，7.7，1.9 Hz，2H)，2.89–2.74 (m，2H)，2.37–2.25 (m，2H)，1.48 (s，9H)；526.25 [M+H]$^+$
187		(S)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.29 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.36 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.32 (p，*J* = 2.7 Hz，2H)，7.26–7.22 (m，2H)，7.16–7.12 (m，1H)，7.06 (qt，*J* = 8.4，5.8 Hz，2H)，6.60 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，5.24 (dd，*J* = 8.7，5.3 Hz，1H)，4.18 (dt，*J* = 7.9，4.0 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，3.95–3.85 (m，2H)，2.89–2.75 (m，2H)，2.38–2.26 (m，2H)，1.47 (s，9H)；526.20 [M+H]$^+$

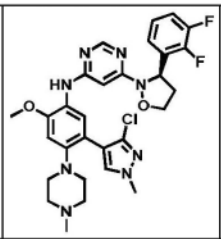
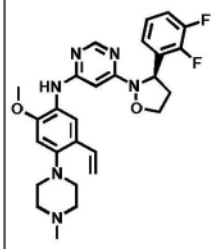
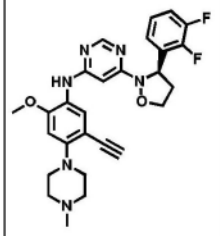
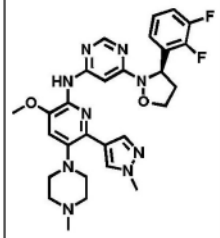
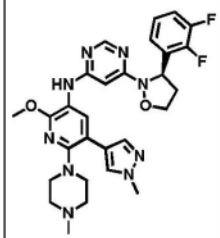
[0387]

188		(R)-N-(6-(3-(2,3- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)环丙烷甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.38 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，8.26 (s，1H)，7.91 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.31–7.27 (m，1H)，7.12–6.98 (m，2H)，5.86 (dd，*J* = 8.8，5.1 Hz，1H)，4.18 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.93 (td，*J* = 8.4，7.3 Hz，1H)，2.92–2.83 (m，1H)，2.38–2.28 (m，1H)，1.55 (dt，*J* = 7.8，4.7 Hz，1H)，1.18–1.10 (m，2H)，0.97–0.90 (m，2H)；347.19 $[M+H]^+$
189		(R)-N-(6-(3-(2,3- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.51 (s，1H)，8.42 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，8.12 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.95–7.90 (m，2H)，7.64–7.59 (m，1H)，7.56–7.50 (m，2H)，7.34–7.29 (m，1H)，7.13–7.03 (m，2H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，5.1 Hz，1H)，4.24 (td，*J* = 8.0，4.0 Hz，1H)，3.99 (td，*J* = 8.4，7.4 Hz，1H)，2.96–2.85 (m，1H)，2.43–2.32 (m，1H)；383.20 $[M+H]^+$
190		(R)-N-(环戊基甲基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.19 (s，1H)，7.34 (qd，*J* = 4.8，1.9 Hz，1H)，7.12–6.97 (m，2H)，6.13 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.92 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，5.00–4.84 (m，1H)，4.14 (ddd，*J* = 8.3，7.5，4.3 Hz，1H)，3.93 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.19 (s，2H)，2.88–2.79 (m，1H)，2.32 (tdd，*J* = 12.5，6.5，3.0 Hz，1H)，2.16 (hept，*J* = 7.6 Hz，1H)，1.89–1.77 (m，2H)，1.71–1.59 (m，3H)，1.32–1.20 (m，3H)；361.22 $[M+H]^+$
191		(R)-6-(3-(2,3- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-氟苄基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.24 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.35–7.28 (m，3H)，7.08–7.00 (m，4H)，6.14 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，5.89 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，5.21 (s，1H)，4.50 (d，*J* = 5.9 Hz，2H)，4.10 (tt，*J* = 7.8，3.5 Hz，1H)，3.84 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，2.87–2.76 (m，1H)，2.36–2.24 (m，1H)；387.17 $[M+H]^+$
192		(R)-6-(3-(2,3- 二 氟 苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.22 (s，1H)，7.36–7.27 (m，1H)，7.12–6.99 (m，3H)，6.13 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.89 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，3.92 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.77 (d，*J* = 12.8 Hz，2H)，2.94 (t，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.88–2.78 (m，5H)，2.37–2.27 (m，1H)，2.21–2.11 (m，2H)，1.68–1.61 (m，2H)；440.21 $[M+H]^+$

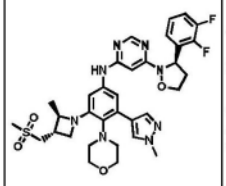
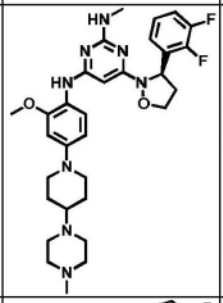
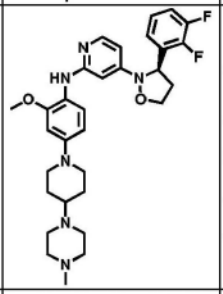
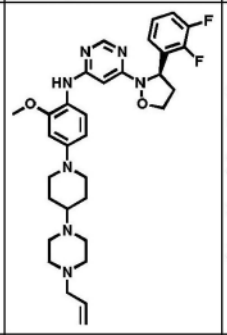
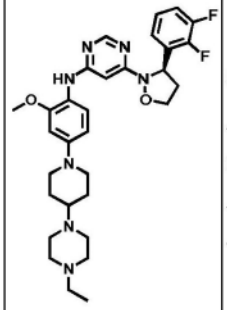
[0388]

193		(R)-6-((6-(3-(2,3- 二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-2-甲基异吲哚啉-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.37 (s，1H)，7.35–7.27 (m，2H)，7.12–7.02 (m，2H)，6.97 (s，1H)，6.58 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.92 (dd，*J* = 8.9，4.8 Hz，1H)，4.33 (s，2H)，4.13 (ddd，*J* = 8.3，7.5，4.2 Hz，1H)，3.96 (s，3H)，3.92 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.20 (s，3H)，2.89–2.79 (m，1H)，2.37–2.26 (m，1H)； 454.13 $[M+H]^+$
194		(R)-3-((6-(3-(2,3- 二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吲唑-6-甲腈	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.26 (t，*J* = 1.1 Hz，1H)，8.59 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.65 (dd，*J* = 8.2，0.8 Hz，1H)，7.49 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.46 (dd，*J* = 8.2，1.3 Hz，1H)，7.33 (td，*J* = 7.0，6.2，3.7 Hz，1H)，7.15–6.98 (m，2H)，5.95 (dd，*J* = 8.8，5.1 Hz，1H)，4.48 (s，2H)，4.25 (td，*J* = 7.9，4.0 Hz，1H)，4.00 (q，*J* = 8.2 Hz，1H)，2.97–2.87 (m，1H)，2.45–2.33 (m，1H)；420.15 $[M+H]^+$
195		(R)-6-(3-(2,3- 二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(9-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)-2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 8.60 (s，1H)，8.15 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.05 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.57 (s，1H)，7.35 (q，*J* = 8.7 Hz，2H)，7.27 (q，*J* = 6.8，6.2 Hz，2H)，7.20 (dd，*J* = 8.3，5.2 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.28 (s，1H)，4.16 (td，*J* = 8.0，3.8 Hz，1H)，3.94 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.81 (s，3H)，2.80 (t，*J* = 5.7 Hz，4H)，2.45 (d，*J* = 6.5 Hz，4H)，2.38 (s，1H)，2.21 (tt，*J* = 8.7，4.3 Hz，2H)，1.91 (s，2H)，1.53 (s，8H)，1.32 (s，3H)，1.27 (s，3H)； 691.3 $[M+H]^+$
196		(R)-N-(2,5-二氯-4-(9-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	649.3 $[M+H]^+$
197		(R)-6-(3-(2,3- 二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲基-5-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	684.3 $[M+H]^+$

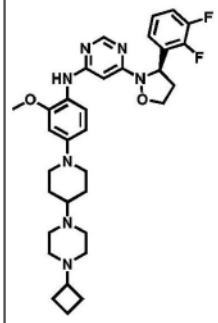
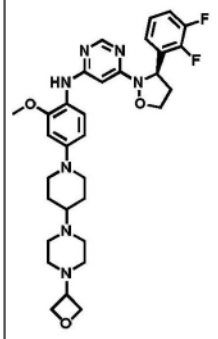
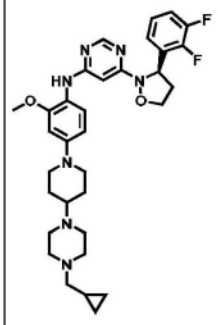
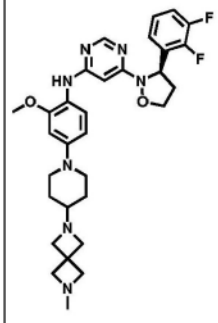
[0389]

198		(R)-N-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	597.3 $[M+H]^+$
199		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-乙烯基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.75 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 4.17 (td, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.86–2.76 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26–2.16 (m, 3H), 1.91 (s, 2H); 509.3 $[M+H]^+$
200		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(5-乙炔基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪)-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dtd, *J* = 10.3, 8.0, 1.9 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.31 (td, *J* = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (s, 4H), 2.98–2.89 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 4H); 507.3 $[M+H]^+$
201		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (t, *J* = 1.3 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.97–2.93 (m, 4H), 2.89 (dd, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35–2.26 (m, 2H), 1.91 (s, 2H); 564.3 $[M+H]^+$
202		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.76 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.75 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (s, 5H), 2.81 (dtd, *J* = 12.0, 8.1, 3.7 Hz, 4H), 2.27–2.16 (m, 2H), 1.91 (s, 3H); 564.3 $[M+H]^+$

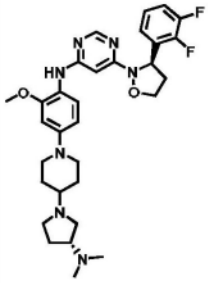
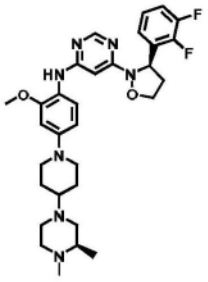
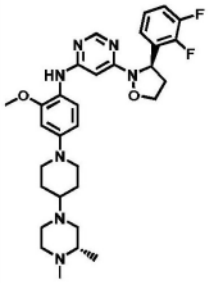
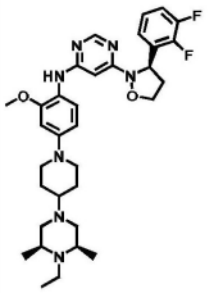
[0390]

203		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-吗啉代苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23–7.19 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.74–2.70 (m, 2H), 2.68–2.66 (m, 1H), 2.33 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.26–2.19 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H); 681.3 [M+H]$^+$
204		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N4-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-N2-甲基嘧啶-2,4-二胺	595.3 [M+H]$^+$
205		(R)-4-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)吡啶-2-胺	565.3 [M+H]$^+$
206		(R)-N-(4-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.11–6.98 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.59–6.48 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.92–3.82 (m, 4H), 3.73 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.32–2.69 (m, 13H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.22–1.63 (m, 6H); 592.4[M+H]$^+$
207		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.11–6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (dq, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.91–3.82 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.89–2.69 (m, 6H), 2.62–2.49 (m, 1H), 2.30 (dtd, *J* = 12.7, 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.79–1.66 (m, 2H),

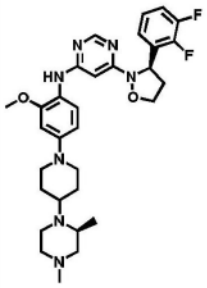
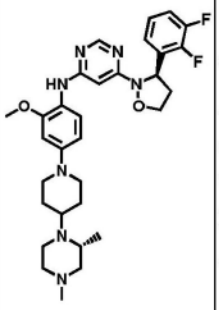
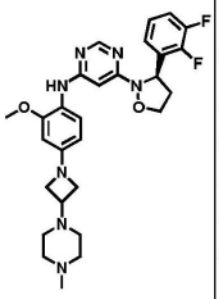
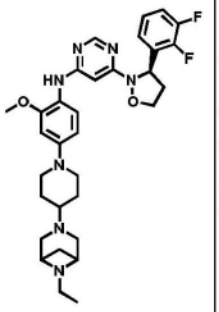
[0391]

			1.44–1.23 (m，4H)； 580.43[M+H]$^+$
208		(R)-N-(4-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.11 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.36–7.30 (m，2H)，7.16 (dddd，J = 16.0，12.9，8.6，7.1 Hz，2H)，6.71 (d，J = 2.6 Hz，1H)，6.62 (dd，J = 8.7，2.5 Hz，1H)，6.27 (d，J = 1.1 Hz，1H)，5.79 (dd，J = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.14 (td，J = 7.9，4.1 Hz，1H)，3.92 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.81 (d，J = 12.3 Hz，2H)，3.02 (p，J = 8.2 Hz，1H)，2.92–2.74 (m，7H)，2.64 (s，2H)，2.59–2.51 (m，2H)，2.33–2.22 (m，1H)，2.20–2.09 (m，2H)，2.08–1.97 (m，4H)，1.83–1.64 (m，5H)； 606.42[M+H]$^+$
209		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.30 (s，1H)，7.54 (d，J = 8.9 Hz，1H)，7.35–7.31 (m，1H)，7.11–6.99 (m，2H)，6.76 (s，1H)，6.58–6.52 (m，2H)，6.46–6.40 (m，1H)，5.91 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.68 (t，J = 6.6 Hz，2H)，4.62 (t，J = 6.1 Hz，2H)，4.09 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.91–3.83 (m，4H)，3.72 (d，J = 12.2 Hz，2H)，3.53 (t，J = 6.5 Hz，1H)，2.87–2.63 (m，7H)，2.45 (s，4H)，2.30 (dtd，J = 12.6，8.0，4.7 Hz，2H)，2.03–1.92 (m，2H)，1.80–1.69 (m，2H)；608.37[M+H]$^+$
210		(R)-N-(4-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.30 (s，1H)，7.55 (d，J = 9.1 Hz，1H)，7.35–7.30 (m，1H)，7.10–6.99 (m，2H)，6.80 (s，1H)，6.57–6.51 (m，2H)，6.43 (s，1H)，5.91 (dd，J = 8.9，4.7 Hz，1H)，4.10 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.92–3.80 (m，4H)，3.71 (d，J = 12.0 Hz，2H)，3.01 (s，6H)，2.86–2.49 (m，8H)，2.31 (ddd，J = 15.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.07–1.95 (m，2H)，1.80–1.68 (m，2H)，1.14 (s，1H)，0.68 (s，2H)，0.30 (s，2H)；606.33[M+H]$^+$
211		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.28 (s，1H)，7.47 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.32 (t，J = 7.2 Hz，1H)，7.12–6.99 (m，2H)，6.93 (s，1H)，6.57–6.48 (m，2H)，6.44–6.37 (m，1H)，5.90 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.09 (td，J = 7.9，4.1 Hz，1H)，3.92–3.86 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.68–3.64 (m，2H)，3.07–2.88 (m，5H)，2.84–2.67 (m，4H)，2.31 (tt，J = 12.3，8.0 Hz，2H)，2.21–2.10 (m，2H)，2.05 (s，3H)，1.79 (d，J = 13.0 Hz，2H)，1.52–1.41

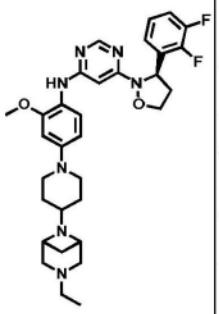
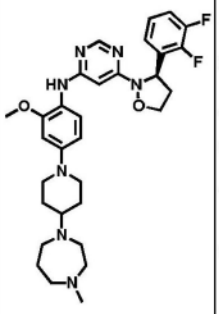
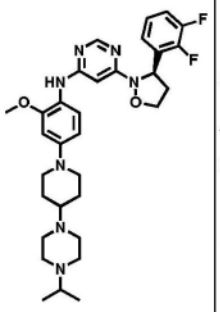
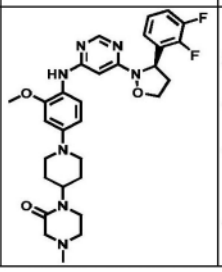
[0392]

			(m，2H)； 578.4 $[M+H]^+$
212		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (s，1H)，7.57 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.34–7.30 (m，1H)，7.12–7.01 (m，2H)，6.84 (s，1H)，6.57–6.50 (m，2H)，6.43 (s，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.5，4.5 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 7.9，4.1 Hz，1H)，3.93–3.83 (m，4H)，3.64 (d，*J* = 10.9 Hz，2H)，3.15 (s，2H)，2.86–2.74 (m，4H)，2.63 (s，6H)，2.30 (ddd，*J* = 16.3，7.7，4.0 Hz，2H)，2.17–1.99 (m，4H)，1.97–1.70 (m，4H)； 580.33$[M+H]^+$
213		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.12 (s，1H)，7.34–7.11 (m，4H)，6.74 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.16 (s，1H)，5.83–5.75 (m，1H)，4.29 (td，*J* = 7.7，4.0 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.85 (s，4H)，3.46 (d，*J* = 15.1 Hz，1H)，3.32–3.22 (m，3H)，3.17–3.03 (m，2H)，3.02–2.66 (m，8H)，2.55–2.44 (m，1H)，2.37 (td，*J* = 13.2，7.6 Hz，1H)，2.10–1.99 (m，2H)，1.82–1.70 (m，2H)，1.37 (d，*J* = 6.5 Hz，3H)； 580.38$[M+H]^+$
214		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.99 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.24–7.18 (m，2H)，7.11–6.97 (m，2H)，6.59 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，6.49 (dd，*J* = 8.7，2.5 Hz，1H)，6.15 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.8，4.8 Hz，1H)，4.02 (td，*J* = 7.9，4.1 Hz，1H)，3.80 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.73 (s，3H)，3.69 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.98 (t，*J* = 12.9 Hz，3H)，2.75 (dtd，*J* = 12.1，8.0，4.1 Hz，1H)，2.71–2.61 (m，2H)，2.60–2.38 (m，7H)，2.21–2.10 (m，2H)，1.92 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.58 (q，*J* = 12.1，11.4 Hz，2H)，1.11 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)； 580.38$[M+H]^+$
215		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.31 (s，1H)，7.55 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.35–7.30 (m，1H)，7.10–7.01 (m，2H)，6.72 (s，1H)，6.54 (dd，*J* = 4.6，2.3 Hz，2H)，6.44 (s，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.92–3.80 (m，4H)，3.70 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，3.44–3.33 (m，1H)，3.28–3.20 (m，1H)，3.11–3.03 (m，1H)，2.98–2.89 (m，2H)，2.86–2.77 (m，2H)，2.74 (t，*J* = 12.4 Hz，2H)，2.54–2.43 (m，1H)，2.37–2.25 (m，2H)，1.97–1.89 (m，2H)，1.71–1.64 (m，2H)，1.61–1.44 (m，

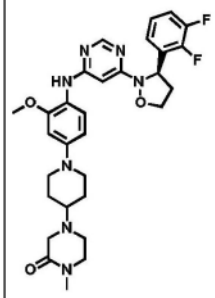
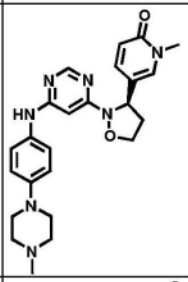
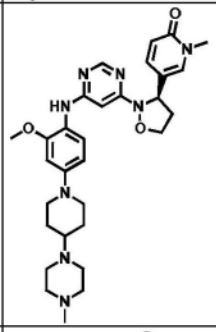
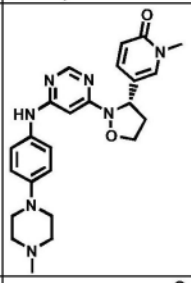
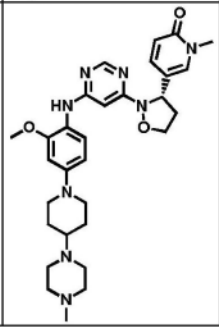
[0393]

			10H); 608.41[M+H]+
216		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.30 (s，1H)，7.59 (s，1H)，7.31 (t，J = 7.1 Hz，1H)，7.11–7.01 (m，2H)，6.89 (s，1H)，6.58–6.50 (m，2H)，6.42 (s，1H)，5.91 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.11 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.90 (t，J = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.74 (d，J = 6.3 Hz，2H)，3.46–3.36 (m，1H)，3.11–2.94 (m，3H)，2.91–2.65 (m，6H)，2.36–2.26 (m，1H)，1.99–1.79 (m，3H)，1.75–1.46 (m，6H)，1.31–1.12 (m，2H)；580.43[M+H]+
217		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.31 (s，1H)，7.59 (s，1H)，7.36–7.29 (m，1H)，7.12–7.01 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.58–6.50 (m，2H)，6.44 (s，1H)，5.91 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.14–4.05 (m，1H)，3.89 (q，1H)，3.86 (s，3H)，3.73 (d，J = 14.1 Hz，2H)，3.38–3.31 (m，1H)，3.07–2.90 (m，3H)，2.86–2.70 (m，6H)，2.31 (ddt，J = 16.1，7.7，4.2 Hz，1H)，1.93–1.81 (m，3H)，1.73–1.50 (m，6H)，1.32–1.26 (m，1H)，1.18–1.12 (m，1H)； 580.38[M+H]+
218		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.28 (s，1H)，7.38 (d，J = 8.4 Hz，1H)，7.36–7.30 (m，1H)，7.12–6.99 (m，2H)，6.62 (s，1H)，6.33 (s，1H)，6.07 (dd，J = 8.4，2.4 Hz，1H)，6.04 (d，J = 2.4 Hz，1H)，5.90 (dd，J = 8.9，4.7 Hz，1H)，4.08 (td，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.01 (t，J = 7.0 Hz，2H)，3.91–3.84 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.72 (dd，J = 7.1，5.4 Hz，2H)，3.41 (p，J = 6.1 Hz，1H)，2.89–2.55 (m，9H)，2.46 (s，3H)，2.29 (dtd，J = 12.6，8.1，4.8 Hz，1H)； 502.3 [M+H]+
219		6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(6-乙基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.31 (d，J = 3.6 Hz，1H)，7.64 (d，J = 8.6 Hz，1H)，7.33 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.12–6.99 (m，2H)，6.86 (s，1H)，6.55 (d，J = 5.0 Hz，1H)，6.49 (d，J = 8.9 Hz，1H)，6.44 (s，1H)，5.94–5.87 (m，1H)，4.10 (tt，J = 16.2，12.4，5.5 Hz，2H)，3.94–3.87 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.76–3.53 (m，4H)，3.44–3.32 (m，1H)，3.30–3.16 (m，1H)，2.97–2.77 (m，4H)，2.74 (d，J = 11.2 Hz，1H)，2.69–2.53 (m，1H)，2.48 (d，J = 12.0 Hz，1H)，2.30 (dtd，J = 20.7，14.5，12.9，6.0 Hz，2H)，

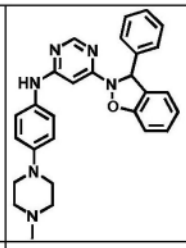
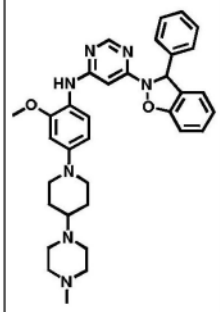
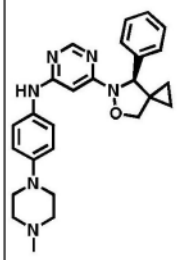
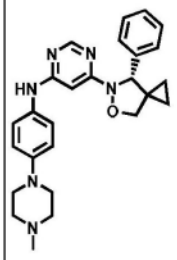
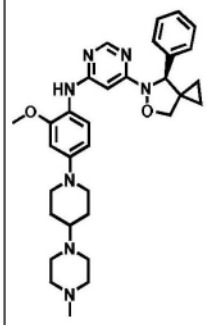
[0394]

			2.19 (d，J = 13.2 Hz，1H)，2.09–1.95 (m，2H)，1.85–1.71 (m，1H)，1.38 (t，J = 7.3 Hz，3H)； 592.4 $[M+H]^+$
220		6-((R)-3-(2,3- 二 氟 苯 基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(3-乙基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.25 (s，1H)，7.52 (s，1H)，7.32 (t，J = 10.5 Hz，1H)，7.07 (d，J = 6.3 Hz，2H)，6.53 (s，2H)，6.50 (d，J = 8.3 Hz，1H)，6.32 (s，1H)，5.89–5.84 (m，1H)，4.30–4.10 (m，4H)，3.94 (p，J = 8.0 Hz，3H)，3.86–3.83 (m，3H)，3.75–3.73 (m，1H)，3.35–3.31 (m，1H)，3.14–3.10 (m，1H)，2.96–2.80 (m，6H)，2.68–2.59 (m，1H)，2.39–2.30 (m，3H)，2.18 (d，J = 2.8 Hz，1H)，2.05–1.95 (m，2H)，1.41 (t，J = 8.5 Hz，3H)； 592.4 $[M+H]^+$
221		(R)-6-(3-(2,3- 二 氟 苯 基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.31 (s，1H)，7.59 (d，J = 8.6 Hz，1H)，7.34 – 7.29 (m，1H)，7.11 – 6.99 (m，2H)，6.83 (s，1H)，6.54 (d，J = 7.1 Hz，2H)，6.43 (s，1H)，5.91 (dd，J = 8.6，4.3 Hz，1H)，4.11 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.93 – 3.83 (m，4H)，3.72 (d，J = 12.5 Hz，2H)，3.30 (s，2H)，3.07 (s，2H)，2.87 – 2.71 (m，7H)，2.32 (ddd，J = 15.2，7.8，3.9 Hz，2H)，2.05 – 1.96 (m，2H)，1.81 – 1.69 (m，2H)，1.34 – 1.23 (m，3H)，0.91 – 0.83 (m，2H) ； 580.43$[M+H]^+$
222		(R)-6-(3-(2,3- 二 氟 苯 基)异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.31 (s，1H)，7.55 (d，J = 8.9 Hz，1H)，7.36–7.30 (m，1H)，7.11–6.99 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.54 (dq，J = 5.9，2.6 Hz，2H)，6.45–6.41 (m，1H)，5.91 (dd，J = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.10 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.92–3.83 (m，4H)，3.71 (d，J = 12.3 Hz，2H)，3.10–2.71 (m，9H)，2.55–2.45 (m，1H)，2.30 (ddt，J = 16.5，8.2，4.8 Hz，1H)，1.97 (s，2H)，1.91–1.82 (m，1H)，1.78–1.64 (m，3H)，1.56–1.47 (m，1H)，1.45–1.23 (m，6H)；594.44$[M+H]^+$
223		(R)-1-(1-(4-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪-2-酮	580.3 $[M+H]^+$

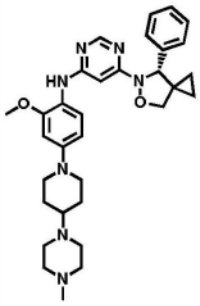
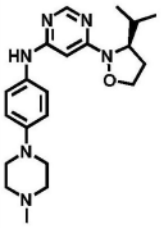
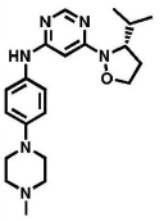
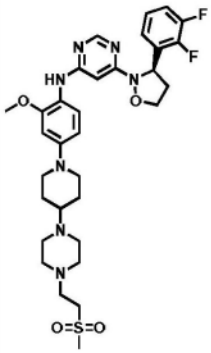
[0395]

224		(R)-4-(1-(4-((6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-1-甲基哌嗪-2-酮	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.30 (s，1H)，7.54 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.36–7.29 (m，1H)，7.12–7.00 (m，2H)，6.85 (s，1H)，6.59–6.50 (m，2H)，6.42 (d，1H)，5.91 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，4.10 (td，*J* = 8.4，7.9，4.6 Hz，1H)，3.89 (q，1H)，3.85 (s，3H)，3.69 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，3.34 (t，*J* = 5.4 Hz，2H)，3.31 (s，2H)，2.97 (s，3H)，2.78 (ddd，*J* = 23.8，11.4，3.9 Hz，5H)，2.43 (tt，*J* = 11.1，3.7 Hz，1H)，2.30 (dtd，*J* = 12.6，8.1，4.7 Hz，1H)，1.96 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.70 (qd，*J* = 11.9，4.0 Hz，2H)；580.33[M+H]$^+$
225		(R)-1-甲基-5-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮	448.19 [M+H]$^+$
226		(R)-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	561.33 [M+H]$^+$
227		(S)-1-甲基-5-(2-(6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮	448.19 [M+H]$^+$
228		(S)-5-(2-(6-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)异噁唑烷-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	561.33 [M+H]$^+$

[0396]

229		N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(3-苯基苯并[d]异噁唑-2(3H)-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.36 (s，1H)，8.01 (dd，*J* = 7.2，1.9 Hz，1H)，7.39 (p，*J* = 4.4 Hz，5H)，6.98–6.75 (m，9H)，5.64 (s，1H)，3.22 (d，*J* = 4.3 Hz，4H)，2.63 (t，*J* = 5.0 Hz，4H)，2.39 (s，3H)； 465.2[M+H]$^+$
230		N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(3-苯基苯并[d]异噁唑-2(3H)-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.38 (s，1H)，8.01 (dd，*J* = 7.6，1.6 Hz，1H)，7.46–7.37 (m，5H)，6.99–6.86 (m，4H)，6.79 (dd，*J* = 7.6，1.5 Hz，1H)，6.60 (s，1H)，6.50 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，6.39 (dd，*J* = 8.7，2.5 Hz，1H)，5.70 (s，1H)，3.75 (s，3H)，3.71 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.80–2.64 (m，6H)，2.59–2.37 (m，5H)，2.32 (s，3H)，1.98 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.73 (tt，*J* = 13.0，6.6 Hz，2H)； 578.3[M+H]$^+$
231		(S)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.13 (d，*J* = 0.8 Hz，1H)，7.43–7.25 (m，7H)，7.07–7.00 (m，2H)，6.37 (d，*J* = 0.8 Hz，1H)，5.13 (s，1H)，4.07–3.97 (m，2H)，3.37–3.33 (m，4H)，3.10–2.99 (m，4H)，2.67 (s，3H)，0.85 (ddd，*J* = 9.9，5.8，4.5 Hz，1H)，0.72 (dtd，*J* = 15.7，9.8，6.1 Hz，2H)，0.38 (dt，*J* = 10.7，5.4 Hz，1H)； 443.25 [M+H]$^+$
232		(R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.13 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.46–7.21 (m，7H)，7.08–6.95 (m，2H)，6.37 (d，*J* = 0.8 Hz，1H)，5.13 (s，1H)，4.09–3.96 (m，2H)，3.35 (dd，*J* = 9.6，4.2 Hz，4H)，3.14–3.02 (m，4H)，2.69 (s，3H)，0.88–0.81 (m，1H)，0.72 (dtd，*J* = 15.8，9.8，6.1 Hz，2H)，0.38 (dt，*J* = 10.7，5.4 Hz，1H)； 443.21 [M+H]$^+$
233		(S)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.10 (d，*J* = 0.6 Hz，1H)，7.37–7.28 (m，6H)，6.68 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，6.58 (dd，*J* = 8.7，2.5 Hz，1H)，6.23 (s，1H)，5.12 (s，1H)，4.02–3.97 (m，2H)，3.85–3.75 (m，5H)，2.72 (dd，*J* = 29.9，19.2 Hz，10H)，2.49–2.42 (m，1H)，2.39 (s，3H)，2.02 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，1.69–1.64 (m，2H)，0.86–0.80 (m，1H)，0.70 (ddd，*J* = 14.7，9.6，3.9 Hz，2H)，0.36 (dt，*J* = 10.7，5.4 Hz，1H)； 556.30 [M+H]$^+$

[0397]

234		(R)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(7-苯基-5-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚-6-基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.43–7.24 (m, 6H), 6.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.05–3.94 (m, 2H), 3.85–3.73 (m, 5H), 2.95–2.58 (m, 10H), 2.48 (ddd, J = 11.5, 7.9, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 2H), 0.87–0.80 (m, 1H), 0.70 (dtd, J = 15.7, 9.8, 6.1 Hz, 2H), 0.36 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H); 556.30 [M+H]$^+$
235		(R)-6-(3-异丙基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.95–6.88 (m, 2H), 6.19 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (dt, J = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 2.96–2.90 (m, 4H), 2.56–2.51 (m, 7H), 2.19–2.00 (m, 2H), 1.77 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.90 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 6H); 383.30 [M+H]$^+$
236		(S)-6-(3-异丙基异噁唑烷-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.24 (td, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 3.09–3.02 (m, 4H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 7H), 2.31–2.10 (m, 2H), 1.89 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 6H); 383.30 [M+H]$^+$
237		(R)-6-(3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-(4-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (s, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.10–7.01 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.58–6.51 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (td, J = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.86–2.70 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.34–2.26 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.69 (ddd, J = 23.8, 11.7, 3.3 Hz, 3H); 658.35[M+H]$^+$

[0398] <实验例1>EGFR突变体过表达Ba/F3细胞的增殖抑制活性的评价

[0399] 进行以下实验以评估根据本发明的化合物对表达EGFR C797S、L861Q、G719A、S768I、L718Q和/或G724S突变的Ba/F3增殖的抑制活性。

[0400] 对于Ba/F3细胞,使用含有10% FBS和5ng/ml IL-3的RPMI-1640(R&D Systems)。在向相同培养基中加入1μg/ml嘌呤霉素(Invitrogen)后,培养转导的Ba/F3细胞。

[0401] 在用化合物处理前24小时,将3000至5000个细胞等分到白色透明底部96孔板(Corning)的每个孔中。将化合物稀释在二甲基亚砜中(3倍稀释,总共12个浓度),并以1μl

的量注射，使得最终浓度为0.2nM至5uM。为了测量活细胞，在化合物处理72小时后，使用CellTiter-Glo发光细胞-活力试剂(Promega)将细胞在室温下储存10分钟，然后使用读数器(SynergyNeo，Biotek)测量发光强度。每个测试重复三次。结果值计算为与对照相比的细胞生长率(%)。使用GraphPad Prism 8.3.0版程序创建图表，并计算GI_{50}值。

[0402] 下表2显示了表达EGFR Del19/C797S(EGFR DC)和EGFR L858R/C797S(EGFR LC)突变的Ba/F3细胞的增殖抑制活性的评价结果。

[0403] [表2]

[0404]

实施例化合物	Ba/F3 (EGFR DC)	Ba/F3 (EGFR LC)	实施例化合物	Ba/F3 (EGFR DC)	Ba/F3 (EGFR LC)	实施例化合物	Ba/F3 (EGFR DC)	Ba/F3 (EGFR LC)
1	A	A	**79**	A	-	**141**	A	-
2	B	-	**80**	B	-	**142**	A	-
3	A	-	**81**	B	-	**143**	A	-
4	A	A	**83**	A	-	**145**	A	-
5	A	A	**84**	A	A	**146**	A	-
6	B	B	**85**	A	-	**147**	A	-
7	B	B	**86**	A	-	**152**	A	-
8	A	A	**87**	A	-	**154**	A	-
10	B	B	**88**	A	-	**155**	A	-
11	B	B	**89**	B	-	**157**	A	-
12	B	B	**90**	A	-	**159**	B	-
13	B	B	**91**	A	-	**160**	B	-
14	B	-	**92**	A	-	**161**	A	-
15	A	A	**93**	A	-	**162**	A	-
17	B	-	**94**	A	-	**163**	A	-
18	B	-	**95**	A	-	**164**	A	-
19	B	-	**96**	A	-	**165**	A	-
20	A	-	**97**	A	-	**166**	A	-
21	A	-	**98**	A	-	**167**	A	-
22	A	-	**99**	A	-	**169**	B	-
23	B	-	**100**	B	-	**170**	B	-
24	B	-	**101**	A	-	**174**	B	-
25	A	-	**102**	A	A	**176**	B	-
26	A	-	**103**	A	-	**177**	B	-
27	B	-	**104**	A	A	**180**	B	-
28	B	-	**105**	A	-	**182**	A	-

[0405]

29	A	-	**106**	A	-	**184**	B	-
30	A	-	**107**	A	-	**193**	B	-
31	A	-	**108**	A	-	**195**	A	-
32	A	-	**109**	A	-	**199**	A	-
33	A	-	**110**	A	-	**200**	A	-
34	A	-	**111**	B	-	**201**	A	-
35	A	-	**112**	B	-	**202**	A	-
36	B	-	**113**	A	-	**203**	A	-
38	B	-	**114**	A	-	**206**	A	-
41	B	-	**115**	A	-	**207**	A	-
48	A	-	**116**	A	-	**208**	A	-
49	A	-	**117**	A	-	**209**	A	-
52	A	-	**118**	A	-	**210**	A	-
53	A	-	**119**	A	-	**211**	A	-
54	A	-	**120**	A	-	**212**	A	-
56	A	-	**121**	A	-	**213**	A	-
57	A		**122**	A	-	**214**	A	-
59	A		**123**	A	-	**215**	A	-
61	A		**124**	A	-	**216**	A	-
62	A		**125**	A	-	**217**	A	-
63	A		**126**	A	-	**218**	A	-
64	A		**127**	A	-	**219**	A	-
65	A		**128**	A	A	**220**	A	-
66	A		**129**	A	A	**221**	A	-
67	A	-	**130**	B	-	**222**	A	-
68	A	-	**131**	B	-	**224**	A	-
69	A	-	**132**	A	A	**229**	B	-
72	B	-	**133**	B	-	**230**	B	-
73	B	-	**134**	A	-	**231**	B	-
74	A	-	**135**	A	-	**233**	A	-
75	A	-	**136**	A	-	**234**	B	-
76	A	-	**138**	A	-	**235**	A	-
77	A	-	**139**	A	-	**237**	A	-
78	A	-	**140**	A	-			

[0406] A:GI_{50}<50nM;B:50nM≤GI_{50}<500nM;C:500nM≤GI_{50}<5000nM;D:5000nM≤GI_{50};

[0407] 下表3显示了表达EGFR稀有(或不常见)和药物抗性突变的Ba/F3细胞如L861Q、G719A、S768I、L718Q、G724S等的增殖抑制活性的评价结果。

[0408] [表3]

[0409]

实施例化合物	Ba/F3 G719A	Ba/F3 L861Q	Ba/F3 S768I	Ba/F3 L718Q	Ba/F3 G724S
4	A	A	B	-	-
34	A	B	B	B	A

[0410] A:GI_{50}<50nM;B:50nM≤GI_{50}<500nM;C:500nM≤GI_{50}<5000nM;D:5000nM≤GI_{50};

[0411] 下表4显示了通过向外部委托机构Reaction Biology(https://www.reactionbiology.com/)请求获得的EGFR家族突变酶的活性值。

[0412] [表4]

[0413]

EGFR突变酶	化合物34(IC_{50};nM)

EGFR(d746-750)	8.0
EGFR(d746-750/C797A)	3.5
EGFR(d746-750/C797S)	<0.5
EGFR(d746-750/T790M/C797S)	60.5
EGFR(D761Y)	<0.5
EGFR(G719C)	0.5
EGFR(G719D)	<0.5
EGFR(G719S)	2.7
EGFR(L718Q)	49.8
EGFR(L747S)	<0.5
EGFR(L792F)	8.7
EGFR(L792F/L858R)	78.1
EGFR(L861Q)	<0.5
ERBB2/HER2	5.3
ERBB4/HER4	41.7

[0414] 如以上表2至表4所示,可以理解的是,本公开的实施例化合物显示出对过度表达的细胞系或酶(包括EGFR C797S突变、罕见突变等)的高抑制能力。

[0415] 如上所述,尽管已经通过优选的制备实施例、实施例和实验例详细描述了本公开,但是本公开的范围不限于具体的示例化合物,并且应当由所附权利要求来解释。此外,本领域技术人员将理解,在不脱离本公开的范围的情况下,可以进行许多修改和变化。