(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114605400 B
(45)授权公告日 2024.09.10

(21)申请号 202210215237.6
(22)申请日 2020.03.19
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114605400 A
(43)申请公布日 2022.06.10
(30)优先权数据
10-2019-0031269 2019.03.19 KR
10-2019-0134472 2019.10.28 KR
(62)分案原申请数据
202080022186.4 2020.03.19
(73)专利权人 株式会社沃若诺伊
地址 韩国仁川市
专利权人 株式会社沃若诺伊生物
株式会社B2S生物
(72)发明人 李尹镐 姜朱曦 姜世仁 金焕
金承洙 石知润 高利炅 金多恩
A.R.韩 柳忞汐 黄东根 高银和
崔焕根 李宣和 孙正范 金南斗
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 牟科
(51)Int.Cl.
C07D 413/04(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 498/08(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5386(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 106795144 A,2017.05.31
CN 113993866 A,2022.01.28
CN 115838369 A,2023.03.24
审查员 史娇阳

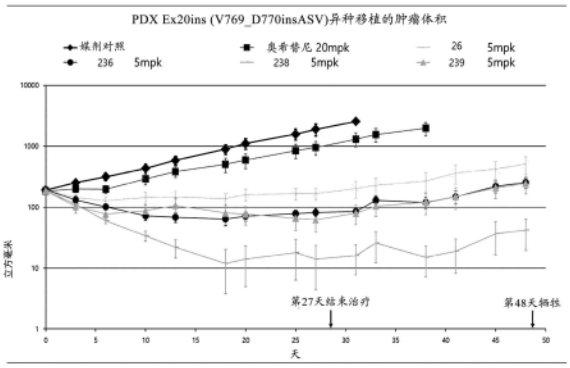
权利要求书62页 说明书363页 附图1页

(54)发明名称

杂芳基衍生物、其制备方法、及含其作为有效成分的药物组合物

(57)摘要

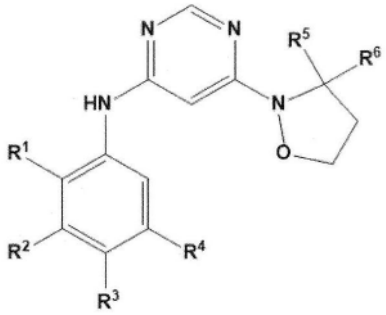
本发明涉及6-(异噁唑烷-2-基)-N-苯基嘧啶-4-胺衍生物,及包括该化合物作为有效成分的用于预防或治疗癌症的药物组合物。该化合物对表皮生长因子受体(EGFR)变体、或ERBB2及ERBB4中的一或多种的野生型或变体展现出高抑制活性,因此可有效用于治疗表达它们的癌症。特别是,该化合物对肺癌细胞系的增殖展现出优异的抑制活性,并因此可有效地用于治疗肺癌。



CN 114605400 B

1.一种由下式1表示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

[式1]



其中R^1为氢、卤素、C_{1-8}烷基、或C_{1-8}烷氧基，其中R^1的该C_{1-8}烷基及C_{1-8}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代；

R^2为氢或-NR^7R^8，其中R^7及R^8各自独立地为氢或C_{1-8}烷基，或者R^7及R^8与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环烷基，其中R^7及R^8的该C_{1-8}烷基或3至12元杂环烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基；

R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11}，其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基，或者R^9及R^{10}与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环烷基或3至12元杂芳基，其中R^9、R^{10}、及R^{11}的该C_{1-8}烷基、3至12元杂环烷基、或3至12元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R取代：羟基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、C_{1-8}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3至12元杂环烷基，

其中该取代基R进一步独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素；未经取代或经羟基或C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基；C_{2-8}烯基；C_{1-8}烷氧基；C_{1-8}烷氨基；C_{1-8}烷羰基；及未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3至12元杂环烷基，该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}烷羰基、C_{2-8}烯羰基、或未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3至12元杂环烷基；

R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$，其中R^{14}、R^{15}、及R^{16}各自独立地为氢、卤素、或未经取代或经C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基；

R^5为C_{1-8}烷基、3至12元芳基或3至12元杂芳基，

其中R^5的该C_{1-8}烷基为经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：3至12元芳基和3至12元杂芳基，并且R^5的该经3至12元芳基或3至12元杂芳基取代的C_{1-8}烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基；并且

R^5的该3至12元芳基或3至12元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基J取代：卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基和C_{2-8}炔基；

其中该取代基J进一步独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基；及

R^6为氢、或C_{1-8}烷基。

2.如权利要求1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中R^1为氢、卤素、C_{1-8}

烷基、或C_{1-8}烷氧基,其中R^1的该C_{1-8}烷氧基为未经取代或经一或多个卤素取代,

R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^7及R^8与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环烷基,R^7及R^8的该C_{1-8}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷基及C_{1-8}烷氨基,且通过将R^7及R^8连接所形成的该3至12元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷基及C_{1-8}烷氧基,

R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环烷基或3至12元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的该C_{1-8}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷氧基及C_{1-8}烷氨基,且通过R^9及R^{10}所形成的该3至12元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^a取代:羟基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、C_{1-8}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3至12元杂环烷基,其中该取代基R^a的该C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、及C_{1-8}烷羰基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、及3至12元杂环烷基,该取代基R^a的该3至12元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;未经取代或经羟基或C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基;C_{2-8}烯基;C_{1-8}烷氧基;C_{1-8}烷氨基;C_{1-8}烷羰基;及未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3至12元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{1-8}烷羰基、C_{2-8}烯羰基、或未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3至12元杂环烷基,且通过R^9及R^{10}所形成的该3至12元杂芳基为未经取代或经C_{1-8}烷基取代,

R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢或卤素,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢、或未经取代或经C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基,

R^5为经3至12元芳基或3至12元杂芳基取代的C_{1-8}烷基、3至12元芳基、或3至12元杂芳基,其中R^5的该3至12元芳基及该3至12元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{2-8}炔基,且R^5的该经3至12元芳基或3至12元杂芳基取代的C_{1-8}烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基,及

R^6为氢或C_{1-8}烷基。

3.如权利要求1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中R^1为氢、卤素、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基,其中R^1的该C_{1-4}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代,

R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8与它们所连接的氮原子一起形成3至8元杂环烷基,且通过R^7及R^8所形成的该3至8元杂环烷基为未经取代或经一或多个C_{1-4}烷基取代,

R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为C_{1-6}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的氮原子一起形成3至10元杂环烷基或3至8元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的该C_{1-6}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷氨基,通过R^9及R^{10}所形成的该3至10元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^b取代:羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3至10元杂环烷基,且该取代基R^b的该C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及

C_{1-4}烷氨基,该取代基R^b的该3至10元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-6}烷基;C_{2-4}烯基;C_{1-4}烷氨基;C_{1-4}烷羰基;及未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3至8元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{2-4}烯羰基、或未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3至8元杂环烷基,且通过R^9及R^{10}所形成的该3至8元杂芳基为未经取代或经C_{1-4}烷基取代,

R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢或卤素,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,

R^5为经3至8元芳基或3至8元杂芳基取代的C_{1-4}烷基、3至8元芳基、或3至8元杂芳基,其中R^5的该3至8元芳基及3至8元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{2-4}炔基,且R^5的该经3至8元芳基或3至8元杂芳基取代的C_{1-4}烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、及C_{1-4}烷氨基,及

R^6为氢或C_{1-4}烷基。

4.如权利要求1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中R^1为氢、卤素、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基,其中R^1的该C_{1-4}烷氧基为未经取代或经一或多个卤素取代,

R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8与它们所连接的氮原子一起形成具有一或二个N原子的3至8元杂环烷基,且通过R^7及R^8所形成的该3至8元杂环烷基为未经取代或经一或多个C_{1-4}烷基取代,

R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为C_{1-6}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的氮原子一起形成具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至10元杂环烷基、或具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至8元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的该C_{1-6}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-4}烷氨基及C_{1-4}烷氧基,通过R^9及R^{10}所形成的该3至10元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^c取代:羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}烷羰基、-N$R^{12}R^{13}$、及具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至10元杂环烷基,该取代基R^c的该C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基,该取代基R^c的该3至10元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-6}烷基;C_{2-4}烯基;C_{1-4}烷氨基;C_{1-4}烷羰基;及未经取代或经C_{1-4}烷基取代且具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至8元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢;C_{2-4}烯羰基;或未经取代或经C_{1-4}烷基取代且具有一或二个N原子的3至8元杂环烷基,且通过R^9及R^{10}所形成的该3至8元杂芳基为未经取代或经C_{1-4}烷基取代,

R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢或卤素,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,

R^5为经3至8元芳基或3至8元杂芳基取代的C_{1-4}烷基、3至8元芳基、或3至8元杂芳基,其中R^5的该3至8元芳基及3至8元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{2-4}炔基,且R^5的该经3至8元芳基或3至8元杂芳基取代的C_{1-4}烷基为未经取代或经一或多个选

自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、及C_{1-4}烷氨基,及

R^6为氢或C_{1-4}烷基。

5.如权利要求1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

其中R^1为氢、卤素、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基,其中R^1的该C_{1-4}烷氧基为未经取代或经一或多个卤素取代,

R^2为氢,

R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为C_{1-6}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的氮原子一起形成具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至10元杂环烷基、或具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至8元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的该C_{1-6}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-4}烷氨基及C_{1-4}烷氧基,

通过R^9及R^{10}所形成的该3至10元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^c取代:羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至10元杂环烷基,该取代基R^c的该C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基,该取代基R^c的该3至10元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-6}烷基;C_{2-4}烯基;C_{1-4}烷氨基;C_{1-4}烷羰基;及未经取代或经C_{1-4}烷基取代且具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3至8元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢;C_{2-4}烯羰基;或未经取代或经C_{1-4}烷基取代且具有一或二个N原子的3至8元杂环烷基,且通过R^9及R^{10}所形成的该3至8元杂芳基为未经取代或经C_{1-4}烷基取代,

R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢或卤素,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,

R^5为经3至6元芳基或3至6元杂芳基取代的C_{1-4}烷基、3至6元芳基、或3至6元杂芳基,

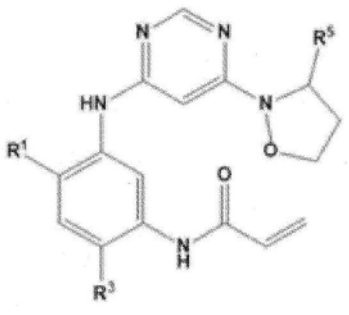
其中R^5的该3至6元芳基及3至6元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基和未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基,

且R^5的该经3至6元芳基或3至6元杂芳基取代的C_{1-4}烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素和C_{1-4}烷基,及

R^6为氢或C_{1-4}烷基。

6.如权利要求1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中由式1表示的化合物由下式2所表示:

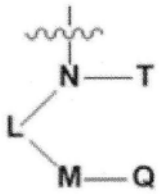
[式2]



其中,在式2中,R^1为氢或C_{1-4}烷氧基,

R^3为-X-Y-Z,其中X及Y各自独立地为单键或含有至少一个N原子的3-至8-元杂环烷基,且Z为$-NR^{17}R^{18}$或由下式3表示,

[式3]



当Z为$-NR^{17}R^{18}$时,X及Y中的至少一者为含有至少一个N原子的3至8元杂环烷基,其中R^{17}及R^{18}各自独立地为氢或未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,或R^{17}及R^{18}与它们所连接的氮原子一起以形成3至12元杂环烷基,

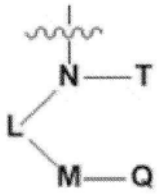
当Z为式3时,L为未经取代或经C_{1-4}烷基取代的C_{1-4}亚烷基,M为$-NR^{19}$或-O-,T及Q各自独立地为氢或未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,T及Q彼此连接以形成未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3至12元杂环烷基,或T及Q彼此连接且进一步在环成员原子的二个或更多个不同原子之间连接以形成未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3至12元桥接或稠合的杂环烷基,且R^{19}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷羰基、C_{1-4}烷氨基、或3至8元杂环烷基,及

R^5为3至8元芳烷基、3至8元芳基、或3至8元杂芳基,其中R^5的该3至8元芳烷基、3至8元芳基、及3至8元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、C_{1-4}烷基、及C_{1-4}烷氧基。

7.如权利要求6的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中R^1为氢、甲氧基、或乙氧基。

8.如权利要求6的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中R^3为-X-Y-Z,其中X及Y各自独立地为单键、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、或哌嗪,且Z为$-NR^{17}R^{18}$或由下式3表示,

[式3]



当Z为$-NR^{17}R^{18}$时,X及Y中的至少一者为氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、或哌嗪,其中R^{17}及R^{18}各自独立地为甲基或乙基、或R^{17}及R^{18}与它们所连接的氮原子一起形成氮杂螺辛烷,

当Z为式3时,L为未经取代或经甲基或乙基取代的以下基团:亚甲基、亚乙基、亚丙基、或亚丁基,

M为$-NR^{19}$或-O-,且T及Q各自独立地为未经取代或经二甲基氨基取代的甲基或乙基;或M为$-NR^{19}$,且T及Q彼此连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的哌嗪;或M为$-NR^{19}$,且T及Q彼此连接且进一步在环成员原子的二个或更多个不同原子之间连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的6-至8-元二氮杂双环烷基;或M为-O-,且T及Q彼此连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的吗啉;或M为-O-,且T及Q彼此连接且进一步在环成员原子的二个或更多个不同原子之间连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的6-至8-元氧氮杂双环烷

基,及

R^{19}为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、丙-2-烯-1-基、乙酰基、二甲基氨基、或氧杂环丁烷。

9.如权利要求6的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中R^5为苯基、苄基、吡啶、或嘧吩,其中该苯基、该苄基、该吡啶、及该噻吩各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:氟、氯、氰基、甲基、及甲氧基。

10.如权利要求1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中由式1表示的化合物为下列化合物中的任一者:

2)N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-((6-((S)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

4)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

5)N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

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

7)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

8)N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

11)N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

14)N-(2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

16)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

17)N-(4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

18)N-(4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

19)N-(4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

20)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

22)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

23)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-

甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

24)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

25)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

27)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

31)N-(5-((6-((R)-3-(3-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)丙烯酰胺;

32)N-(4-甲氧基-2-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

33)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

34)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

35)N-(4-甲氧基-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

36)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

37)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

38)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

39)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

40)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

41)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

42)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

43)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

44)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

45)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

46)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

47)N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

48)N-(4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

49)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

50)N-(2-(4-二甲基氨基哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

51)N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

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

53)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

54)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

55)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

56)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

58)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

59)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

60)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

62)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

63)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

64)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

65)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

66)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

67)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡

啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

68)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

69)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

70)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

71)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

72)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

73)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

74)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

75)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

76)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

77)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

78)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

79)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

80)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

81)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

82)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

83)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

84)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

85)N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

86)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

87)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

88)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

89)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

90)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

91)N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

92)N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

93)N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

94)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

95)N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

96)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

97)N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

98)N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

99)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

100)N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

101)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

102)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

103)N-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

104)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-(5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

105)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

106)N-(2-(4-(4-环丙基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

107)N-(2-(4-((2R,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

108)N-(2-(4-((2S,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

109)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

110)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

111)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

112)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

113)N-(2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

114)N-(2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

115)N-(2-(4-((1R,5S)-8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

116)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-乙氧基苯基)丙烯酰胺;

117)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺;

118)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-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)丙烯酰胺;

119)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯基)丙烯酰胺;

120)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)-2-氟丙烯酰胺;

121)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

122)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

123)N-(2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

124)N-(2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

125)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

126)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

128)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

129)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

130)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

131)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

132)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

133)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

134)N-(2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

135)N-(2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

136)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

138)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

140)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

141)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

142)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

143)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

144)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

145)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-

(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

146)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

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

148)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

149)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

150)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

151)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

152)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

153)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

154)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

155)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

156)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

157)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

158)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

159)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

160)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

162)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

164)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

165)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

166)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

167)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

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

169)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

170)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

171)N-(2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

172)N-(2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

173)N-(2-(4-((2R,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

174)N-(2-(4-((2S,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

175)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

177)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

178)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

179)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

180)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

181)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

182)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

183)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

184)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)

异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

185)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

186)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

187)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

188)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

189)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

190)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

191)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

192)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

193)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

194)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

195)N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

196)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

197)N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

198)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

199)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

200)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

201)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

202)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

203)N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

204)N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

205)N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

206)N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

207)N-(5-((6-((R)-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-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

208)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

209)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

210)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

211)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

212)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

213)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

214)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

215)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

216)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

217)N-(2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

218)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

219)N-(2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

220)N-(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

221)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

222)N-(2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

223)N-(4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-

基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

224)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

225)N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

226)N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

227)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

228)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

229)N-(4-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

230)N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

231)N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

232)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

233)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

234)N-(4-甲氧基-2-(4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

235)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-吗啉代-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺;

243)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

244)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

245)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

246)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

247)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

248)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

254)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

255)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

259)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

260)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

261)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

262)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

263)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

264)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-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

265)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-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

266)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-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

267)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-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

268)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

269)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

270)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

271)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

272)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

273)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

274)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

275)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-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

276)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-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

277)N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

278)N-(2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

279)N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

280)N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

281)N-(2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

282)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

283)N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

284)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

285)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

286)N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

287)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

288)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

289)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

290)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

291)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

292)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

293)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

294)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

295)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲

氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

296)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

297)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

298)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

300)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-丙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

301)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

302)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

303)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

304)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

305)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)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)丙烯酰胺;

306)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

307)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

308)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

309)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

310)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

311)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

312)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

313)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

314)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

315)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

316)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

317)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

318)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

319)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

320)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

321)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

322)N-(2-(4-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

323)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

324)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

325)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

326)N-(5-((6-((R)-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-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

327)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

328)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

329)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

330)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;

331)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

332)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

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

334)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙

基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

335)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

336)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

337)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;

338)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;

339)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

340)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

341)N-(2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

342)N-(5-((6-((R)-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-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

343)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

345)N-(5-((6-((R)-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-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

346)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

347)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

348)N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

349)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

350)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

351)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

352)N-(5-((6-((R)-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)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

353)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

354)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

355)N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

356)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

357)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

358)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

359)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

360)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

361)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

362)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

363)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

364)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

365)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

366)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

367)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

368)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

369)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)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)丙烯酰胺;

370)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

371)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

372)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

373)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-

((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

374)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

375)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

376)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

377)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;

378)N-(5-((6-((R)-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-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

379)N-(5-((6-((R)-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-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

380)N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

381)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

382)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

383)N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

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

385)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

386)N-(5-((6-((R)-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-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;

387)N-(5-((6-((R)-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-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

388)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-3-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

389)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

390)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

391)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

392)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲

基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

393)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

394)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

395)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

396)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

397)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺;

398)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)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)丙烯酰胺;

399)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

400)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

401)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

402)N-(1-(2-丙烯酰胺基-4-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)丙烯酰胺;

403)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

404)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

405)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

406)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

407)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

408)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

409)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

410)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-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)丙烯酰胺;

411)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

412)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

413)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

414)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)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)丙烯酰胺;

415)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

416)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)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)丙烯酰胺;

417)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

418)N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

419)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

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

421)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

423)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

424)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

425)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

426)N-(5-((6-((R)-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-吗啉代-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺;

427)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

428)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

429)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

430)N-(5-((6-((R)-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-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

431)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

432)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

433)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

434)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

435)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

436)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

437)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

438)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

439)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

440)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

441)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

442)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

443)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

444)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

445)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

446)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

447)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

448)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

449)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟

甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

450)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

451)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

452)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

453)N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

454)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-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)丙烯酰胺;

455)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

456)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

457)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

458)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

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

460)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

461)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

462)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

463)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

464)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

465)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

466)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

467)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

468)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

469)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

470)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

471)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

472)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

473)N-(5-((6-((R)-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-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

474)N-(2-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

475)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

476)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

477)N-(5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

478)N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)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)丙烯酰胺;

479)N-(2-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

480)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

481)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

482)N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

483)N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

484)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

485)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)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)丙烯酰胺;

486)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

487)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

488)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-

5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

489)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

490)N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

491)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

492)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

493)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

494)N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

495)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯基)丙烯酰胺;

496)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯基)-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺;

497)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

498)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

499)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

500)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

501)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

502)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)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)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

503)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

504)N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

505)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

506)N-(4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

507)N-(4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

508)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

509)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

510)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

511)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

512)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

513)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

514)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

515)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

516)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

517)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

518)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

519)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

520)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

521)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

522)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

523)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

524)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

525)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

526)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

527)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-

2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;

528)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

529)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

530)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

531)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

532)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

533)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-氟苯基)丙烯酰胺;

534)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺;

535)N-(4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

536)N-(4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

537)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

538)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

539)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

540)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

541)N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

542)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)苯基)丙烯酰胺;

543)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

544)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

545)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

546)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)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)丙烯酰胺;

547)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

548)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

549)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

550)N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

551)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

552)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

553)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

554)N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

555)N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

556)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

557)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

558)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

559)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

560)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-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)丙烯酰胺;

561)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

562)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

563)N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

564)N-(2-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

565)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)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)丙烯酰胺;

566)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

567)N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

568)N-(2-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

569)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

570)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

571)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

572)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

573)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

574)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

575)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

576)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

577)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

578)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

579)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

580)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

581)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

582)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

583)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

584)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

585)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

586)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

587)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

588)N-(2-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

589)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

590)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

591)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

592)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

593)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

594)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

595)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

596)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

597)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

598)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

599)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

600)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

601)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

602)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

603)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

604)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲

氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

605)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-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)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

606)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

607)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

608)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

609)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

610)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

611)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

612)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

613)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

614)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺;

615)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

616)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

617)N-(5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

618)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

619)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

620)N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

621)N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

622)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

623)N-(4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)

异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

624)N-(4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

625)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

626)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-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

627)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

628)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

629)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

630)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

631)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

632)N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

633)N-(3-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

634)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

635)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

636)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

637)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

639)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

640)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

641)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

642)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

643)N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

644)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

645)N-(4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

646)N-(4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

647)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

648)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

649)N-(5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)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)丙烯酰胺;

650)N-(5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

651)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

652)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

653)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

654)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

655)N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

656)N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

657)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;

658)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

659)N-(4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

660)N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

661)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-

异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

662)N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

663)N-(4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

664)N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

665)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

666)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;

667)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

668)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

669)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

670)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

671)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

672)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

673)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

674)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基)丙烯酰胺;

675)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

676)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

677)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

678)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

679)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

680)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

681)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)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)丙烯酰胺;

682)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

683)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

684)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基)丙烯酰胺;

685)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

686)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

687)N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

688)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

689)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

690)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

691)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

692)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

693)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

694)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

695)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

696)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-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)丙烯酰胺;

697)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

698)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

699)N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯

基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

700)N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

701)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

702)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

703)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

704)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

705)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

706)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

707)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

708)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

709)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

710)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

711)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

712)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

713)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-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

714)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

715)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

716)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

717)N-(2-(4-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

718)N-(2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

719)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-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)丙烯酰胺;

720)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

721)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

722)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

723)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

724)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

725)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

726)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

727)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

728)N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

729)N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

730)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

731)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

732)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)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)丙烯酰胺;

733)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

734)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

735)N-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

736)N-(4-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

737)N-(2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

738)N-(2-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲

氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

739)N-(2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

740)N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

741)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

742)N-(5-((6-((R)-3-(3-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)丙烯酰胺;

743)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

744)N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

745)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

746)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

747)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-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)丙烯酰胺;

748)N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-(3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

750)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

751)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-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)丙烯酰胺;

752)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-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

753)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-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

754)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

755)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

756)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

757)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

758)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

759)N-(2-(4-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

760)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-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

761)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-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

762)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-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

763)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

764)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

765)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)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)丙烯酰胺;

766)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

767)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

768)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-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)丙烯酰胺;

769)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

770)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

771)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

772)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

773)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

774)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

775)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

776)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

777)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

778)N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;

779)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

780)N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

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

782)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

783)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

784)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

785)N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

786)N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

787)N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

788)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

789)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

790)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

791)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

792)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

793)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

794)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

795)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

796)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异

噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

797)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

798)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

799)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

800)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

801)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

802)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

803)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-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)丙烯酰胺;

804)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

805)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

806)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

807)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

808)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)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)丙烯酰胺;

809)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

810)N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

811)N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

812)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

813)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

814)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

815)N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

816)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

817)N-(2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

818)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

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

820)N-(2-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

821)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

822)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

823)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

824)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

825)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

826)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

827)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-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

828)N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

829)N-(2-(4-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

830)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

831)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

832)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

833)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

834)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

835)N-(2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-5-

((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

836)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

837)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

838)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

839)N-(2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

840)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

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

842)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-3-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

843)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-3-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

844)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

845)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

846)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

847)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

848)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

849)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

850)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

851)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

852)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)丙烯酰胺;

853)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

854)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

855)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)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)丙烯酰胺;

856)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

857)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

858)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

859)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

860)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

861)N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;

862)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

863)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

864)N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

865)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-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)丙烯酰胺;

866)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

867)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

868)N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

869)N-(5-((6-((R)-3-(4-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)丙烯酰胺;

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

871)N-(2-(4-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

872)N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

873)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧

基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

874)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

875)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

876)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

877)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

878)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

879)N-(2-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

880)N-(2-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

881)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

882)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

883)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

884)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

885)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

886)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

887)N-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

888)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;

889)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;

890)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

891)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

892)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

893)N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

894)N-(2-(4-(4-(仲丁基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

895)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

896)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)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)丙烯酰胺;

897)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

898)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

899)N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;

900)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

901)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

902)N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

903)N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

904)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

905)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

906)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

907)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

908)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

909)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

910)N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

911)N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

912)N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲

基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

913)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

914)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

915)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-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)丙烯酰胺;

916)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

917)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

918)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

919)N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

920)N-(5-((6-((R)-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-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

921)N-(5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;

922)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

923)N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

924)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

925)N-(5-((6-((R)-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-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

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

927)N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

928)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

929)N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

930)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

931)N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

932)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

934)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

935)N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

936)N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

937)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

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

939)N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

940)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

941)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

942)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

943)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

944)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

945)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

946)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

947)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

948)N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

949)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

950)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

951)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌

啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

952)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

953)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

954)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

955)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

956)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

957)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

958)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

959)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

960)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;

961)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

962)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

963)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-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)丙烯酰胺;

964)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

965)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

966)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;

967)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

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

969)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基)丙烯酰胺;

970)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

971)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

972)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

973)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

974)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

975)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

976)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

977)N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

978)N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

979)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

980)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

981)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

982)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

983)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

984)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

985)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

986)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

987)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

988)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

989)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

990)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-

5-((6-((R)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

991)N-(5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

992)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

993)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

994)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

995)N-(2-(4-((1R,5S)-8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

996)N-(5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

997)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

998)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

999)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1000)N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1001)N-(5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

1002)N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1003)N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-(S)-(3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1004)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1005)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1006)N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1007)N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1008)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1009)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1010)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1011)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

1012)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1013)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;

1014)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1015)N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1016)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1017)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1018)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1019)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1020)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1021)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1022)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1023)N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1024)N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1025)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1026)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1027)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1028)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1029)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-

((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1030)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1031)N-(5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1032)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-(S)-(3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1033)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1034)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1035)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1036)N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1037)N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1038)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1039)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1040)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1041)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1042)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1043)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1044)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1045)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1046)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1047)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1048)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-

((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1049)N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1050)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1051)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1052)N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1053)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1054)N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1055)N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

1056)N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1057)N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1058)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-2-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

1059)N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-2-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺。

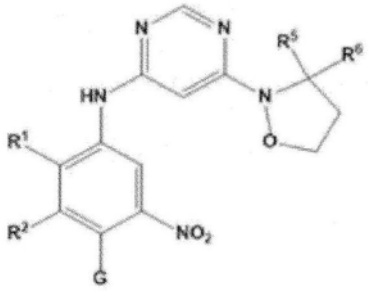
11.一种制备式1的化合物的方法,该方法包括:

从式4的化合物制备式5的化合物;

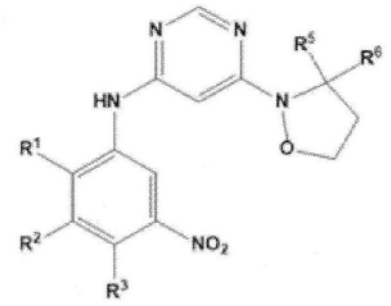
从该式5的化合物制备式6的化合物;及

从该式6的化合物制备该式1的化合物,

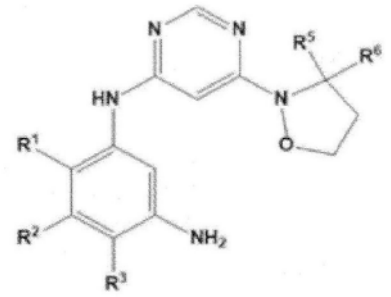
[式4]



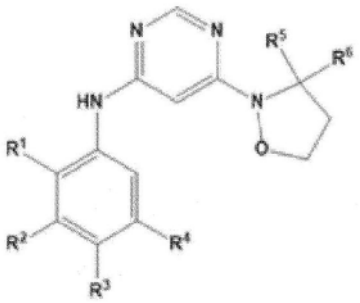
[式5]



[式6]



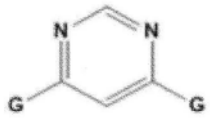
[式1]



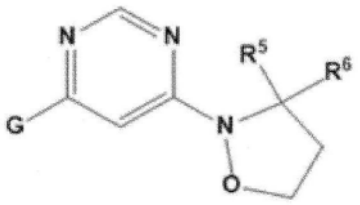
其中,在式4中,G为离去基团,且R^1至R^6中的各者与权利要求1中所定义者相同。

12.如权利要求11的方法,其中该式4的化合物通过从式7的化合物制备式8的化合物并从该式8的化合物制备该式4的化合物来制备,

[式7]



[式8]



其中,在式7或8中,G各自独立地为离去基团,且R^5至R^6中的各者与权利要求1中所定义者相同。

13.一种药物组合物,该药物组合物包含如权利要求1的式1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐;及药学上可接受的载体。

14.一种用于预防或治疗癌症的药物组合物,该药物组合物包含:作为活性成分的如权利要求1的式1的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐;及药学上可接受的载体。

15.如权利要求14的药物组合物,其中该式1的化合物抑制表皮生长因子受体(EGFR)突变、或一或多种选自ERBB2及ERBB4的野生型或突变型激酶。

16.如权利要求15的药物组合物,其中该EGFR突变包括选自以下的一或多种:EGFR Del19/T790M、EGFR L858R/T790M、EGFR L858R、EGFR Exon20 ins NPH、EGFR Exon20 ins SVD、EGFR Exon20 ins FQEA、EGFR Exon20 ins H、及EGFR Exon20 ins ASV,且该ERBB2的突变为Her2 Exon20 ins YVMA。

17.如权利要求14的药物组合物,其中所述癌症包括选自以下的一或多种:假粘液瘤、肝内胆管癌、肝母细胞瘤、肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、骨髓增生异常综合征、胶质母细胞瘤、口腔癌、唇癌、蕈样霉菌病、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、基底细胞癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌、脑癌、脑下垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胆道癌、结直肠癌、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、法特壶腹癌、膀胱癌、腹膜癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、鼻和副鼻窦癌、舌癌、星状细胞瘤、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、肾脏癌、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、原发部位不明癌、胃淋巴瘤、胃癌、胃类癌瘤、胃肠道间质瘤、威尔姆斯癌、乳腺癌、肉瘤、阴茎癌、咽癌、妊娠滋养细胞疾病、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、转移性骨癌、纵隔癌、直肠癌、直肠类癌瘤、阴道癌、脊髓癌、听神经瘤、胰腺癌、唾液腺癌、佩吉特氏病、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、喉癌、胸膜癌、血癌、及胸腺癌。

18.如权利要求14的药物组合物,其中所述癌症选自男性乳腺癌、儿童脑癌、转移性脑癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、子宫肉瘤、卡波西式肉瘤和横纹肌肉瘤。

19.如权利要求14的药物组合物,其中所述癌症选自转移性脑癌、乳腺癌和非小细胞肺癌。

20.权利要求1中定义的式1表示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

21.如权利要求20的用途,其中所述癌症包括选自以下的一或多种:假粘液瘤、肝内胆管癌、肝母细胞瘤、肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、骨髓增生异常综合征、胶质母细胞瘤、口腔癌、唇癌、蕈样霉菌病、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、基底细胞癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌、脑癌、脑下垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胆道癌、结直肠癌、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、法特壶腹癌、膀胱癌、腹膜癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、鼻和副鼻窦癌、舌癌、星状细胞瘤、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、肾脏癌、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、原发部位不明癌、胃淋巴瘤、胃癌、胃类癌瘤、胃肠道间质瘤、威尔姆斯癌、乳腺癌、肉瘤、阴茎癌、咽癌、妊娠滋养细胞疾病、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、转移性骨癌、纵隔癌、直肠癌、直肠类癌瘤、阴道癌、脊髓癌、听神经瘤、胰腺癌、唾液腺癌、佩吉特氏病、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、喉癌、胸膜癌、血癌、及胸

腺癌。

22.如权利要求20的用途,其中所述癌症选自男性乳腺癌、儿童脑癌、转移性脑癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、子宫肉瘤、卡波西式肉瘤和横纹肌肉瘤。

23.如权利要求20的用途,其中所述癌症选自转移性脑癌、乳腺癌和非小细胞肺癌。

24.如权利要求20的用途,其中该药物用于抑制表皮生长因子受体(EGFR)突变、或一或多种选自ERBB2及ERBB4的野生型或突变型激酶。

25.如权利要求24的用途,其中该EGFR突变包括选自以下的一或多种:EGFR Del19/T790M、EGFR L858R/T790M、EGFR L858R、EGFR Exon20 ins NPH、EGFR Exon20 ins SVD、EGFR Exon20 ins FQEA、EGFR Exon20 ins H、及EGFR Exon20 ins ASV,且该ERBB2的突变为Her2 Exon20 ins YVMA。

杂芳基衍生物、其制备方法、及含其作为有效成分的药物组合物

[0001] 本申请是基于申请日为2020年3月19日,申请号为202080022186.4,发明名称为:“杂芳基衍生物、其制备方法、及含其作为有效成分的药物组合物”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开涉及杂芳基衍生物,具体是6-(异噁唑烷-2-基)-N-苯基嘧啶-4-胺衍生物,且更具体地涉及其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐,其制备方法,以及包含其作为活性成分的用于预防或治疗癌症的药物组合物。

背景技术

[0003] 癌症的发生与各种环境因素有关,包括化学物质、辐射、和病毒,以及致癌基因、肿瘤抑制基因、及涉及细胞凋亡和DNA修复的基因的变化。近来,对癌症的分子机制的了解已使靶向化学治疗成为可能,其为一种新的治疗方法。通常可将靶向治疗剂设计成靶向癌细胞特征的分子,从而发挥其作用。分子靶标是与癌细胞的信号转导途径、血管生成、细胞基质、细胞周期调节剂、或细胞凋亡相关的基因。目前所使用的重要靶向治疗剂包括信号转导途径抑制剂及血管生成抑制剂,包括酪氨酸激酶抑制剂。已发现蛋白酪氨酸激酶在许多恶性肿瘤中扮演重要角色。特别地,表皮生长因子受体(EGFR)为ErbB家族的酪氨酸激酶受体,在许多上皮细胞肿瘤中异常地活化,该上皮细胞肿瘤包括非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、神经胶质瘤、头颈鳞状细胞癌、结直肠癌、直肠腺癌(rectal adenocarcinoma)、头颈癌、胃癌、及前列腺癌,并且众所周知的是EGFR-酪氨酸激酶的活化会导致持续的细胞增生、周围组织的侵入、远端转移(distant metastasis)、及血管生成,并增加细胞存活。

[0004] 具体地,作为ErbB酪氨酸激酶受体家族之一的EGFR为具有细胞外配体结合结构域及包括酪氨酸激酶结构域的细胞内结构域的跨膜酪氨酸激酶,并且可包括EGFR(称为ErbB1或HER1)、HER2(称为ErbB2或neu)、ErbB3、及ErbB4(称为HER4)。当配体与形成同型二聚体或异型二聚体的受体结合时,细胞内酪氨酸激酶被活化,并且由EGFR刺激的信号活化信号转导途径,诸如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT/mTOR途径、RAS/RAF/MAPK途径、及JAK/STAT途径(非专利文件0001)。EGFR在一半以上的非小细胞肺癌(NSCLC)病例中特别过度表达,因此,已对EGFR作为治疗的靶标进行了许多研究。已经开发了抑制EGFR酪氨酸激酶活性的EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI),并且代表性药物包括吉非替尼(gefitinib)(IRESSA™)、埃罗替尼(erlotinib)(TARCEVA™)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB™,TYVERB™)等等。

[0005] 同时,在2004年报导了EGFR的活化突变与非小细胞肺癌中对吉非替尼疗法的反应有关(非专利文件0002至0003)。具体而言,该EGFR突变大致分为敏感性突变(sensitizing mutation)及抗性突变(resistant mutation),而外显子19的缺失及外显子21的L858R点突变是最重要的敏感性突变,其约占85%至约90%。特别地,已知外显子19的缺失突变对TKI更加高度敏感。相反地,已知外显子20的T790M点突变是最重要的抗性突变,并且在超过50%的获得性抗性患者中发现(非专利文件0004)。

[0006] 迄今为止识别的体细胞突变不仅包括外显子19的框内缺失或外显子20的插入,还包括单一核酸残基在所表达的蛋白质中经修饰的点突变(例如L858R、G719S、G719C、G719A、及L861Q)(非专利文件0005至0007)。

[0007] 尽管吉非替尼/埃罗替尼在具有EGFR突变的NSCLC患者中具有最初的临床效果,但大多数患者最终在用这些药剂治疗期间发展为晚期癌症。在对复发样品的初步研究中,鉴定了继发性EGFR突变(即T790M),其使得吉非替尼及埃罗替尼变成对EGFR激酶活性无效的抑制剂(非专利文件0008和0009)。在后续的研究中证实了在衍生自对吉非替尼或埃罗替尼获得抗药性的患者的肿瘤中,大约有50%(24/48)发现EGFR T790M突变(非专利文件0010至0012)。在用激酶抑制剂治疗的患者中,此继发性遗传修饰是在与看门残基及与其相关的继发性抗性等位基因(例如,伊马替尼(imatinib)抗性的CML中的ABL中的T315I)相似的位置引起的。

[0008] 已知为EGFR突变的EGFR_del19或EGFR_L858R是非小细胞肺癌及头颈癌的主要原因,而它们的治疗药物艾瑞沙(Iressa)及Taseba已被开发出来,目前正用于临床实践中。然而,当将这些药物用于患者时,观察到其中发生了基于药物结构的EGFR继发性突变的获得性抗性,并且亦发现这为实际抗药性的主要原因。当第一代EGFR抑制剂平均使用10个月时,位于EGFR激酶看门处称为T790M突变的获得性抗性就会发生,因此第一代EGFR抑制剂无法发挥功效。换言之,发生EGFR_del19_T790M或EGFR_L858R_T790M双重突变,使得现有的治疗剂无法展现功效。

[0009] [引用文献]

[0010] [非专利文件]

[0011] (非专利文件1)Nat Rev Cancer 2007;7:169-81。

[0012] (非专利文件2)Science 2004;304:1497-500。

[0013] (非专利文件3)New England Journal of Medicine 2004;350:2129-39。

[0014] (非专利文件4)Clin Cancer Res 2006;12:6494-6501。

[0015] (非专利文件5)Fukuoka等人的JCO 2003。

[0016] (非专利文件6)Kris等人的JAMA 2003。

[0017] (非专利文件7)Shepherd等人的NEJM 2004。

[0018] (非专利文件8)Kobayashi等人的NEJM 2005。

[0019] (非专利文件9)Pao等人的PLOS Medicine 2005。

[0020] (非专利文件10)Kosaka等人的CCR 2006。

[0021] (非专利文件11)Balak等人的CCR 2006。

[0022] (非专利文件12)Engelman等人的Science 2007。

发明内容

[0023] 一或多个实施方案包括一种对EGFR野生型或突变体展现抑制作用的化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐,并因此可用于治疗癌症。

[0024] 一或多个实施方案包括一种制备化合物的方法。

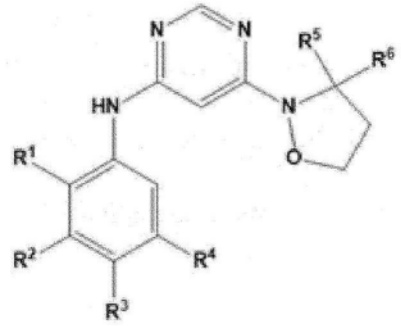
[0025] 一或多个实施方案包括一种用于预防或治疗癌症的药物组合物,其包括该化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐,作为活性成分。

[0026] 一或多个实施方案包括一种用于通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)野生型或EGFR突变体来预防或治疗癌症的药物组合物。

[0027] 然而,本公开要解决的技术问题不限于上述技术问题,并且从以下对于本领域技术人员的描述,其他未提及的技术问题将变得显而易见。

[0028] 根据本公开的方面,提供一种由下式1表示的化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐:

[0029] [式1]

[0030] 

[0031] 其中,在式1中,R^1为氢、卤素、C_{1-8}烷基、或C_{1-8}烷氧基,其中R_1的C_{1-8}烷基及C_{1-8}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代,

[0032] R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^7及R^8与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基,且R^7及R^8的C_{1-8}烷基及3-至12-元杂环烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基,

[0033] R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基或3-至12-元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的C_{1-8}烷基、3-至12-元杂环烷基、及3-至12-元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R取代:羟基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、C_{1-8}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3-至12-元杂环烷基,取代基R进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;羰基;未经取代或经羟基或C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基;C_{2-8}烯基;C_{1-8}烷氧基;C_{1-8}烷氨基;C_{1-8}烷羰基;及未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3-至12-元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}烷羰基、C_{2-8}烯羰基、或未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3-至12-元杂环烷基,

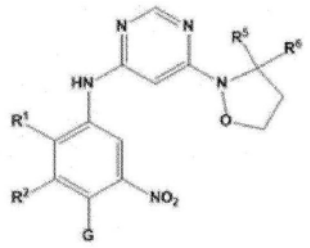
[0034] R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}、R^{15}、及R^{16}各自独立地为氢、卤素、或未经取代或经C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基,

[0035] R^5为C_{1-8}烷基、3-至12-元芳基、3-至12-元杂芳基、或3-至12-元杂环烷基,其中R^5的C_{1-8}烷基、3-至12-元芳基、3-至12-元杂芳基、及3-至12-元杂环烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}烷氧基、C_{2-8}炔基、及C_{1-8}烷氨基,及

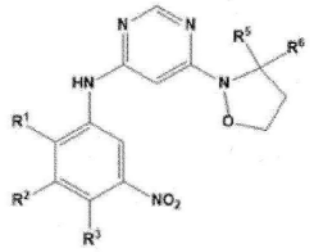
[0036] R^6为氢或C_{1-8}烷基。

[0037] 根据本公开的另一方面,提供一种制备式1的化合物的方法,该方法包括:从式4的化合物制备式5的化合物;从该式5的化合物制备式6的化合物;及从该式6的化合物制备式1的化合物;

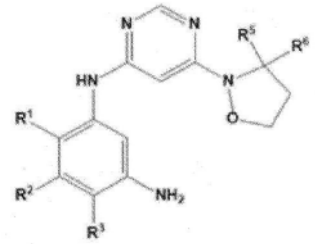
[0038] [式4]

[0039] 

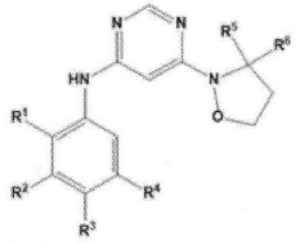
[0040] [式5]

[0041] 

[0042] [式6]

[0043] 

[0044] [式1]

[0045] 

[0046] 其中,在式4中,G为离去基团,且R^1至R^6中的各者与如上所定义者相同。

[0047] 根据本公开的另一方面,提供一种用于预防或治疗癌症的药物组合物,其包括作为活性成分的本公开的化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0048] 通过参考附图来详细描述本公开的例示性实施方案,本公开的上述及其他目的、特征、及优点对于本领域技术人员将变得更加显而易见。

[0049] 图1绘示在将实施例的化合物口服给药至PDX(Exon20 ins V769_D770ins ASV)细胞系异种移植体内模型28天后,在未给药的情况下观察21天,确认癌症是否受到抑制的实验数据结果。

实施方式

[0050] 下文中将参考附图详细描述本公开的例示性实施方案。当显示本公开并结合其例示性实施方案加以描述时,对于本领域技术人员而言,在不脱离本公开的精神及范围的情况下可进行各种修饰将是显而易见的。

[0051] 在下文中,将参考本公开的实施方案来详细描述本公开。

[0052] 本公开的实施方案可被修饰成各种其他形式,并且本公开的范围不限于以下描述的实施方案。此外,提供本公开的实施方案以便向本领域技术人员更完整地说明本公开。

[0053] 在整个说明书中,“包括”元素意指不排除其他元素,除非另外特别说明,并且还意指可进一步包括其他元素。

[0054] 在本说明书的结构式中,用于键结原子及/或基团的符号“-”可表示单键,而符号“=”可表示双键。以上符号可省略,亦可在必要时表示,诸如当指明键结原子或键结部位时。

[0055] 在本说明书中,原子之间的“连接(linkage)”不仅可包括原子之间直接连接的情况,还可包括经由另一原子及/或基团的原子之间的间接连接的情况。在此情况下,其他原子及/或基团可为氧、硫、C_{1-8}烷氨基、C_{1-8}亚烷基、等等,但本公开不限于此,并且该原子及/或该基团可为经取代或未经取代。

[0056] 在本说明书中,“经取代或未经取代”可意指,除非另有说明,一或多个氢原子为未经取代或经另一原子或取代基取代。取代基可为选自由下列所组成的群组的一或多个:卤素(氯(Cl)、碘(I)、溴(Br)、及氟(F))、$C_{1\sim10}$烷基、$C_{2\sim10}$烯基、$C_{2\sim10}$炔基、羟基、$C_{1\sim10}$烷氧基、氨基、硝基、巯基、硫醚、亚胺、氰基、膦酸基(phosphonato)、膦、羧基、氨甲酰基、氨基甲酸、缩醛、脲、硫羰基(thiocarbonyl)、磺酰基、磺酰胺、酮、醛、酯、乙酰基、乙酰氧基(isetoxy)、酰胺、氧代(=O)、卤烷基(例如,三氟甲基)、经取代的氨基酰基及氨基烷基、单环或稠合或非稠合多环的碳环环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、或环己基)、或单环或稠合或非稠合多环的杂环烷基(例如,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基(morpholinyl)、或噻嗪基);碳环或杂环的单环或稠合或非稠合的多环芳基(例如,苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、或苯并呋喃基)、氨基(伯、仲或叔)、芳基、芳氧基、及芳基-烷基,但本公开不限于此。此外,上文所列出的取代基的各者可再次为未经取代或经选自这些取代基的取代基取代。

[0057] 在本说明书中,“卤素”可为F、Cl、Br、或I。

[0058] 在本说明书中,除非另有说明,否则“烷基”可指呈非环状、环状、或组合形式的直链或支链饱和烃。此外,“C_{1-8}烷基”可指含有1至8个碳原子的烷基。该非环状烷基的实例可包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基及2,3-二甲基丁基。该环状烷基的实例可包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、及环辛基。其中该非环状及环状烷基组合的烷基的实例可包括但不限于甲基环丙基、环丙基甲基、乙基环丙基、环丙基乙基、甲基环丁基、环丁基甲基、乙基环戊基、及环戊基甲基。

[0059] 本说明书中,当描述为“环烷基”时,可特别地系指烷基中的环状烷基,其中该烷基与如上所定义者相同。

[0060] 在本说明书中,“烷氧基”可指烷基醚基团形式的-(O-烷基),其中该烷基与如上所定义者相同。此外,“C_{1-8}烷氧基”可指含有C_{1-8}烷基的烷氧基,即-(O-C_{1-8}烷基),并且该C_{1-8}烷氧基的实例可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、及正戊氧基。

[0061] 在本说明书中,“杂环烷基”可指含有1至5个选自N、O、及S的杂原子作为环成员原子(ring-membered atom)的环,并且可为饱和或部分不饱和。除非另有说明,否则杂环烷基可为单个环或多个环,诸如螺环、桥环、或稠环。此外,“C_{3-12}杂环烷基”可指含有形成环的3至12个原子的杂环烷基,并且该杂环烷基的实例可包括但不限于吡咯烷、哌啶、N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧杂环戊烷(dioxolane)、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(thiomorpholine)、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(thiopyran)、吡喃酮(pyrone)、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环(quinuclidine)、托烷(tropane)、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、及(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷。

[0062] 在本说明书中,“烷氨基”可指-(NR'R″),其中R'及R″可各自独立地选自由氢及C_{1-8}烷基所组成的群组,且该所选择的R'及R″可各自独立地经取代或未经取代。此外,“C_{1-8}烷氨基”可指含有C_{1-8}烷基的氨基,即-N-H(C_{1-8}烷基)或-N-(C_{1-8}烷基)$_2$,并且可包括二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、或乙基丙基氨基,但本公开不限于此。

[0063] 在本说明书中,“芳基”可指一个氢已经从芳族烃环上移除的芳族环,并且可为单环或多环的。“3至12元芳基”可指含有形成环的3至12个原子的芳基,并且其实例可包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、联苯、及三联苯。

[0064] 在本说明书中,“杂芳基”可指含有N、O、及S中的至少一个杂原子作为成环原子(ring-forming atom)的芳环,并且可为单环或多环的。此外,“3至12元杂芳基”可指含有3至12个环成员原子的杂芳基,并且其实例可包括但不限于噻吩基、噻吩、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、联吡啶基、嘧啶基、三嗪基、三唑基、吖啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉、喹喔啉基(quinoxalinyl)、吩噁嗪基(phenoxazil)、酞嗪基(phthalazinyl)、嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡嗪并吡嗪基、异喹啉、吲哚、咔唑、咪唑并哒嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基或吡唑并吡啶基、N-芳基咔唑、N-杂芳基咔唑、N-烷基咔唑基团、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并咔唑、苯并噻吩、二苯并噻吩基、噻吩并噻吩、苯并呋喃基、菲咯啉(phenanthroline)、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、四唑基、吩噻嗪基、二苯并硅杂环戊二烯(dibenzosilole)、及二苯并呋喃基。

[0065] 在本说明书中,“羟基”可指-OH。

[0066] 在本说明书中,“羰基”可意指-(C=(O))-,并且在环烷基、芳基、或杂环烷基经羰基取代的情况可意指氢原子经(=O)取代。

[0067] 在本说明书中,“烷羰基”可指-(C(=O)-烷基),其中烷基与如上所定义者相同。此外,“C_{1-8}烷羰基”可指含有C_{1-8}烷基的羰基,即-(C(=O)-C_{1-8}烷基),并且其实例可包括但不限于甲羰基(乙酰基,-(C=(O)-CH_3))、乙羰基、正丙羰基、异丙羰基、正丁羰基、仲丁羰基、异丁羰基、叔丁羰基、正辛羰基、环丙羰基、环丁羰基、环戊羰基、及环己羰基。

[0068] 在本说明书中,除非另有说明,否则“烯基”可指具有一或多个双键的直链或支链的非环状或环状烃。此外,“C_{2-8}烯基”可指含有2至8个碳原子的烯基,并且其实例可包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、丙-2-烯-1-基[-(CH_2-CH=CH_2)]、2-丁烯基、异丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、1-环己烯基、环戊二烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,3-环庚二烯基、及1,3,5-环庚三烯基。

[0069] 在本说明书中,“烯羰基”可指-(C(=O)-烯基),其中烯基与如上所定义者相同。此外,“C_{2-8}烯羰基”可指含有C_{2-8}烯基的羰基,即,-(C(=O)-C_{2-8}烯基)。

[0070] 在本说明书中,“氰基”可指-(CN)。

[0071] 在本说明书中,除非另有说明,否则“炔基”可指具有一或多个三键的直链或支链的非环状或环状烃。此外,“C_{2-8}炔基”可指含有2至8个碳原子的炔基,并且其实例可包括但不限于乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、及己炔-2-基。

[0072] 在本说明书中,“芳烷基”可指-(烷基-芳基),其中烷基及芳基与如上所定义者相同。此外,“3-至8-元芳烷基”可指含有3至8个碳原子的芳烷基。

[0073] 在本说明书中,除非另有说明,否则“双环烷基”可指稠合、螺、或桥接的双环烃。

[0074] 在本说明书中,“二氮杂双环烷基”可指-(二氮杂-双环烷基),即,可表示为双环烷基,在环烷基中包括两个氮原子。二氮杂双环烷基的实例可包括但不限于二氮杂双环[3,2,1]庚烷、二氮杂双环[3,1,1]庚烷、及二氮杂双环[2,2,1]庚烷。

[0075] 在本说明书中,“氧杂氮杂双环烷基”可指-(氧杂氮杂-双环烷基),即,可表示为双环烷基,在环烷基中包括一个氧原子及一个氮原子。例如,氧杂氮杂双环烷基可包括氧杂氮杂双环[2,2,1]庚烷,但本公开不限于此。

[0076] 在本说明书中,“磺酸酯”可指烷基磺酸酯或芳基磺酸酯,并且该烷基磺酸酯可由-(OS(=O)$_2$-烷基)表示,并且该芳基磺酸酯可由(OS(=O)$_2$-芳基)表示。其中,烷基及芳基与如上所定义者相同。

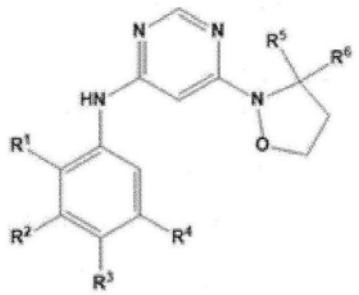
[0077] 在本说明书中,“水合物”可指含有通过非共价分子间力键结的化学计量或非化学计量的水的本公开的化合物或其盐。由式1表示的化合物的水合物可含有通过非共价分子间力键结的化学计量或非化学计量的水。该水合物可含有1当量或更多、优选地约1当量至约5当量的水。这样的水合物可通过使本公开的由式1表示的化合物、其异构体、或其药学上可接受的盐从水或含有水的溶剂中结晶来制备。

[0078] 在本说明书中,“溶剂合物”可指含有通过非共价分子间力键结的化学计量或非化学计量的溶剂的本公开的化合物或其盐。因此,合适的溶剂包括挥发性溶剂、无毒溶剂、及/或适合给予人的溶剂。

[0079] 在本说明书中,“异构体”可指具有相同化学式或分子式但结构上或空间上不同的本公开的化合物或其盐。这样的异构体包括结构异构体(诸如互变异构体)、具有不对称碳中心的R或S异构体、立体异构体(诸如几何异构体(反式或顺式))、及光学异构体(镜像异构体)。所有这些异构体及其混合物亦落入本公开的范围内。

[0080] 本公开的实施方案提供一种由下式1表示的化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐。

[0081] [式1]

[0082] 

[0083] 在一个实施方案中,式1中,R^1为氢、卤素、C_{1-8}烷基、或C_{1-8}烷氧基,其中R_1的C_{1-8}烷基及C_{1-8}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代,

[0084] R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^7及R^8与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基,且R^7及R^8的C_{1-8}烷基及3-至12-元杂环烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基,

[0085] R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基或3-至12-元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的C_{1-8}烷基、3-至12-元杂环烷基、及3-至12-元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R取代:羟基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、C_{1-8}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3-至12-元杂环烷基,取代基R进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;羰基;未经取代或经羟基或C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基;C_{2-8}烯基;C_{1-8}烷氧基;C_{1-8}烷氨基;C_{1-8}烷羰基;及未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3-至12-元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}烷羰基、C_{2-8}烯羰基、或未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3-至12-元杂环烷基,

[0086] R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}、R^{15}、及R^{16}各自独立地为氢、卤素、或未经取代或经C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基,

[0087] R^5为C_{1-8}烷基、3-至12-元芳基、3-至12-元杂芳基、或3-至12-元杂环烷基,其中R^5的C_{1-8}烷基、3-至12-元芳基、3-至12-元杂芳基、及3-至12-元杂环烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基J取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、3-至12-元芳基、3-至12-元杂芳基、3-至12-元杂环烷基、C_{2-8}烯基、C_{1-8}烷氧基、C_{2-8}炔基、及C_{1-8}烷氨基,其中取代基J进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{1-8}烷氨基,及

[0088] R^6为氢或C_{1-8}烷基。

[0089] 在另一实施方案中,由式1表示的化合物中,R^1为氢、卤素、C_{1-8}烷基、或C_{1-8}烷氧基,其中R^1的C_{1-8}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代,

[0090] R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8各自独立地为氢或C_{1-8}烷基,或者R^7及R^8与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基,R^7及R^8的C_{1-8}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷氧基及C_{1-8}烷氨基,且通过将R^7连接至R^8所形成的3-至12-元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-8}烷基及C_{1-8}烷氧基,

[0091] R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11}，其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为氢或C_{1-8}烷基，或者R^9及R^{10}与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基或3-至12-元杂芳基，R^9、R^{10}、及R^{11}的C_{1-8}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：C_{1-8}烷氧基及C_{1-8}烷氨基，且通过将R^9连接至R^{10}所形成的3-至12-元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^a取代：羟基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、C_{1-8}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3-至12-元杂环烷基，其中取代基R^a的C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、及C_{1-8}烷羰基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷氨基、及3-至12-元杂环烷基，取代基R^a的3-至12-元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素；羰基；未经取代或经羟基或C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基；C_{2-8}烯基；C_{1-8}烷氧基；C_{1-8}烷氨基；C_{1-8}烷羰基；及未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3-至12-元杂环烷基，该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{1-8}烷羰基、C_{2-8}烯羰基、或未经取代或经C_{1-8}烷基取代的3-至12-元杂环烷基，且通过将R^9连接至R^{10}所形成的3-至12-元杂芳基为未经取代或经C_{1-8}烷基取代，

[0092] R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$，其中R^{14}为氢或卤素，且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢或未经取代或经C_{1-8}烷氨基取代的C_{1-8}烷基，

[0093] R^5为经3-至12-元芳基或3-至12-元杂芳基取代的C_{1-8}烷基、3-至12-元芳基、或3-至12-元杂芳基，其中R^5的3-至12-元芳基及3-至12-元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、及C_{2-8}炔基，且R^5的经3-至12-元芳基或3-至12-元杂芳基取代的烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素、未经取代或经卤素取代的C_{1-8}烷基、及C_{1-8}烷氨基，及

[0094] R^6为氢或C_{1-8}烷基。

[0095] 在另一实施方案中，由式1表示的化合物中，R^1为氢、卤素、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基，其中R^1的C_{1-4}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代，

[0096] R^2为氢或-NR^7R^8，其中R^7及R^8与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至8-元杂环烷基，且通过将R^7连接至R^8所形成的3-至8-元杂环烷基为未经取代或经一或多个C_{1-4}烷基取代，

[0097] R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11}，其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为C_{1-6}烷基，或者R^9及R^{10}与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至10-元杂环烷基或3-至8-元杂芳基，R^9、R^{10}、及R^{11}的C_{1-6}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：C_{1-4}烷氨基及C_{1-4}烷氧基，通过将R^9及R^{10}连接所形成的3-至10-元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^b取代：羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}烷羰基、-$NR^{12}R^{13}$、及3-至10-元杂环烷基，取代基R^b的C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基，取代基R^b的3-至10-元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代：卤素；羰基；未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-6}烷基；C_{2-4}烯基；C_{1-4}烷氨基；C_{1-4}烷羰基；及未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3-至8-元杂环烷基，该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢、C_{2-4}烯羰基、或未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3-至8-元杂环烷基，且通过将R^9及R^{10}连接所形成的3-至8-元杂芳基为未经取代或经C_{1-4}烷基取代，

[0098] R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢或卤素,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,

[0099] R^5为经3-至8-元芳基或3-至8-元杂芳基取代的C_{1-4}烷基、3-至8-元芳基、或3-至8-元杂芳基,其中R^5的3-至8-元芳基及3-至8-元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{2-4}炔基,且R^5的经3-至8-元芳基或3-至8-元杂芳基取代的C_{1-4}烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基、及C_{1-4}烷氨基,及

[0100] R^6为氢或C_{1-4}烷基。

[0101] 在另一实施方案中,由式1表示的化合物中,R^1为氢、卤素、C_{1-4}烷基、或C_{1-4}烷氧基,其中R^1的C_{1-4}烷氧基各自独立地为未经取代或经一或多个卤素取代,

[0102] R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8与它们所连接的N原子连接在一起以形成具有一或二个N原子的3-至8-元杂环烷基,且通过将R^7及R^8连接所形成的3-至8-元杂环烷基为未经取代或经一或多个C_{1-4}烷基取代,

[0103] R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为C_{1-6}烷基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的N原子连接在一起以形成具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3-至10-元杂环烷基、或具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3-至8-元杂芳基,R^9、R^{10}、及R^{11}的C_{1-6}烷基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-4}烷氨基及C_{1-4}烷氧基,通过将R^9及R^{10}连接所形成的3-至8-元杂环烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^c取代:羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}烷羰基、-N$R^{12}R^{13}$、及具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3-至10-元杂环烷基,取代基R^c的C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{1-4}烷氨基,取代基R^c的3-至10-元杂环烷基进一步为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素;羰基;未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-6}烷基;C_{2-4}烯基;C_{1-4}烷氨基;C_{1-4}烷羰基;及未经取代或经C_{1-4}烷基取代且具有一或二个选自由N及O所组成的群组的杂原子的3-至8-元杂环烷基,该R^{12}及R^{13}各自独立地为氢;C_{2-4}烯羰基;或未经取代或经C_{1-4}烷基取代且具有一或二个N原子的3-至8-元杂环烷基,且通过将R^9及R^{10}连接所形成的3-至8-元杂芳基为未经取代或经C_{1-4}烷基取代,

[0104] R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢或卤素,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,

[0105] R^5为经3-至8-元芳基或3-至8-元杂芳基取代的C_{1-4}烷基、3-至8-元芳基、或3-至8-元杂芳基,其中R^5的3-至8-元芳基及3-至8-元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、及C_{2-4}炔基,且R^5的经3-至8-元芳基或3-至8-元杂芳基取代的C_{1-4}烷基为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、未经取代或经卤素取代的C_{1-4}烷基、及C_{1-4}烷氨基,及

[0106] R^6为氢或C_{1-4}烷基。

[0107] 在另一实施方案中,由式1表示的化合物中,R^1为氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙

氧基、或丙氧基,其中R^1的甲氧基、乙氧基、及丙氧基各自独立地为未经取代或经一或多个氟或氯取代,

[0108] R^2为氢或-NR^7R^8,其中R^7及R^8与它们所连接的N原子连接在一起以形成氮杂环丁烷(azetidine)、吡咯烷、哌嗪、哌啶或二氮杂环庚烷,其中通过将R^7及R^8连接所形成的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶或二氮杂环庚烷为未经取代或经一或多个甲基或乙基取代,

[0109] R^3为氢、-NR^9R^{10}、或-OR^{11},其中R^9、R^{10}、及R^{11}各自独立地为甲基、乙基、丙基、丁基、或戊基,或者R^9及R^{10}与它们所连接的N原子连接在一起以形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、二氮杂环庚烷、吗啉、二氮杂双环庚烷、氧杂氮杂双环庚烷、二氮杂双环辛烷、氧杂氮杂双环辛烷、咪唑、吡咯、六氢吡咯并吡咯、或四氢呋喃并吡咯,其中R^9、R^{10}、及R^{11}的甲基、乙基、丙基、丁基、或戊基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基、甲氧基、及乙氧基,通过将R^9及R^{10}连接所形成的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、二氮杂环庚烷、吗啉、二氮杂双环庚烷、氧杂氮杂双环庚烷、二氮杂双环辛烷、氧杂氮杂双环辛烷、六氢吡咯并吡咯、或四氢呋喃并吡咯各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基R^d取代:羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基、乙酰基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、二氮杂环庚烷、吗啉、氧杂环丁烷(oxetane)、二氮杂双环庚烷、氧杂氮杂双环庚烷、二氮杂双环辛烷、氧杂氮杂双环辛烷、氧杂氮杂螺庚烷、氮杂螺辛烷、六氢吡咯并吡嗪、及-$NR^{12}R^{13}$,取代基R^d的甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、或乙基丙基氨基进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、及甲基乙基氨基,取代基R^d的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、二氮杂环庚烷、吗啉、氧杂环丁烷、二氮杂双环庚烷、氧杂氮杂双环庚烷、二氮杂双环辛烷、氧杂氮杂双环辛烷、氧杂氮杂螺庚烷、氮杂螺辛烷、或六氢吡咯并吡嗪进一步各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:氟、氯、羰基、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、经二甲基氨基取代的甲基、经二乙基氨基取代的甲基、经二乙基氨基取代的乙基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基、乙酰基、未经取代或经甲基或乙基取代的氮杂环丁烷、未经取代或经甲基或乙基取代的吡咯烷、未经取代或经甲基或乙基取代的哌嗪、未经取代或经甲基或乙基取代的哌啶、未经取代或经甲基或乙基取代的二氮杂环庚烷、未经取代或经甲基或乙基取代的吗啉、及未经取代或经甲基或乙基取代的氧杂环丁烷,R^{12}各自独立地为氢或丙-2-烯-1-酮,R^{13}为未经取代或经甲基、乙基、或丙基取代的氮杂环丁烷;未经取代或经甲基、乙基、或丙基取代的吡咯烷;或未经取代或经甲基、乙基、或丙基取代的哌啶,且通过将R^9及R^{10}连接所形成的咪唑或吡咯为未经取代或经甲基或乙基取代,

[0110] R^4为-NH(C=O)R^{14}C=C$R^{15}R^{16}$,其中R^{14}为氢、氟、或氯,且R^{15}及R^{16}各自独立地为氢、经二甲基氨基或二乙基氨基取代的甲基、或经二甲基氨基或二乙基氨基取代的乙基,

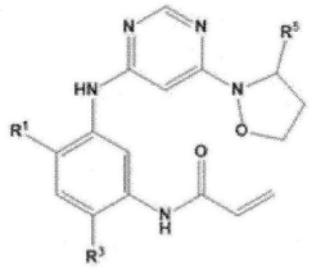
[0111] R^5为经苯基、萘基、吡啶、或吡咯取代的甲基;经苯基、萘基、吡啶、或吡咯取代的乙基;苯基;萘基;吡咯;或噻吩,其中R^5的苯基、萘基、吡咯、吡啶、或噻吩各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:氟;氯;氰基;未经取代或经氟或

氯取代的甲基;未经取代或经氟或氯取代的乙基;甲氧基;乙氧基、及乙炔基,且R^5的苯基、萘基、吡啶、或吡咯(其为甲基或乙基的取代基)各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:氟;氯;未经取代或经氟或氯取代的甲基;未经取代或经氟或氯取代的乙基;二甲基氨基;及二乙基氨基,及

[0112] R^6可为氢、甲基、或乙基。

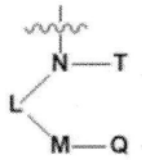
[0113] 另一实施方案可提供一种由下式2表示的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐,

[0114] [式2]

[0115] 

[0116] 其中,在式2中,R^1为氢或C_{1-4}烷氧基,R^3为-X-Y-Z,其中X及Y各自独立地为单键或含有至少一个N原子的3-至8-元杂环烷基,且Z为$-NR^{17}R^{18}$或由下式3表示,

[0117] [式3]

[0118] 

[0119] 当Z为$-NR^{17}R^{18}$时,X及Y中的至少一者为含有至少一个N原子的3-至8-元杂环烷基,其中R^{17}及R^{18}各自独立地为氢或未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基、或R^{17}及R^{18}与它们所连接的N原子连接在一起以形成3-至12-元杂环烷基,

[0120] 当Z为式3时,L为未经取代或经C_{1-4}烷基取代的C_{1-4}亚烷基,M为$-NR^{19}$或-O-,T及Q各自独立地为氢或未经取代或经C_{1-4}烷氨基取代的C_{1-4}烷基,T及Q彼此连接以形成未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3-至12-元杂环烷基,或T及Q彼此连接且进一步在环成员原子的二个或更多个不同原子之间连接以形成未经取代或经C_{1-4}烷基取代的3-至12-元桥接的或稠合的杂环烷基,且R^{19}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷羰基、C_{1-4}烷氨基、或3-至8-元杂环烷基,及

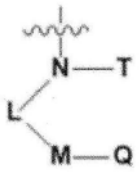
[0121] R^5为3-至8-元芳烷基、3-至8-元芳基、或3-至8-元杂芳基,其中R^5的3-至8-元芳烷基、3-至8-元芳基、及3-至8-元杂芳基各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:卤素、氰基、C_{1-4}烷基、及C_{1-4}烷氧基。

[0122] 在另一实施方案中,由式2表示的化合物中,R^1可为氢、甲氧基、或乙氧基。

[0123] 在另一实施方案中,由式2表示的化合物中,R^1及R^5与式2中如上所定义者相同,

[0124] R^3为-X-Y-Z,其中X及Y各自独立地为单键、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、或哌嗪,且Z为$-NR^{17}R^{18}$或由下式3表示,

[0125] [式3]

[0126] 

[0127] 当Z为-$NR^{17}R^{18}$时,X及Y中的至少一者为氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、或哌嗪,其中R^{17}及R^{18}各自独立地为甲基或乙基、或R^{17}及R^{18}与它们所连接的N原子连接在一起以形成氮杂螺辛烷,

[0128] 当Z为式3时,L为未经取代或经甲基或乙基取代的亚甲基、亚乙基、亚丙基、或亚丁基,

[0129] M为-NR^{19}或-O-,且T及Q各自独立地为未经取代或经二甲基氨基取代的甲基或乙基;或M为-NR^{19},且T及Q彼此连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的哌嗪;或M为-NR^{19},且T及Q彼此连接且进一步在环成员原子的二个或更多个不同原子之间连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的6-至8-元二氮杂双环烷基;或M为-O-,且T及Q彼此连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的吗啉;或M为-O-,且T及Q彼此连接且进一步在环成员原子的二个或更多个不同原子之间连接以形成未经取代或经甲基或乙基取代的6-至8-元氧氮杂双环烷基,及

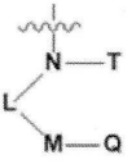
[0130] R^{19}可为甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、丙-2-烯-1-基、乙酰基、二甲基氨基、或氧杂环丁烷。

[0131] 在另一实施方案中,由式2表示的化合物中,R^5为苯基、苄基、吡啶、或噻吩,且其中苯基、苄基、吡啶、或噻吩可各自独立地为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:氟、氯、氰基、或未经取代或经一或多个氟取代的甲基、及甲氧基。

[0132] 在另一实施方案中,由下式2表示的化合物中,R^5与式2中如上所定义者相同,

[0133] R^1为氢或甲氧基,R^3为-X-Y-Z,其中X及Y各自独立地为单键、吡咯烷、或哌啶,且Z为二甲基氨基、氮杂螺辛烷、或由下式3表示,

[0134] [式3]

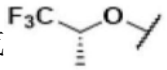
[0135] 

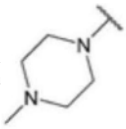
[0136] 当Z为二甲基氨基或氮杂螺辛烷时,X及Y中的至少一者为吡咯烷或哌啶,

[0137] 当Z为式3且X及Y为单键时,式3为哌嗪、吗啉、甲基乙基氨基、六氢吡咯并吡咯、或四氢呋喃并吡咯,它们为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、及二甲基氨基,及

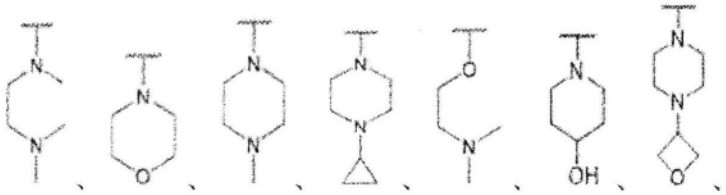
[0138] 当Z为式3且X及Y中的至少一者为吡咯烷或哌啶时,式3可为哌嗪、吗啉、二氮杂双环庚烷、氧杂氮杂双环庚烷、六氢吡咯并吡咯、或四氢呋喃并吡咯,它们为未经取代或经一或多个选自由下列所组成的群组的取代基取代:甲基、乙基、丙基、氧杂环丁烷、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、乙酰基、及二甲基氨基。

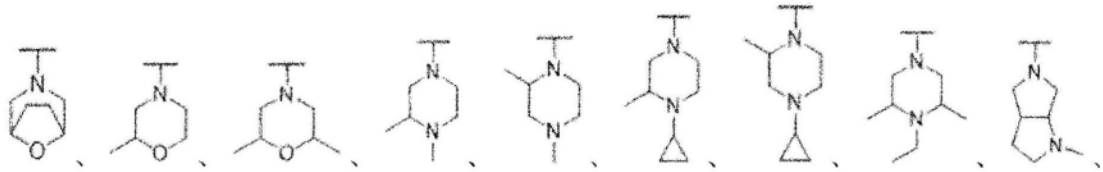
[0139] 在另一实施方案中,由式1表示的化合物中,R^1可为氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、

乙氧基、丙氧基、或。

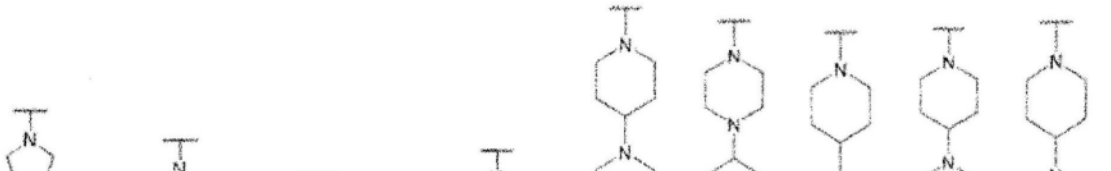
[0140] R^2可为氢或。

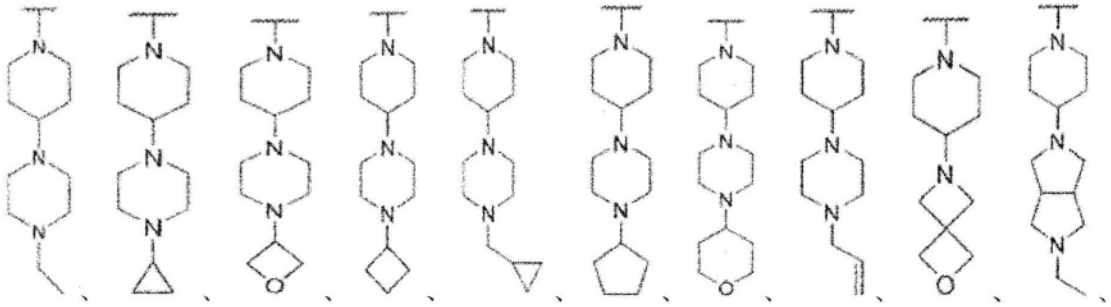
[0141] R^3可为氢、

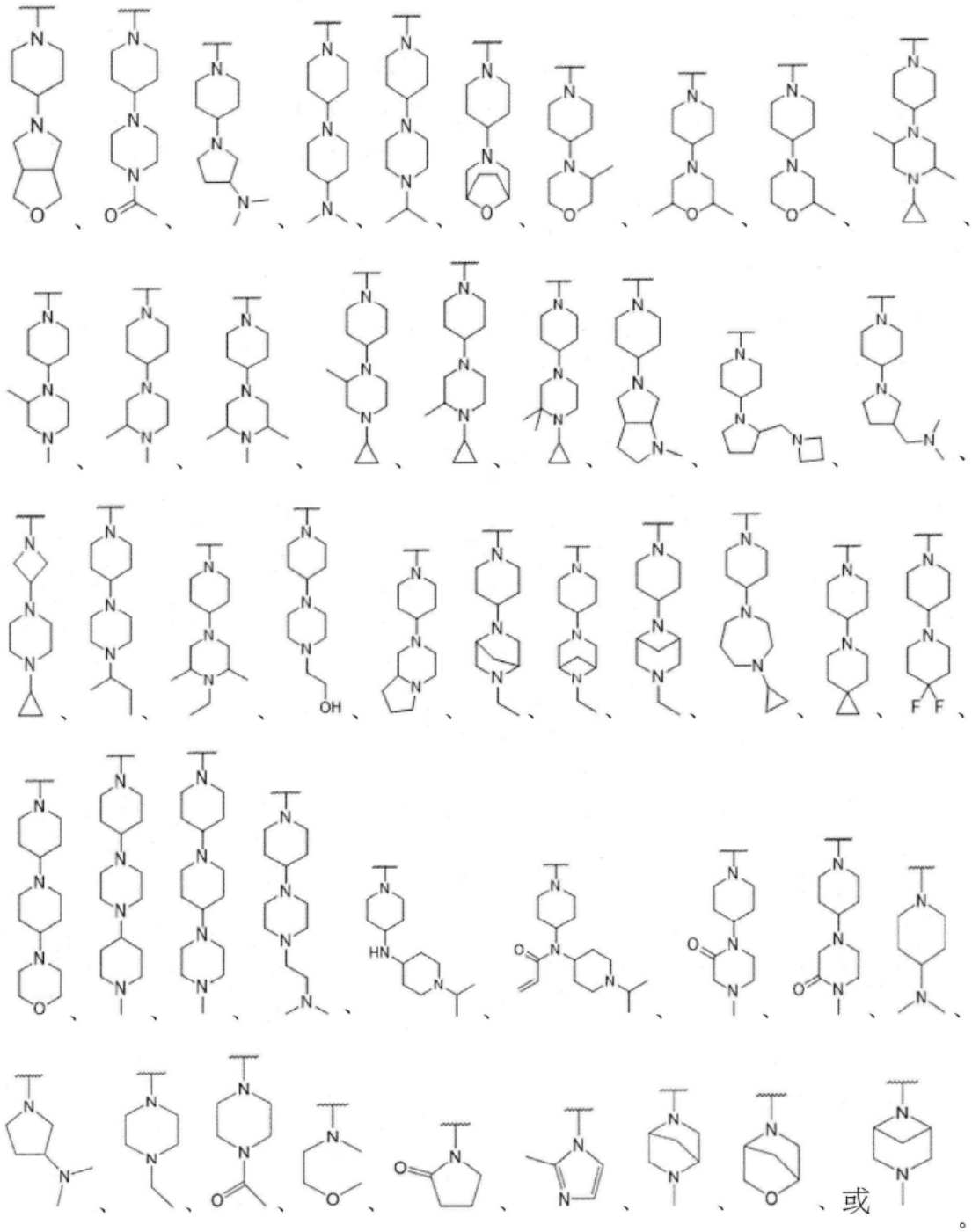


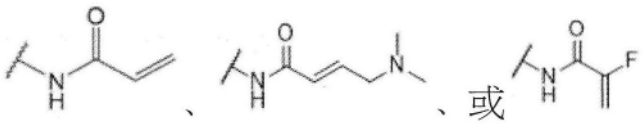


[0142]

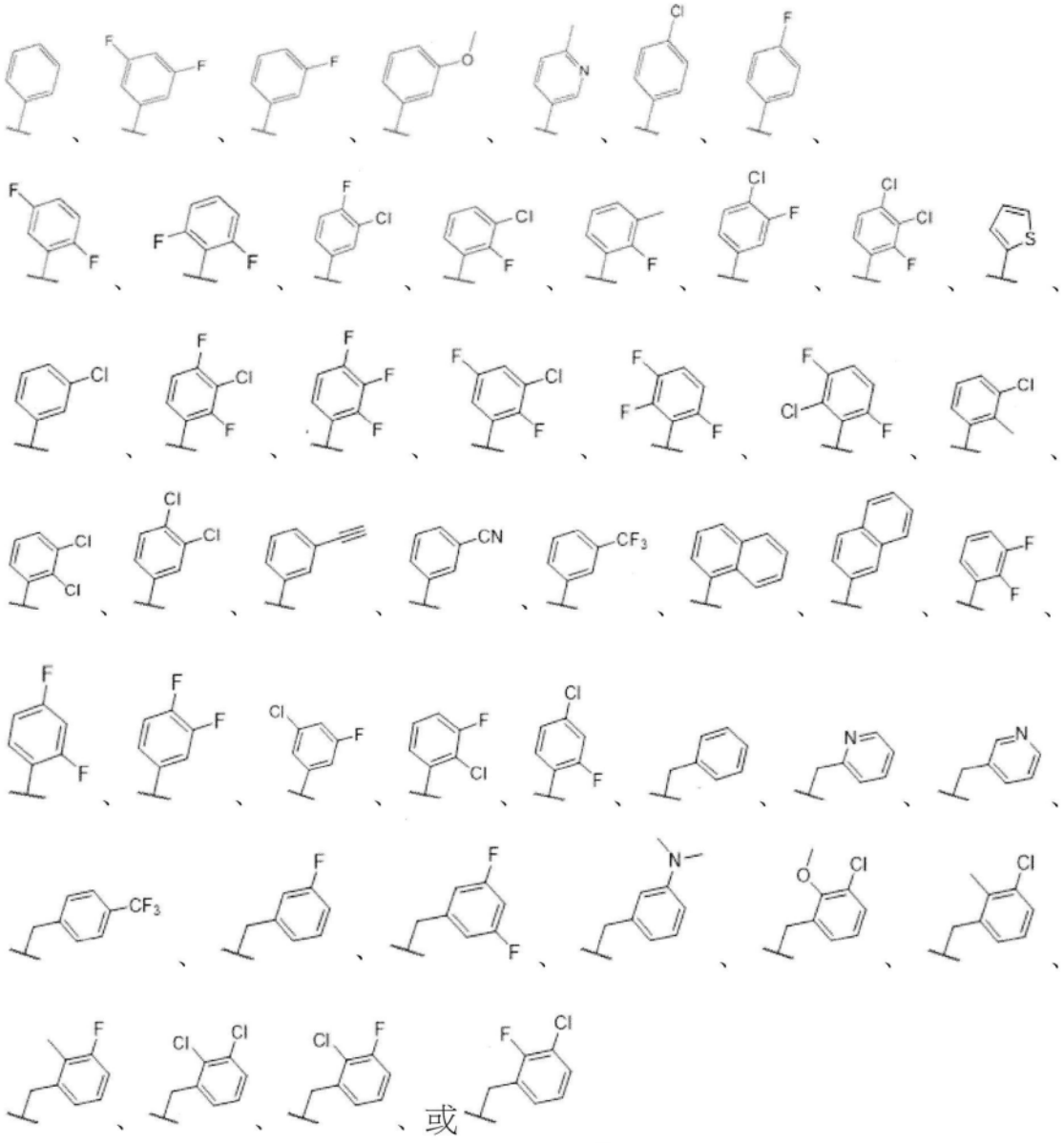




[0143] 

[0144] R^4可为

[0145] R^5可为

[0146] 

[0147] 在其他实施方案中,由式1表示的化合物可为选自如下表1中所列示的实施例1至1059的化合物中的任一化合物。

[0148] 本公开的由式1表示的化合物可以其药学上可接受的盐的形式使用。特别地,药学上可接受的盐可为由游离酸所形成的酸加成盐。就此而言,酸加成盐可从下列者获得:无机酸(诸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚硝酸、及亚磷酸);非毒性有机酸(诸如脂族单羧酸盐及二羧酸盐、经苯基取代的链烷酸盐、羟基烷酸盐、及烷二酸盐、芳族酸、以及脂族和芳族磺酸);或有机酸(诸如三氟乙酸、乙酸盐、苯甲酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、葡萄糖酸、甲磺酸、4-甲苯磺酸、酒石酸、及富马酸)。这些药学上可接受的盐的非限制性实施例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐,磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氢氯酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、氢氟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己烷-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、

邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、及扁桃酸盐。酸加成盐可使用一般方法来制备，例如，通过将式1的衍生物溶解在有机溶剂(诸如甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、或乙腈)中，使通过向其中添加有机酸或无机酸所产生的沉淀物过滤并干燥，或者可通过在减压下蒸馏溶剂及过量的酸，接着干燥并在有机溶剂中结晶来制备。此外，药学上可接受的盐可为使用碱所获得的盐或金属盐。作为金属盐的实施例，可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，过滤不溶性化合物盐，蒸发并干燥滤液，得到碱金属或碱土金属盐。作为碱金属盐，钠、钾、或钙盐可为药学上可接受的。此外，可通过使碱金属或碱土金属盐与合适的银盐(例如，硝酸银)反应来获得与其对应的盐。

[0149] 此外，本公开不仅可提供由式1表示的化合物及其药学上可接受的盐，还可提供其立体异构体，特别是其对映异构体，并且可提供可由其制备的水合物及/或溶剂合物。

[0150] 本公开的另一实施方案可提供一种制备式1的化合物的方法。

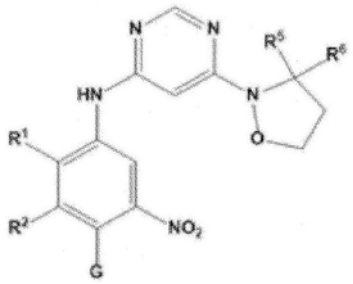
[0151] 该式1的化合物的制备方法可包括：

[0152] 从式4的化合物制备式5的化合物；

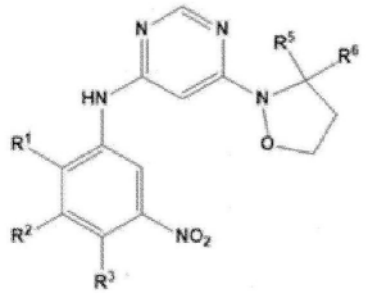
[0153] 从该式5的化合物制备式6的化合物；及

[0154] 从该式6的化合物制备该式1的化合物。

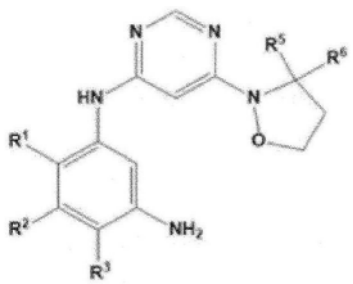
[0155] [式4]

[0156] 

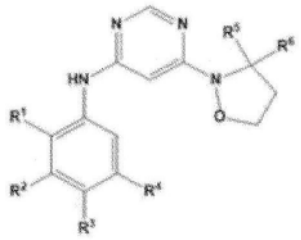
[0157] [式5]

[0158] 

[0159] [式6]

[0160] 

[0161] [式1]

[0162] 

[0163] 在式4中,G为离去基团,且R^1至R^6可各自与本说明书中所定义者相同。离去基团可为诸如卤素、磺酸酯、或烷氧基的官能团,并且不受限制,只要是能够从该式4的化合物解离以制备该式5的化合物的官能团即可。

[0164] 从该式4的化合物制备该式5的化合物可通过使该式4的化合物与R^3-H反应来进行。该反应可在诸如二甲亚砜(DMSO)的溶剂中进行。反应温度的范围可在约40℃至约100℃,反应时间的范围可在约90分钟至约150分钟,并且条件可不受限制,只要是能够使反应平稳进行的条件即可。

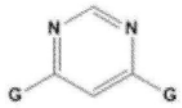
[0165] 同时,从该式4的化合物制备该式5的化合物可通过在与杂环烷基(诸如哌啶酮)反应后使该式4的化合物与R^3-H反应来进行。

[0166] 从该式5的化合物制备该式6的化合物可通过还原存在于R^1的对位、R^2的间位、及R^3的邻位的硝基来进行。特别地,该过程可为仅还原硝基而不还原其他官能团或化合物的过程。可毫无限制地使用用于还原硝基的任何还原剂,例如可使用$SnCl_2$。

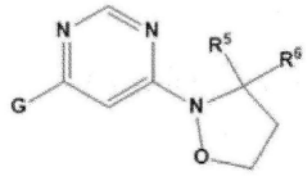
[0167] 从该式6的化合物制备该式1的化合物可通过使该式6的化合物与丙烯酸或丙烯酸卤化物反应来进行。

[0168] 此外,制备该式4的化合物可包括:从式7的化合物制备式8的化合物;并从该式8的化合物制备该式4的化合物。

[0169] [式7]

[0170] 

[0171] [式8]

[0172] 

[0173] 在式7或8中,G各自独立地为离去基团,且R^5及R^6可各自与本说明书中所定义者相同。该离去基团可为诸如卤素、磺酸酯、或烷氧基的官能团,并且不受限制,只要是能够从该式7的化合物制备该式8的化合物且从该式8的化合物制备该式4的化合物的官能团即可。

[0174] 从该式7的化合物制备该式8的化合物可在诸如二甲亚砜(DMSO)的溶剂中进行。反应温度的范围可在约60℃至约120℃,反应时间的范围可在约30分钟至约90分钟,并且条件可不受限制,只要是能够使反应平稳进行的条件即可。

[0175] 在从该式8的化合物制备该式4的化合物中,反应温度的范围可在约80℃至约120

℃,反应时间的范围可在约45分钟至约90分钟,并且条件可不受限制,只要是能够使反应平稳进行的条件即可。

[0176] 本公开的另一实施方案可提供一种用于预防或治疗癌症的药物组合物,其包括作为活性成分的式1的化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐。

[0177] 式1的化合物可展现出对表皮生长因子受体(EGFR)突变及ERBB2和ERBB4的抑制活性。换言之,式1的化合物可抑制EGFR突变、或一或多种选自ERBB2及ERBB4的野生型或突变型激酶。

[0178] 该EGFR突变可为选自由下列所组成的群组的一或多种:EGFR Del19/T790M、EGFR L858R/T790M、EGFR L858R、EGFR Exon20 ins NPH、EGFR Exon20 ins SVD、EGFR Exon20 ins FQEA、EGFR Exon20 ins H、及EGFR Exon20 ins ASV。

[0179] 该ERBB2突变可为Her2 Exon20 ins YVMA。

[0180] 癌症的类型不受限制,且癌症可为例如选自由下列所组成的群组的一或多种:假粘液瘤、肝内胆管癌、肝母细胞瘤、肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、骨髓增生异常综合征、胶质母细胞瘤、口腔癌、唇癌、蕈样霉菌病、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、基底细胞癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌、男性乳腺癌、脑癌、脑下垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胆道癌、结直肠癌、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、法特壶腹癌、膀胱癌、腹膜癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、鼻和副鼻窦癌、非小细胞肺癌、舌癌、星状细胞瘤、小细胞肺癌、儿童脑癌、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、肾脏癌、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、原发部位不明癌、胃淋巴瘤、胃癌、胃类癌瘤、胃肠道间质瘤、威尔姆斯癌、乳腺癌、肉瘤、阴茎癌、咽癌、妊娠滋养细胞疾病、子宫颈癌、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、直肠类癌瘤、阴道癌、脊髓癌、听神经瘤、胰腺癌、唾液腺癌、卡波西式肉瘤、佩吉特氏病、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、及胸腺癌。

[0181] 根据本公开的用于预防或治疗癌症的药物组合物可用于临床给药,并且可制备成以各种口服及肠胃外制剂给予。

[0182] 本公开的药物组合物可包括药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可包括稀释剂或赋形剂,诸如填充剂、增量剂、黏合剂、润湿剂、崩散剂、及表面活性剂,并且本公开的组合物可与其组合调配。

[0183] 用于口服给予的固体制剂的实施例包括片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、及类似者,并且这些固体制剂可通过将一或多种化合物与一或多种赋形剂(例如,淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖、或明胶)混合来调配。除了简单的赋形剂外,还可使用润滑剂(诸如硬脂酸镁及滑石粉)进行调配。

[0184] 用于口服给予的液体制剂的实施例包括悬浮剂、内服用液体、乳剂、糖浆、及类似者,并且这些液体制剂除了简单的常用稀释剂(诸如水及液体石蜡)的外,还可包括各种赋形剂,例如,润湿剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、及类似者。

[0185] 肠胃外给予的制剂包括无菌水溶液、非水性溶剂、悬浮剂、乳剂、及类似者。非水溶剂及悬浮剂的非限制性实施例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(诸如橄榄油)、及可注射酯类

(诸如油酸乙酯)。

[0186] 此外,肠胃外给予可经由皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射、或胸腔内注射来进行。就此而言,为了调配肠胃外给予的制剂,可通过将由式1表示的化合物或其药学上可接受的盐与稳定剂或缓冲剂在水中混合以制备溶液或悬浮剂,接着制备成安瓿或小瓶单位剂型。组合物可经灭菌及/或包括佐剂(诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、或乳化促进剂)、用于控制渗透压的盐、及/或缓冲剂,以及其他治疗有效的材料,并且可使用一般方法(诸如混合、制粒、或包衣)来调配。在下文中,将参考下列实施例及实验例详细描述本公开。

[0187] 然而,提供这些实施例及实验例仅用于说明性目的,并不旨在限制本公开的范围。

[0188] <分析及纯化条件>

[0189] 在下列HPLC条件下纯化在本公开的实施例中合成的化合物或进行结构分析。

[0190] 1.分析型HPLC条件

[0191] 分析型HPLC条件(ACQUITY UPLC H-Class核心系统)

[0192] 使用由Waters制造的UPLC系统(ACQUITY UPLC PDA检测器),其配备有由Waters制造的质量QDA检测器。所使用的管柱系可从Waters获得的ACQUITY UPLC® BEH C18(1.7μm,2.1x50mm),并且管柱温度为30℃。

[0193] 使用含有0.1%甲酸的水作为流动相A,并使用含有0.1%甲酸的乙腈作为流动相B。

[0194] 梯度条件(10-100%B达3分钟,流速=0.6ml/min)

[0195] 制备型液相色谱质谱法(Prep-LCMS)用于纯化

[0196] 使用由Waters制造的自动纯化HPLC系统(2767样本管理器,2545二元梯度模组,2998光电二极体阵列检测器),其配备有由Waters制造的质量QDA检测器。所使用的管柱为可从Waters获得的SunFire® Prep C18 OBDTM(5μm,19x50mm),并且管柱温度为室温。

[0197] 使用含有0.035%三氟乙酸的水作为流动相A,并使用含有0.035%三氟乙酸的甲醇作为流动相B。

[0198] 梯度条件(15-100%B达10分钟,流速=25ml/min)

[0199] 制备型液相色谱UV光谱法(Prep-150 LC系统)用于纯化

[0200] 使用由Waters制造的Prep 150LC系统(2545四元梯度模组,2998光电二极体阵列检测器,级分收集器Ⅲ)。所使用的管柱为可从Waters获得的XTERRA® Prep RP18 OBDTM(10μm,30x300mm),并且管柱温度为室温。

[0201] 梯度条件(3-100%B达120分钟,流速=40ml/min)

[0202] 2.NMR分析

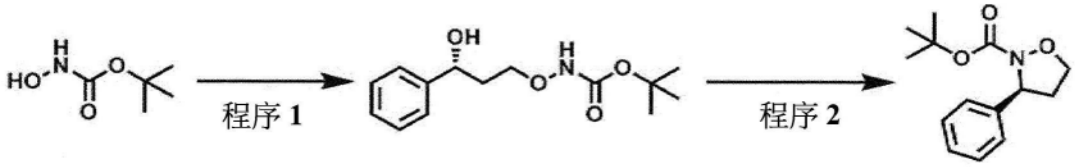
[0203] 使用由Bruker制造的AVANCE III 400或AVANCE III 400HD进行NMR分析,且数据以百万分点(ppm)(δ)表示。

[0204] 使用可商购获得的试剂而无需进一步纯化。在本公开中,室温是指5℃至40℃的温度,例如10℃至30℃,例如20℃至27℃,并且不严格限制于上述范围内。为了在减压下浓缩或通过蒸馏移除溶剂,使用旋转蒸发仪。

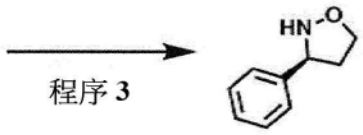
[0205] <制备例>

[0206] 1.制备异噁唑烷衍生物

[0207] <制备例1>制备(S)-3-苯基异噁唑烷



[0208]



[0209] 程序1:制备(R)-(3-羟基-3-苯基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯

[0210] 将羟基氨基甲酸叔丁酯(7.8g,58.6mmol)溶解于二甲基甲酰胺(140ml)中,然后在0℃下向其中添加氢化钠(2.58g,64.5mmol),并使反应进行30分钟。然后,在0℃下缓慢逐滴添加溶解于二甲基甲酰胺(10ml)中的(R)-3-氯-1-苯基丙-1-醇(5g,29.3mmol)达10分钟,接着在室温下搅拌72小时。将氯化铵水溶液添加至反应混合物中以终止反应,接着用乙酸乙酯及盐水萃取,从而合并有机层。将有机层以硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并通过中压液相色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,从而获得目标化合物(R)-(3-羟基-3-苯基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(2.8g,68%)。

[0211] MS(m/z):150.17[M+1]+,UPLC保留时间(min):1.51

[0212] 程序2:制备(S)-3-苯基异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0213] 将制备例1的程序1中所获得的化合物(R)-(3-羟基-3-苯基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(2.55g,9.54mmol)及三乙胺(3.13ml,22.44mmol)溶解于二氯甲烷(250ml)中,然后冷却至0℃。接着,逐滴添加甲磺酰氯(1ml,13mmol),并使反应在0℃下进行2小时。将反应混合物用盐水及二氯甲烷萃取,从而合并有机层。将有机层以硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩,从而获得目标化合物3-苯基异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯,然后将其用于后续反应中而无需纯化。

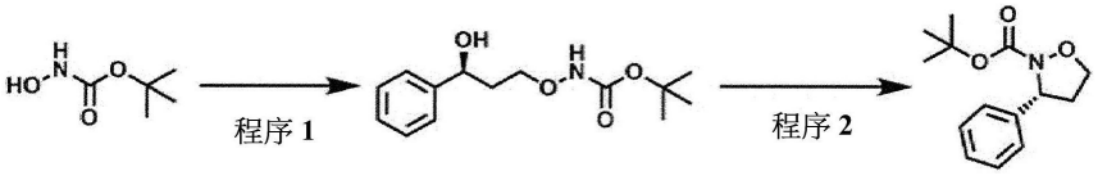
[0214] MS(m/z):194.13[M+1]+,UPLC保留时间(min):1.69

[0215] 程序3:制备(S)-3-苯基异噁唑烷

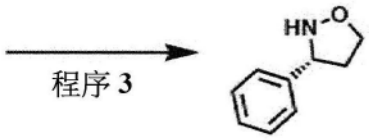
[0216] 将制备例1的程序2中所获得的化合物3-苯基异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(2.3g)溶解于二氯甲烷(90ml)中,然后向其中添加三氟乙酸(14ml),并使反应在室温下进行1小时。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液中和,然后合并有机层。将有机层以硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并通过中压液相色谱法(四氢呋喃/正己烷)纯化,从而获得目标化合物3-苯基异噁唑烷(1.3g,94%)。

[0217] MS(m/z):150.08[M+1]+,UPLC保留时间(min):0.72

[0218] <制备例2>制备(R)-3-苯基异噁唑烷



[0219]

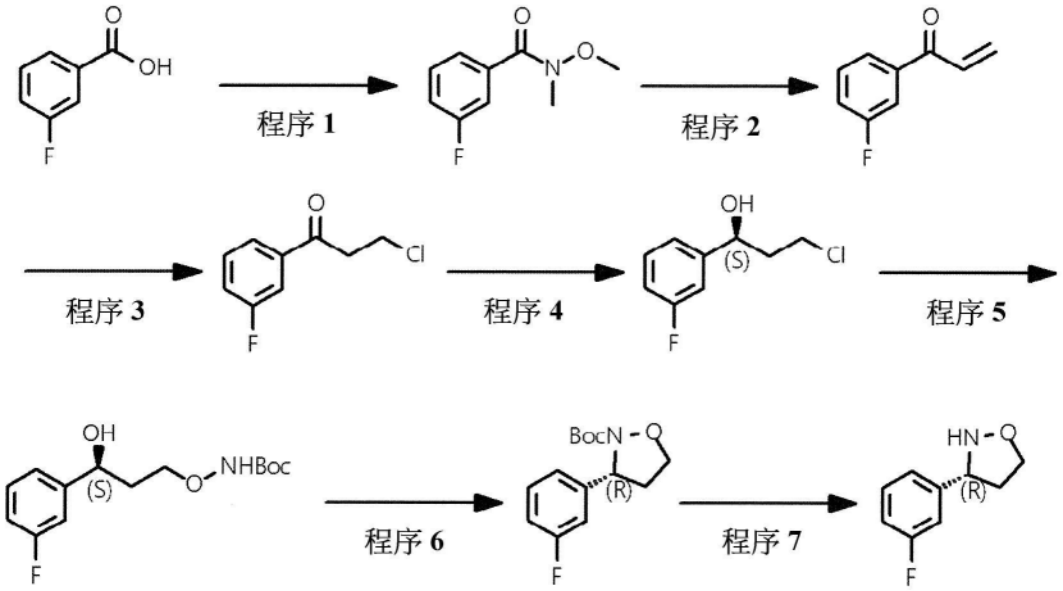


[0220] 以与制备例1相同的方式进行制备例2,并将下表1所示实施例的化合物用于合成。

[0221] MS(m/z):150.08[M+1]+,UPLC保留时间(min):0.72

[0222] <制备例3>制备(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷

[0223]



[0224] 程序1:制备3-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0225] 将3-氟苯甲酸(90g,642.35mmol,1eq)溶解于吡啶(150mL)中,然后向其中添加N-甲氧基甲胺(75.19g,770.81mmol,1.2eq,HCl)。然后,在15℃下添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI;147.77g,770.81mmol,1.2eq)。将反应混合物在50℃下搅拌30分钟。作为TLC分析的结果(PE:EA=3:1),所有起始材料均消失并检测到新的低极性的点。通过在减压下浓缩移除吡啶溶剂,并使用二氯甲烷(DCM;500mL)、盐酸(500mL,2N)、及盐水(200mL)萃取有机层。将有机层以硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩,从而获得黄色油状目标化合物3-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(110g,600.50mmol,产率93.49%)。

[0226] ^{1}H NMR(400Mhz,氯仿-d)δppm 7.47-7.40(m,1H),7.39-7.38(m,2H),7.14-7.13(m,1H),3.54(s,3H),3.45(s,3H)。

[0227] 程序2:制备1-(3-氟苯基)丙-2-烯-1-酮

[0228] 将制备例3的程序1中所获得的3-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(110g,600.50mmol,1eq)溶解于四氢呋喃(THF;1L)中,并在0℃下逐滴添加溴化(乙烯基)镁(1M,630.53mL,1.05eq)。接着,将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。作为TLC分析的结果(PE:EA=

4:1),所有起始材料均消失并检测到新的低极性的点。添加盐酸(4N,500mL)以终止反应,然后使用甲基叔丁基醚(MTBE;2000mL)及盐水(500mL)萃取有机层。将有机层以硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。使用层析法(石油醚/乙酸乙酯=30/1)纯化浓缩的化合物,从而获得黄色油状目标化合物1-(3-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(80g,532.80mmol,产率88.73%)。

[0229] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 7.65(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)。

[0230] 程序3:制备3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-酮

[0231] 将制备例3的程序2中所获得的1-(3-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(71g,472.86mmol,1.0eq)溶解于二氯甲烷(DCM;71mL)中,然后在0℃下添加HCl/二噁烷(4M,295.54mL,2.5eq)。接着,将反应混合物在15℃下搅拌1.5小时。作为TLC分析的结果(PE:EA=10:1),所有起始材料均消失并检测到目标化合物。将反应混合物在减压下浓缩,添加二氯甲烷(DCM;450mL)及水(200mL*5)以萃取有机层,将有机层以硫酸钠干燥并在减压下浓缩,从而获得黄色固体目标化合物3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-酮(73g,391.19mmol,产率82.73%)。

[0232] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.78-7.72(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)。

[0233] 程序4:制备(S)-3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-醇

[0234] 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)溶解于四氢呋喃(THF;1.2L)中,然后在0℃在氮气氛下逐滴添加硼烷四氢呋喃(BH_3·THF;1M,186.48mL,0.6eq)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。接着,将稀释于四氢呋喃的制备例3的程序3中所获得的3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-酮(60g,309.02mmol,1eq)在0℃下逐滴添加至反应混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。作为TLC分析的结果(PE:EA=5:1),所有起始材料均消失并检测到目标化合物的点。在0℃下添加甲醇(100mL)以终止反应,然后在减压下移除溶剂。使用二氯甲烷(DCM;100mL*3)及氯化铵(NH_4Cl)溶液(300mL)从浓缩的化合物中萃取有机层。将有机层以硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。使用硅胶色谱法(PE:EA=50:1至5:1)纯化浓缩的化合物,从而获得无色油状(S)-3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-醇(140g,664.2mmol,产率71.65%,纯度89.49%,65.5%ee)。

[0235] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 7.33(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)。

[0236] 程序5:制备(S)-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯

[0237] 将羟基氨基甲酸叔丁酯(50.4g,378.52mmol,1.05eq)溶解于二甲基甲酰胺(DMF;500mL),然后在0℃下在氮气氛下添加氢化钠(NaH;15.86g,396.55mmol,纯度60%,1.1eq)。将反应混合物在10℃下搅拌1小时,并将稀释于二甲基甲酰胺(DMF;180mL)的制备例3的程序4中所获得的(1R)-3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-醇在0℃下逐滴添加,接着在10℃下搅拌16小时。作为TLC分析的结果(PE:EA=2:1),所有起始材料均消失并检测到目标化合物。添加氯化铵水溶液(3L)以终止反应,然后使用乙酸乙酯(2,000mL)及盐水(2,000mL)萃取有机层。将有机层以硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩,从而获得浅黄色固体(S)-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(176g,616.87mmol,产率85.56%)。

[0238] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 7.67-7.64(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))。

[0239] 程序6:制备(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯

[0240] 将制备例3的程序5中所获得的(S)-(3-(3-氟苯基)-3-羟丙氧基)氨基甲酸叔丁酯(88g,308.44mmol,1eq)和Et_3N(93.63g,925.31mmol,128.79mL,3eq)溶解于二氯甲烷(DCM;1L)中,然后在0℃下缓慢添加甲磺酸酐(80.59g,462.65mmol,1.5eq)。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。作为TLC分析的结果(PE:EA=3:1),所有起始材料均消失并检测到新的点。添加水(2,000mL)以终止反应,然后使用二氯甲烷(DCM;200mL*3)萃取有机层。将有机层以硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。通过色谱法(PE:EA=50:1至5:1)纯化浓缩的化合物,以萃取88g具有82.5%ee值的目标化合物。通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10μm);流动相:[Neu-MeOH];B%:15%-15%,3.4min;380min)纯化目标化合物,从而获得白色固体(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(51g,189.66mmol,产率30.74%,纯度99.4%)。

[0241] 在下列SFC条件下分析在程序6中所获得的(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯的光学异构体的纯度。

[0242] 仪器:CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[0243] 管柱:Amycoat 50×4.6mm I.D.,3μm

[0244] 流动相:A相为CO_2,B相为甲醇(0.05%DEA);

[0245] 梯度洗脱:MeOH(0.05%DEA)于CO_2中,5%至40%;

[0246] 流速:3mL/min;检测器:PDA;

[0247] 管柱温度:35℃;背压:100巴

[0248] 当在程序6中所获得的(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯的光学异构体的纯度低时,在下列SFC条件下进行纯化,从而获得黄色液体光学异构体。

[0249] (管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5μm);

[0250] 流动相:[0.1%NH3H2O MEOH];B%:15%-15%,3.8min;600min)

[0251] 程序7:制备(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷

[0252] 将(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-甲酸叔丁酯(50g,185.94mmol,1eq)溶解于乙酸乙酯(EA;200mL)中,然后在0℃下添加HCl/EtOAc(4M,300mL,6.45eq)。接着,将反应混合物在10℃下搅拌1小时。LCMS分析的结果显示,所有起始材料均消失,并在减压下进行浓缩后获得白色固体(R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷(32g,150.26mmol,产率80.81%,纯度95.62%,100%ee HCl)。

[0253] MS:m/z 168.2[M+H]+

[0254] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.53-7.43(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)。

[0255] 使用下列条件纯化或分析程序7中化合物的光学异构体。

[0256] 仪器:CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[0257] 管柱:Chiralpak AY-3 50×4.6mm I.D.,3μm;

[0258] 流动相:A相为CO_2,B相为IPA(0.05%DEA);

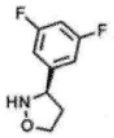
[0259] 梯度洗脱:B于A中,5%至40%;

[0260] 流速:3mL/min;检测器:PDA;

[0261] 管柱温度:35℃;背压:100巴

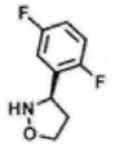
[0262] 以与制备例1至3相同的方式制备制备例4至52的化合物,并且使用制备例1至52的化合物制备本公开的实施例的化合物。

[0263] <制备例4>制备(R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷

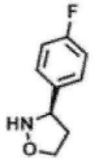
[0264] 

[0265] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.36-7.27(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)。

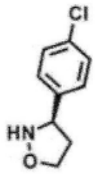
[0266] <制备例5>制备(R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷

[0267] 

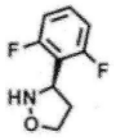
[0268] <制备例6>制备(R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷

[0269] 

[0270] <制备例7>制备(R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷

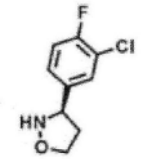
[0271] 

[0272] <制备例8>制备(R)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷

[0273] 

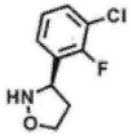
[0274] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.61(tt,1H,J=6.4,8.4Hz),7.1-7.2(m,2H),5.49(t,1H,J=8.4Hz),4.68(dt,1H,J=4.0,8.0Hz),4.4-4.5(m,1H),3.0-3.1(m,1H),2.87(qd,1H,J=8.4,12.4Hz)。

[0275] <制备例9>制备(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷

[0276] 

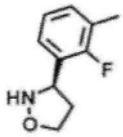
[0277] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝7.82-7.89(dd,J＝2,7.2,1H),7.56-7.51(s,J＝15.6,2H),5.0-4.96(m,1H),4.46-4.4(m,1H),4.24-4.20(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.54-2.52(m,1H)。

[0278] <制备例10>制备(R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷

[0279] 

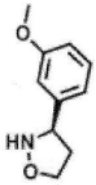
[0280] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝7.49-7.42(m,2H),7.20-7.16(m,1H),6.56(s,1H),4.66-4.65(m,1H),3.96-3.91(m,1H),3.67-3.65(m,1H),2.66-2.61(m,1H),2.08-2.01(m,1H)。

[0281] <制备例11>制备(R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷

[0282] 

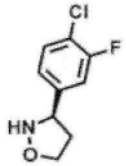
[0283] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.6(s,1H),7.46(t,1H,J＝7.2Hz),7.3-7.1(m,1H),7.1-7.0(m,1H),5.25(t,1H,J＝8.0Hz),4.6-4.4(m,1H),4.38(q,1H,J＝7.6Hz),3.0-2.8(m,1H),2.7-2.5(m,1H),2.26(s,3H)。

[0284] <制备例12>制备(R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷

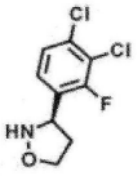
[0285] 

[0286] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)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)。

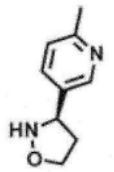
[0287] <制备例13>制备(R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷

[0288] 

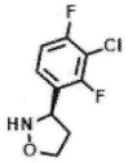
[0289] <制备例14>制备(R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷

[0290] 

[0291] <制备例15>制备(R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷

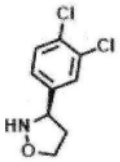
[0292] 

[0293] <制备例16>制备(R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷

[0294] 

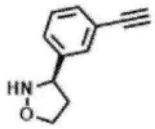
[0295] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ=7.51(dt,J=6.8,8.4Hz,1H),7.28(dt,J=2.0,8.8Hz,1H),6.60(br s,1H),4.64(br s,1H),3.94(dt,J=5.2,8.0Hz,1H),3.76-3.57(m,1H),2.68-2.61(m,1H),2.10-2.01(m,1H);

[0296] <制备例17>制备(R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷

[0297] 

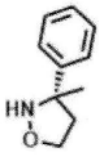
[0298] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.53(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),4.99-4.95(m,1H),4.43-4.38(m,1H),4.21-4.17(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.52-2.48(m,1H)。

[0299] <制备例18>制备(R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷

[0300] 

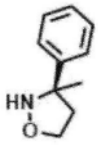
[0301] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=7.49(s,1H),7.43-7.37(m,1H),7.36-7.29(m,2H),6.41(s,1H),4.38(s,1H),4.15(s,1H),3.90(m,1H),3.71(s,1H),2.65-2.53(m,1H),2.11-2.00(m,1H)。

[0302] <制备例19>制备(S)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷

[0303] 

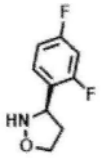
[0304] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.86(br s,1H),7.55-7.45(m,2H),7.44-7.37(m,2H),7.35-7.28(m,1H),3.79-3.63(m,1H),3.44-3.32(m,1H),2.75-2.56(m,2H),1.64(s,3H)。

[0305] <制备例20>制备(R)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷

[0306] 

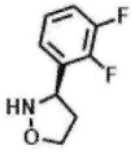
[0307] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.88(br s,1H),7.56-7.46(m,2H),7.44-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),3.74-3.62(m,1H),3.46-3.28(m,1H),2.72-2.54(m,2H),1.64(s,3H)。

[0308] <制备例21>制备(R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷

[0309] 

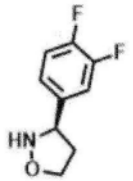
[0310] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.52～7.47(m,1H),6.87-6.75(m,2H),5.30(s,1H),4.71-4.68(m,1H),4.09-4.04(m,1H),3.91-3.85(m,1H),2.73-2.64(3,1H),2.24-2.20(m,1H)。

[0311] <制备例22>制备(R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷

[0312] 

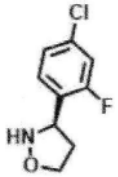
[0313] ^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz)δ7.27-7.29(m,1H),7.02-7.06(m,2H),5.44(br s,1H),4.75(dd,J1＝4.4Hz,J2＝8.4Hz,1H),4.08(dt,J1＝5.2Hz,J2＝8.0Hz,1H),3.86(q,J＝8.0Hz,1H),2.66-2.76(m,1H),2.19-2.27(m,1H)。

[0314] <制备例23>制备(R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷

[0315] 

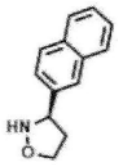
[0316] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝7.24-7.19(m,1H),7.12-7.06(m,2H),5.24(s,1H),4.46(dd,J1＝8.4Hz,J2＝5.6Hz,1H),4.05(dt,J1＝8.0Hz,J2＝5.2Hz,1H),3.91-3.85(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.25-2.17(m,1H)。

[0317] <制备例24>制备(R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷

[0318] 

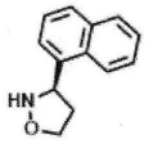
[0319] ^{1}H NMR(400MHz,氧化氘)δ7.48-7.38(m,1H),7.34-7.22(m,2H),5.29-5.20(m,1H),4.58-4.50(m,1H),4.36-4.27(m,1H),2.96-2.84(m,1H),2.79-2.66(m,1H)。

[0320] <制备例25>制备(R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷

[0321] 

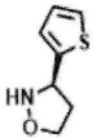
[0322] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.91-7.81(m,4H),7.56-7.46(m,3H),5.80-5.00(m,1H),4.68(t,J=7.2Hz,1H),4.19-3.99(m,2H),2.8-2.72(m,1H),2.45-2.37(m,1H)。

[0323] <制备例26>制备(R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷

[0324] 

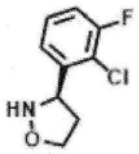
[0325] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.13(br s,1H),7.9-7.9(m,1H),7.7-7.8(m,2H),7.5-7.6(m,3H),5.3-5.9(m,1H),5.22(br t,1H,J=6.4Hz),3.9-4.2(m,2H),2.8-2.9(m,1H),2.3-2.5(m,1H)。

[0326] <制备例27>制备(R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷

[0327] 

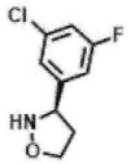
[0328] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.23(d,J=5.0Hz,1H),7.04-6.99(m,1H),6.99-6.94(m,1H),4.97-4.58(m,2H),4.11-3.96(m,2H),2.75-2.58(m,1H),2.44-2.33(m,1H)。

[0329] <制备例28>制备(R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷

[0330] 

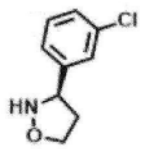
[0331] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.22(m,1H),7.02(m,1H),5.44(m,1H),4.87(dd,J=4.0,8.7Hz,1H),4.10(m,1H),3.79(m,1H),2.86-2.75(m,1H),2.21-2.10(m,1H)。

[0332] <制备例29>制备(R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷

[0333] 

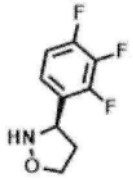
[0334] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.19(s,1H),7.08-6.93(m,2H),5.79-5.03(m,1H),4.56-4.42(m,1H),4.17-4.02(m,1H),3.87(s,1H),2.78-2.63(m,1H),2.32-2.18(m,1H)。

[0335] <制备例30>制备(R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷

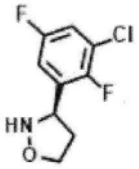
[0336] 

[0337] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ＝7.71-7.63(m,1H),7.57-7.41(m,3H),5.01(t,J＝8.0Hz,1H),4.47(m,1H),4.26(m,1H),2.94-2.81(m,1H),2.63-2.52(m,1H)。

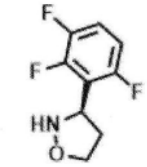
[0338] <制备例31>制备(R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷

[0339] 

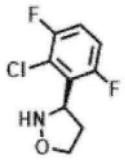
[0340] <制备例32>制备(R)-3-(3-氯-2,5-二氟苯基)异噁唑烷

[0341] 

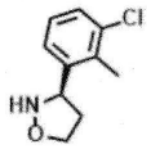
[0342] <制备例33>制备(R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷

[0343] 

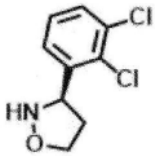
[0344] <制备例34>制备(R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷

[0345] 

[0346] <制备例35>制备(R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷

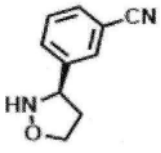
[0347] 

[0348] <制备例36>制备(R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷

[0349] 

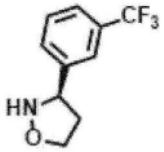
[0350] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)HNMR_7,δ＝7.61-7.44(m,2H),7.37-7.30(m,1H),6.67(d,J＝6.0Hz,1H),4.79-4.63(m,1H),3.94(td,J＝4.0,8.0Hz,1H),3.63(d,J＝8.0Hz,1H),2.78-2.74(m,1H),1.99-1.91(m,1H)。

[0351] <制备例37>制备(R)-3-(异噁唑烷-3-基)苄腈

[0352] 

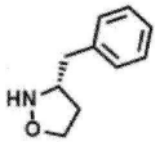
[0353] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=8.04(s,1H),7.90-7.87(m,2H),7.69-7.62(m,1H),5.05(t,J=7.8Hz,1H),4.48-4.43(m,1H),4.27-4.21(m,1H),2.92-2.82(m,1H),2.62-2.53(m,1H)。

[0354] <制备例38>制备(R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷

[0355] 

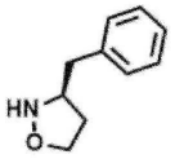
[0356] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65(s,1H),7.59(d,J=7.7Hz,1H),7.53(d,J=7.8Hz,1H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),5.64-5.19(m,1H),4.58(t,J=7.2Hz,1H),4.11(td,J=8.2,5.2Hz,1H),3.94(s,1H),2.80-2.67(m,1H),2.36-2.23(m,1H)。

[0357] <制备例39>制备(R)-3-苄基异噁唑烷

[0358] 

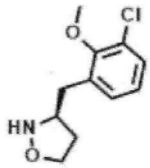
[0359] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.85-12.47(m,1H),7.37-7.27(m,5H),4.51-4.41(m,1H),4.36-4.18(m,2H),3.60(dd,J=4.8,13.6Hz,1H),3.12(dd,J=10.4,13.6Hz,1H),2.53-2.42(m,1H),2.41-2.30(m,1H)。

[0360] <制备例40>制备(S)-3-苄基异噁唑烷

[0361] 

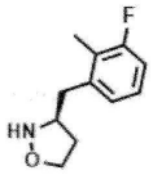
[0362] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.74-12.40(m,1H),7.28-7.18(m,5H),4.42-4.32(m,1H),4.25-4.10(m,2H),3.50(dd,J=4.8,13.6Hz,1H),3.03(dd,J=10.4,13.2Hz,1H),2.44-2.33(m,1H),2.32-2.20(m,1H)。

[0363] <制备例41>制备(S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷

[0364] 

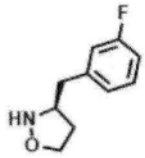
[0365] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.97-12.35(m,2H),7.34(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),7.24(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.10-7.00(m,1H),4.44(dt,J=5.6,7.6Hz,1H),4.39-4.27(m,2H),3.95(s,3H),3.54(dd,J=5.2,13.6Hz,1H),3.22(dd,J=10.0,13.6Hz,1H),2.53-2.42(m,1H),2.42-2.29(m,1H)。

[0366] <制备例42>制备(S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷

[0367] 

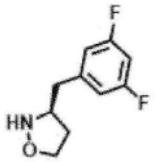
[0368] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.14-7.07(m,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),6.91(t,J=8.8Hz,1H),4.08-3.98(m,1H),3.82(q,J=7.6Hz,1H),3.68-3.59(m,1H),2.96(dd,J=7.2,14.0Hz,1H),2.70(dd,J=7.2,14.0Hz,1H),2.25(d,J=2.4Hz,3H),1.98-1.88(m,1H)。

[0369] <制备例43>制备(S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷

[0370] 

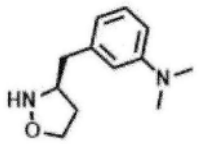
[0371] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.26(dt,J1=6.0Hz,J2=7.6Hz,1H),7.01(d,J=7.6Hz,1H),6.96-6.89(m,2H),4.87(s,1H),3.99(dt,J1=5.6Hz,J2=8.4Hz,1H),3.80(q,J=8.0Hz,1H),3.68-3.59(m,1H),2.93(dd,J1=7.2Hz,J2=14.0Hz,1H),2.67(dd,J1=7.2Hz,J2=14.0Hz,1H),2.31-2.22(m,1H),1.94-1.85(m,1H)。

[0372] <制备例44>制备(S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷

[0373] 

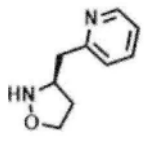
[0374] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.77(dd,J1=2.4Hz,J2=8.4Hz,2H),6.66(tt,J1=2.4Hz,J2=9.2Hz,1H),4.89(br s,1H),4.02(dt,J1=5.2Hz,J2=8.4Hz,1H),3.77(q,J=8.0Hz,1H),3.66-3.59(m,1H),2.89(dd,J1=7.6Hz,J2=14.0Hz,1H),2.65(dd,J1=6.8Hz,J2=14.0Hz,1H),2.34-2.26(m,1H),1.93-1.85(m,1H)。

[0375] <制备例45>制备(S)-3-(异噁唑烷-3-基甲基)-N,N-二甲基苯胺

[0376] 

[0377] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.77(dd,J1=2.4Hz,J2=8.4Hz,2H),6.66(tt,J1=2.4Hz,J2=9.2Hz,1H),4.89(br s,1H),4.02(dt,J1=5.2Hz,J2=8.4Hz,1H),3.77(q,J=8.0Hz,1H),3.66-3.59(m,1H),2.89(dd,J1=7.6Hz,J2=14.0Hz,1H),2.65(dd,J1=6.8Hz,J2=14.0Hz,1H),2.34-2.26(m,1H),1.93-1.85(m,1H)。

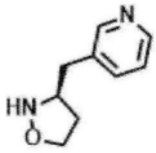
[0378] <制备例46>制备(S)-3-(吡啶-2-基甲基)异噁唑烷

[0379] 

[0380] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)δ=8.54-8.41(m,1H),7.70(dt,J=2.0,7.6Hz,1H),7.32-7.18(m,2H),5.98(br s,1H)),3.86-3.54(m,3H),2.91-2.70(m,2H),2.18-2.10(m,

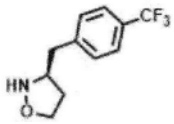
1H),1.85-1.74(m,1H)。

[0381] <制备例47>制备(S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷

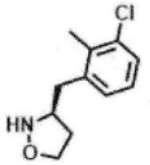
[0382] 

[0383] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.55-8.45(m,2H),7.61(m,1H),7.27-7.22(m,1H),4.04(s,1H),3.87-3.73(m,1H),3.70-3.55(m,1H),2.92(m,1H),2.69(m,1H),2.37-2.24(m,1H),1.99-1.82(m,1H)。

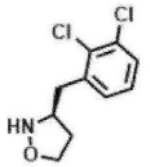
[0384] <制备例48>制备(S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷

[0385] 

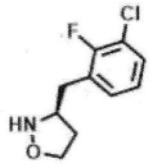
[0386] <制备例49>制备(S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷

[0387] 

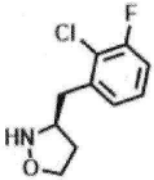
[0388] <制备例50>制备(S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷

[0389] 

[0390] <制备例51>制备(S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷

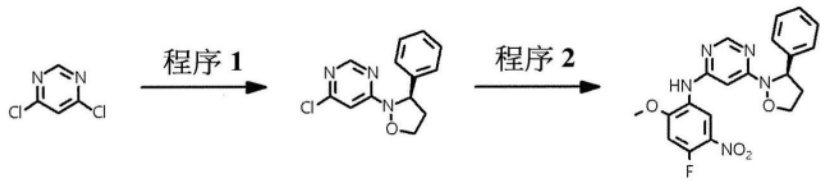
[0391] 

[0392] <制备例52>制备(S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷

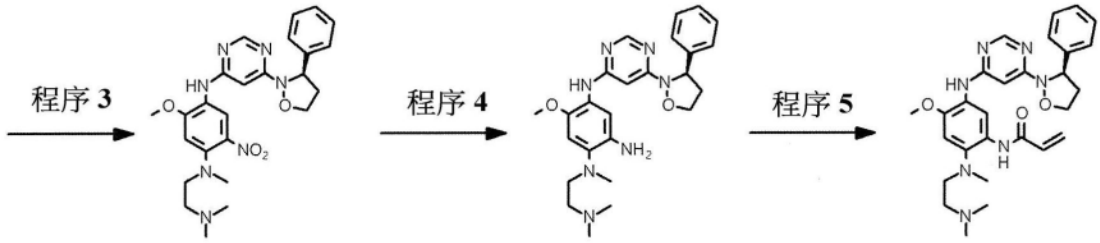
[0393] 

[0394] 2.制备本公开的实施例的化合物

[0395] <制备例1>制备实施例4的化合物



[0396]



[0397] 程序1:制备(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷

[0398] 将4,6-二氯嘧啶(500mg,3.36mmol)及(R)-3-苯基异噁唑烷(526mg,3.52mmol)溶解于二甲亚砜(DMSO,7ml)溶剂中,然后将反应溶液在60℃下搅拌30分钟。反应完成后,使用乙酸乙酯及水进行萃取。将所收集的有机层用盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩,并通过MPLC(乙酸乙酯/己烷)纯化,从而获得作为目标化合物的清透液体(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷(800mg,91%)。

[0399] MS(m/z):262.07[M+1],UPLC保留时间(min):1.58

[0400] NMR:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.48(s,1H),7.42-7.22(m,5H),7.09(s,1H),5.56-5.43(m,1H),4.27-4.17(m,1H),4.00-3.88(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.37-2.22(m,1H)。

[0401] 程序2:制备(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺

[0402] 将[2.制备本公开的实施例的化合物]中的制备例1的程序1中所获得的(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷(800mg,3.06mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(626mg,3.36mmol)及碳酸钾(1,267mg,9.17mmol)添加至并溶解于仲丁醇(12ml)中,接着在氮气氛下以超声波处理5分钟以移除气体。将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$;280mg,0.306mmol)及Xphos(146mg,0.306mmol)添加至反应混合物,接着在100℃下搅拌1小时。反应完成后,使反应产物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。将所获得的滤液浓缩,然后通过MPLC(乙酸乙酯/己烷)纯化,从而获得目标化合物(960mg,76%)。

[0403] MS(m/z):412.13[M+1],UPLC保留时间(min):1.70

[0404] NMR:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.08(s,1H),9.01(s,1H),8.34(s,1H),7.47-7.21(m,6H),6.79(s,1H),5.59-5.46(m,1H),4.26-4.14(m,1H),4.01(s,3H),3.94-3.76(m,1H),2.87-2.71(m,1H),2.36-2.19(m,1H))。

[0405] 程序3:制备(R)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基-N4-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺

[0406] 将[2.制备本公开的实施例的化合物]中的制备例1的程序2中所获得的(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺(100mg,0.243mmol)及碳酸钾(67.2mg,0.486mmol)溶解于二甲亚砜(DMSO,1.5ml)中,然后添加N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.035mL,0.267mmol),并在70℃下搅拌2小时。反应完成后,使用乙酸乙酯及

水进行萃取。将所收集的有机层用盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩,从而获得目标化合物(110mg,92%),然后将其用于下一反应而无需纯化。

[0407] MS(m/z):494.24[M+1],UPLC保留时间(min):1.23

[0408] 程序4:制备(R)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,2,4-三胺

[0409] 将[2.制备本公开的实施例的化合物]中的制备例1的程序3中所获得的(R)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基-N4-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺(110mg,0.223mmol)及$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(251mg,1.114mmol)溶解于乙酸乙酯(1.5ml)中,接着在50℃下搅拌1小时。将反应溶液的温度降低至室温后,逐滴添加氨水溶液直至pH达到5。将无水碳酸钠添加至反应混合物中以将pH调整至7。将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。将滤液在减压下浓缩,从而获得目标化合物(90mg,87%),然后将其用于下一反应而无需纯化。

[0410] MS(m/z):464.27[M+1],UPLC保留时间(min):1.03

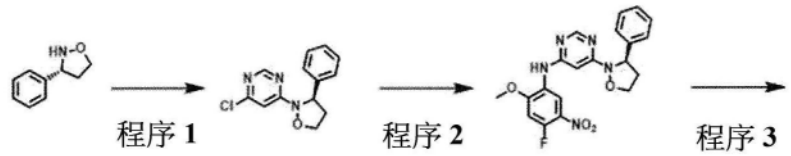
[0411] 程序5:制备(R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0412] 将制备例1的程序4中所获得的(R)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,2,4-三胺(85mg,0.183mmol)溶解于四氢呋喃(THF;1.5ml)中,然后向其中添加碳酸氢钠饱和水溶液($NaHCO_3$;1.5ml),并且在所得溶液在0℃下剧烈搅拌的同时,逐滴缓慢添加稀释于四氢呋喃(THF;0.5mL)的丙烯酰氯(30μl,0.367mmol)。搅拌10分钟后,使用乙酸乙酯及蒸馏水进行萃取,并将所收集的有机层以无水硫酸钠干燥。将滤液在减压下浓缩并使用用于纯化的Prep-150 LC系统纯化,从而获得目标化合物(58mg,61%)。

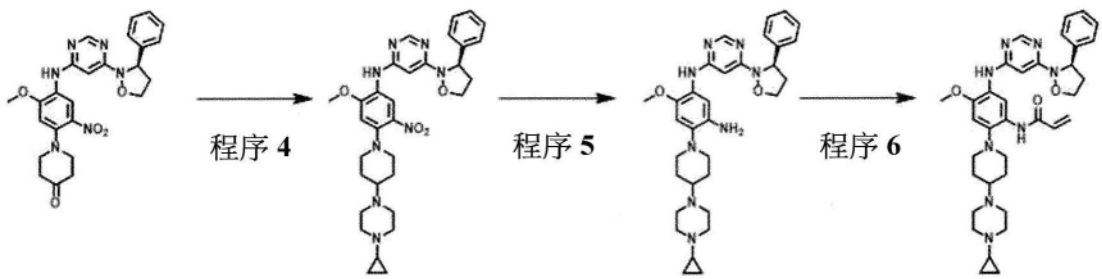
[0413] MS(m/z):518.28[M+1],UPLC保留时间(min):1.11

[0414] NMR:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.15(s,1H),7.97(s,1H),7.43(s,2H),7.33(s,2H),7.24(s,1H),6.93(s,1H),6.61-6.35(m,3H),5.90-5.75(m,1H),5.60-5.43(m,1H),4.23-4.06(m,1H),4.03-3.93(m,1H),3.91(s,3H),3.45-3.36(m,2H),3.20-3.06(m,2H),2.85-2.79(m,1H),2.77(s,6H),2.73-2.65(m,3H),2.42-2.27(m,1H)。

[0415] <制备例2>制备实施例56的化合物



[0416]



[0417] 程序1:制备(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷

[0418] 将4,6-二氯嘧啶(4.23g)、制备例2所获得的(R)-3-苯基异噁唑烷(6g)、及N,N-二异丙基乙胺(DIPEA;18.91ml)添加至并溶解于二甲亚砜(DMSO;135ml)溶剂中。使反应溶液在80℃下反应30分钟。将乙酸乙酯添加至反应混合物中以稀释反应溶液,并用乙酸乙酯及盐水进行萃取以合并有机层。将有机层以硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并通过中压液相色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,从而获得目标化合物(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷(产率48.6%)。

[0419] 程序2:制备(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺

[0420] 将4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(4.23g)、制备例2的程序1中所获得的(R)-2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-苯基异噁唑烷(1.84g)、及碳酸钾(2.56g)添加至并溶解于仲丁醇(20.60ml)溶剂中。将反应溶液的温度升高至60℃后,将Xphos(0.295g)及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$;0.425g)添加至反应混合物溶液中。使反应溶液在100℃下反应120分钟。反应后,将有机层在减压下浓缩,并通过中压液相色谱法(乙酸乙酯/正己烷)纯化,从而获得目标化合物(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺(产率58.9%)。

[0421] 程序3:制备(R)-1-(5-甲氧基-2-硝基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-酮

[0422] 将制备例2的程序2中所获得的(R)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺(1.6g)添加至并溶解于二甲亚砜(DMSO;15ml)溶剂中,然后将碳酸钾(1.98g)及哌啶-4-酮盐酸盐(1.45g)添加至反应溶液中。随后,使反应溶液在70℃下反应120分钟。反应后,将水添加至反应混合物中以稀释反应溶液,接着用乙酸乙酯及盐水萃取,将有机层在减压下浓缩并通过中压液相色谱法(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而获得目标化合物(R)-1-(5-甲氧基-2-硝基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-酮(产率96%)。

[0423] 程序4:制备(R)-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺

[0424] 将制备例2的程序3中所获得的(R)-1-(5-甲氧基-2-硝基-4-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)哌啶-4-酮(1.8g)添加至并溶解于二氯甲烷(15ml)溶剂中,然后向其中添加1-环丙基哌嗪(0.495mL)及三乙酰氧基硼氢化钠(1.45g)。随后,使反应溶液在室温下反应16小时。将2N氢氧化钠水溶液添加至反应混合物中以终止反应,接着用二氯甲烷溶剂及盐水萃取,将有机层在减压下浓缩并通过中压液相色谱法(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而获得目标化合物(R)-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺(产率73.5%)。

[0425] 程序5:制备(R)-4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-N1-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0426] 将制备例2的程序4中所获得的(R)-N-(4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-胺(1.6g)添加至并溶解于乙酸乙酯(20ml)及甲醇(2ml)中,然后向其中添加氯化锡(II)二水合物(2.84g,12.56mmol)。随

后,使反应溶液在60℃下反应120分钟。将碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物中以终止反应,然后将所得混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯溶剂洗涤。将滤液用乙酸乙酯及盐水萃取,然后将有机层在减压下浓缩并通过中压液相色谱法(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而获得目标化合物(R)-4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-N1-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺(产率77%)。

[0427] 程序6:制备(R)-N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

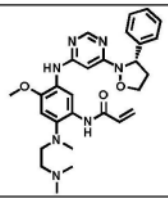
[0428] 将制备例2的程序5中所获得的(R)-4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-N1-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺(1.18g)溶解于THF(16mL)溶剂中,然后向其中添加碳酸氢钠水溶液(16mL)。将所得溶液添加至并溶解于乙酸乙酯(20ml)及甲醇(2ml)中。将反应溶液的温度降低至0℃后,缓慢逐滴添加溶解有丙烯酰氯(0.315mL)的THF(4ml)溶液。之后,使反应溶液在0℃下反应30分钟,然后将碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物以终止反应,接着用乙酸乙酯及盐水萃取。将有机层在减压下浓缩并通过中压液相色谱法(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而获得目标化合物(R)-N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(产率84%)。

[0429] 作为另一种方法,将制备例2的程序5中所获得的(R)-4-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-N1-(6-(3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺(128mg)溶解于二氯甲烷(2mL)中,然后向其中添加二氯乙烷(EDC;48mg)、丙烯酸(0.017mL)、及N,N-二异丙基乙胺(DIPEA;0.108mL)。使反应溶液在室温下反应1小时,然后用碳酸氢钠水溶液终止反应。将化合物用二氯甲烷溶剂及盐水萃取。将有机层在减压下干燥,在减压下浓缩,然后通过中压液相色谱法(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而获得目标化合物(产率86%)。

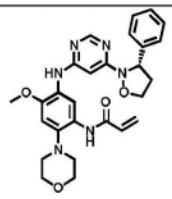
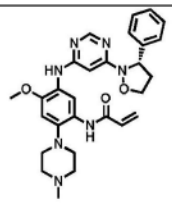
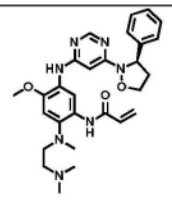
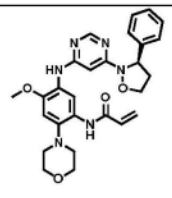
[0430] 以与[2.制备本公开的实施例的化合物]中的制备例1或2相同的方式制备本公开的所有实施例的化合物(实施例1至1059的化合物),且汇总实施例的化合物的名称、化学式、及NMR和UPLC分析结果并示于下表1中。

[0431] [表1]

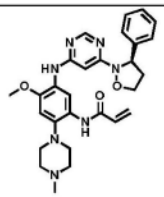
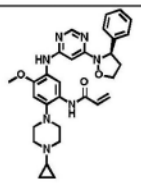
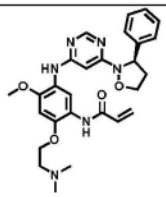
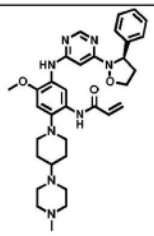
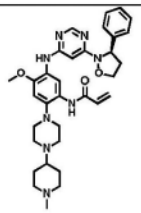
[0432]

实施例化合物	化学式	化合物名称	^{1}H NMR; MS[M+H]$^+$	UPLC r.t. (min)
1		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-苯基异噁唑烷-2-	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59 - 6.36 (m, 3H), 5.90 - 5.76 (m, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H),	1.12

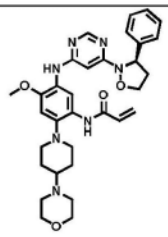
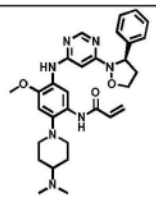
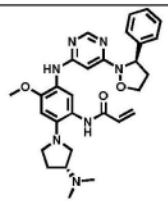
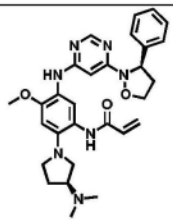
[0433]

		基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	4.02 - 3.93 (m，1H)，3.92 (s，3H)，3.45 - 3.36 (m，2H)，3.20 - 3.07 (m，2H)，2.85 - 2.79 (m，1H)，2.77 (s，6H)，2.71 (s，3H)，2.41 - 2.26 (m，1H)；518.3[M+H]$^+$	
2		N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-((6-((S)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.28 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.91 (s，1H)，6.63 - 6.45 (m，1H)，6.43 - 6.27 (m，2H)，5.85 - 5.69 (m，1H)，5.58 - 5.46 (m，1H)，4.21 - 4.09 (m，1H)，4.02 - 3.92 (m，1H)，3.92 - 3.82 (m，7H)，2.95 - 2.88 (m，4H)，2.85 - 2.68 (m，1H)，2.42 - 2.23 (m，1H)；503.2[M+H]$^+$	1.34
3		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.92 (s，1H)，6.62 - 6.47 (m，1H)，6.45 - 6.39 (m，1H)，6.39 - 6.30 (m，1H)，5.86 - 5.71 (m，1H)，5.60 - 5.47 (m，1H)，4.20 - 4.07 (m，1H)，4.01 - 3.89 (m，1H)，3.89 - 3.82 (m，4H)，3.09 - 2.95 (m，7H)，2.87 - 2.72 (m，1H)，2.65 (s，3H)，2.41 - 2.24 (m，1H)；516.3[M+H]$^+$	1.04
4		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (s，1H)，7.97 (s，1H)，7.43 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.93 (s，1H)，6.61 - 6.35 (m，3H)，5.90 - 5.75 (m，1H)，5.60 - 5.43 (m，1H)，4.23 - 4.06 (m，1H)，4.03 - 3.93 (m，1H)，3.91 (s，3H)，3.45 - 3.36 (m，2H)，3.20 - 3.06 (m，2H)，2.85 - 2.79 (m，1H)，2.77 (s，6H)，2.73 - 2.65 (m，3H)，2.42 - 2.27 (m，1H)；518.3[M+H]$^+$	1.11
5		N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.28 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.23 (s，1H)，6.91 (s，1H)，6.62 - 6.46 (m，1H)，6.44 - 6.26 (m，2H)，5.85 - 5.70 (m，1H)，5.59 - 5.45 (m，1H)，4.19 - 4.07 (m，1H)，4.01 - 3.93 (m，1H)，3.93 - 3.82 (m，7H)，2.95 - 2.87 (m，4H)，2.86 - 2.72 (m，1H)，2.40 - 2.26 (m，1H)；503.2[M+H]$^+$	1.34

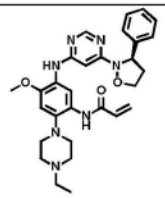
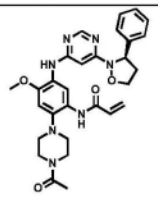
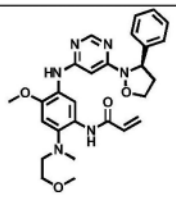
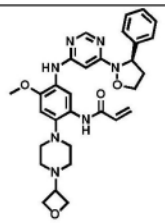
[0434]

6		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.92 (s，1H)，6.61 - 6.49 (m，1H)，6.43 (s，1H)，6.40 - 6.29 (m，1H)，5.87 - 5.73 (m，1H)，5.59 - 5.45 (m，1H)，4.20 - 4.02 (m，1H)，4.02 - 3.91 (m，1H)，3.91 - 3.81 (m，4H)，3.12 - 2.92 (m，7H)，2.85 - 2.70 (m，1H)，2.63 (s，3H)，2.40 - 2.26 (m，1H) ；516.3[M+H]$^+$	1.04
7		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.07 (s，1H)，8.71 (s，1H)，8.27 (d，2H)，7.43 - 6.98 (m，5H)，6.79 (d，2H)，6.36 (s，1H)，5.52 (d，2H)，3.81 (s，3H)，3.15 - 3.03 (m，4H)，2.81 - 2.71 (m，4H)，2.67 (s，1H)，2.37 (d，2H)，2.31 - 2.21 (m，3H)，1.91 (s，1H)，1.11 - 1.03 (m，3H)。；540.3[M+H]$^+$	1.14
8		N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	505.3[M+H]$^+$	1.07
9		N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (d，J = 4.0 Hz，1H)，8.56 (d，J = 4.2 Hz，1H)，8.15 (t，J = 3.2 Hz，1H)，7.43 - 7.23 (m，5H)，6.82 (d，J = 3.9 Hz，1H)，6.70 - 6.60 (m，1H)，6.34 (d，J = 4.3 Hz，1H)，6.20 (d，J = 16.7 Hz，1H)，5.72 (d，J = 10.2 Hz，1H)，5.53 (s，1H)，4.13 (t，1H)，3.39 (t，2H)，3.32 (s，3H)，3.09 - 2.98 (m，2H)，2.81 - 2.71 (m，1H)，2.71 - 2.60 (m，4H)，2.40 - 2.19 (m，8H)，2.14 (s，3H)，1.89 - 1.78 (m，2H)，1.78 - 1.63 (m，2H)。)。；599.3[M+H]$^+$	1.05
10		N-(4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.90 (s，1H)，6.56 - 6.45 (m，1H)，6.45 - 6.26 (m，2H)，5.85 - 5.71 (m，1H)，5.59 - 5.45 (m，1H)，4.18 - 4.03 (m，1H)，4.03 - 3.91 (m，1H)，3.86 (s，3H)，3.50 - 3.37 (m，3H)，3.05 - 2.95 (m，4H)，2.94 - 2.81 (m，6H)，2.76 (s，3H)，2.69 - 2.56 (m，2H)，2.44 - 2.25	0.97

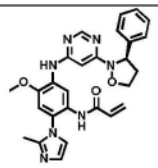
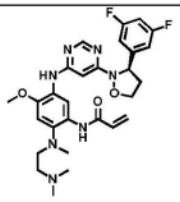
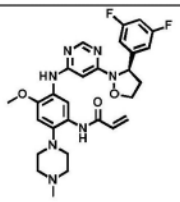
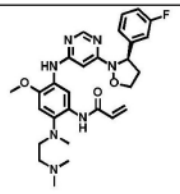
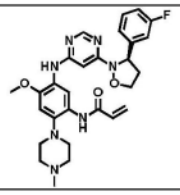
[0435]

			(m，1H)，2.23 - 2.08 (m，2H) ；599.3[M+H]$^+$	
11		N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.97 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.88 (s，1H)，7.37 (dd，J = 6.9，1.3 Hz，4H)，7.29 (ddd，J = 8.6，5.4，2.1 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.67 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.79 – 5.73 (m，1H)，5.52 (d，J = 8.1 Hz，1H)，4.31 (d，J = 4.5 Hz，1H)，4.07 (d，J = 7.7 Hz，1H)，3.98 (d，J = 3.9 Hz，5H)，3.79 (s，3H)，3.44 (d，J = 12.0 Hz，2H)，3.36 – 3.27 (m，1H)，3.22 (d，J = 11.5 Hz，2H)，3.14 (d，J = 10.3 Hz，2H)，2.97 – 2.90 (m，1H)，2.77 (s，2H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，2.20 (s，2H)，2.04 (d，J = 13.4 Hz，2H)；586.3[M+H]$^+$	1.11
12		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.28 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.89 (s，1H)，6.65 - 6.48 (m，1H)，6.47 - 6.28 (m，2H)，5.86 - 5.73 (m，1H)，5.58 - 5.43 (m，1H)，4.20 - 4.08 (m，1H)，4.02 - 3.90 (m，1H)，3.86 (s，3H)，3.64 - 3.55 (m，4H)，3.26 - 3.13 (m，4H)，2.93 - 2.71 (m，7H)，2.41 - 2.28 (m，1H)，2.21 - 2.09 (m，1H) ；544.3[M+H]$^+$	1.09
13		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.10 (s，1H)，7.69 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.32 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.56 - 6.43 (m，1H)，6.40 - 6.23 (m，2H)，5.87 - 5.72 (m，1H)，5.57 - 5.44 (m，1H)，4.17 - 4.04 (m，1H)，4.00 - 3.89 (m，1H)，3.86 (s，3H)，3.49 - 3.34 (m，5H)，2.86 - 2.72 (m，1H)，2.63 (s，6H)，2.41 - 2.24 (m，2H)，2.11 - 2.01 (m，1H) ；530.3[M+H]$^+$	1.05
14		N-(2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.91 (s，1H)，9.34 (s，1H)，9.04 (s，1H)，8.20 (s，1H)，7.55 (s，1H)，7.37 (d，J = 1.7 Hz，2H)，7.36 (s，1H)，7.27 (s，1H)，6.64 (s，1H)，6.51 (dd，J = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.21 (dd，J = 17.1，2.1 Hz，1H)，6.14 (s，1H)，5.73 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.52 (dd，J = 8.7，5.1 Hz，2H)，	1.07

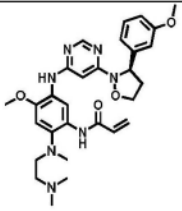
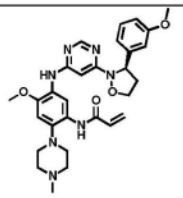
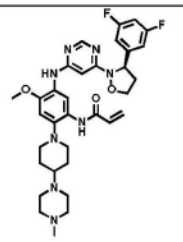
[0436]

			4.23 – 4.17 (m，1H)，3.81 (s，3H)，3.43 (d，J = 6.7 Hz，2H)，3.34 (d，J = 3.7 Hz，2H)，3.25 (t，J = 8.2 Hz，1H)，2.84 (t，J = 5.8 Hz，6H)，2.35 – 2.30 (m，1H)，2.30 – 2.22 (m，2H)，2.11 (dd，J = 12.6，6.7 Hz，1H)。；530.4[M+H]$^+$	
15		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (s，2H)，7.33 (s，2H)，7.24 (s，1H)，6.91 (s，1H)，6.60 - 6.47 (m，1H)，6.47 - 6.28 (m，2H)，5.88 - 5.71 (m，1H)，5.60 - 5.42 (m，1H)，4.20 - 4.05 (m，1H)，4.01 - 3.90 (m，1H)，3.88 (s，3H)，3.09 (s，8H)，3.00 - 2.87 (m，2H)，2.87 - 2.70 (m，1H)，2.43 - 2.25 (m，1H)，1.37 - 1.20 (m，3H)；530.3[M+H]$^+$	1.06
16		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.30 (s，1H)，8.31 (s，1H)，8.23 (d，J = 4.1 Hz，1H)，7.45 - 7.19 (m，5H)，7.00 (s，1H)，6.42 (dd，J = 13.5 Hz，1H)，6.23 (d，J = 18.3 Hz，2H)，5.77 (d，J = 9.8 Hz，1H)，5.52 (s，1H)，4.23 (s，1H)，4.02 - 3.92 (m，2H)，3.86 - 3.74 (m，4H)，3.50 (s，3H)，3.38 - 3.29 (m，4H)，2.80 (s，3H)，2.36 - 2.22 (m，2H)。；544.3[M+H]$^+$	1.27
17		N-(4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.34 (m，1H)，7.12 (d，J = 4.0 Hz，1H)，7.01 (s，1H)，6.91 - 6.82 (m，5H)，6.76 (dd，J = 13.8 Hz，1H)，6.16 (d，J = 16.4 Hz，1H)，5.99 (s，1H)，5.75 - 5.65 (m，1H)，4.85 - 4.74 (m，9H)，4.00 (d，J = 4.3 Hz，2H)，3.31 - 3.17 (m，6H)，3.05 (s，1H)，1.93 - 1.76 (m，2H)。；505.3[M+H]$^+$	1.45
18		N-(4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (d，J = 7.3 Hz，2H)，7.32 (dd，J = 6.8，8.4 Hz，2H)，7.27 – 7.20 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.50 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.41 (d，J = 1.1 Hz，1H)，6.33 (dd，J = 1.6，17.0 Hz，1H)，5.78 (dd，J = 1.6，10.2 Hz，1H)，5.52 (dd，J = 4.7，8.5 Hz，1H)，4.73 (t，J = 6.7 Hz，2H)，4.65 (t，J = 6.2 Hz，2H)，4.17 – 4.08 (m，1H)，4.02 – 3.92 (m，1H)，3.87 (s，3H)，3.66 – 3.57 (m，1H)，3.03 – 2.95 (m，4H)，2.85 – 2.71 (m，	1.07

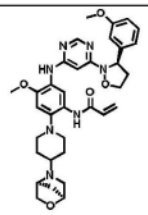
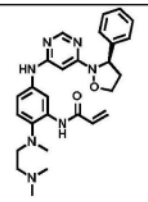
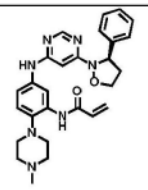
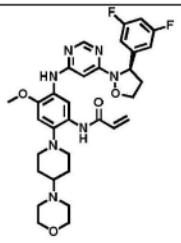
[0437]

			1H)，2.63 – 2.51 (m，4H)，2.38 – 2.27 (m，1H) ； 558.3[M+H]$^+$	
19		N-(4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.38 (s，1H)，8.27 (s，1H)，7.47 (d，J = 7.6 Hz，2H)，7.37 (t，J = 7.6 Hz，2H)，7.27 (t，J = 7.2 Hz，1H)，7.12 – 7.03 (m，2H)，7.01 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.31 – 6.23 (m，2H)，5.73 (dd，J = 2.8，9.1 Hz，1H)，5.58 (dd，J = 4.8，8.5 Hz，1H)，4.24 – 4.16 (m，2H)，4.08 – 3.98 (m，2H)，3.96 (s，3H)，2.30 (s，3H) ； 498.3[M+H]$^+$	1.19
20		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d$_4$) δ 8.18 (s，1H)，7.99 (s，1H)，7.05 (s，2H)，6.93 (s，1H)，6.89 - 6.77 (m，1H)，6.60 - 6.33 (m，3H)，5.89 - 5.75 (m，1H)，5.62 - 5.42 (m，1H)，4.19 - 4.07 (m，1H)，3.99 - 3.93 (m，1H)，3.92 (s，3H)，3.47 - 3.35 (m，2H)，3.20 - 3.08 (m，2H)，2.89 - 2.80 (m，1H)，2.77 (s，6H)，2.71 (s，3H)，2.40 - 2.25 (m，1H) ； 554.3[M+H]$^+$	1.23
21		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d$_4$) δ 8.33 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.05 (s，2H)，6.93 (s，1H)，6.88 - 6.74 (m，1H)，6.59 - 6.42 (m，2H)，6.40 - 6.28 (m，1H)，5.85 - 5.72 (m，1H)，5.61 - 5.41 (m，1H)，4.21 - 4.05 (m，1H)，4.01 - 3.91 (m，1H)，3.88 (s，3H)，3.10 - 3.01 (m，4H)，3.01 - 2.91 (m，4H)，2.89 - 2.74 (m，1H)，2.62 (s，3H)，2.40 - 2.22 (m，1H) ； 552.3[M+H]$^+$	1.20
22		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	536.3[M+H]$^+$	1.17
23		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	534.3[M+H]$^+$	1.13

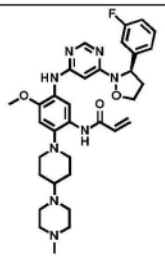
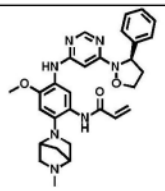
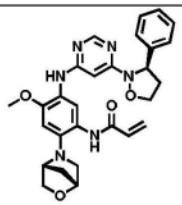
[0438]

24		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.48 (s，1H)，8.83 (d，*J* = 2.9 Hz，1H)，8.29 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.70 (s，1H)，7.25 (td，*J* = 8.3，2.0 Hz，1H)，7.02 (dd，*J* = 4.3，2.0 Hz，2H)，6.81 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，6.76 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，6.74 (s，1H)，6.67 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，6.45 – 6.35 (m，1H)，5.70 (dd，*J* = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.6，4.4 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，4.12 – 4.04 (m，1H)，3.84 (d，*J* = 2.0 Hz，3H)，3.80 (d，*J* = 1.5 Hz，3H)，3.06 (d，*J* = 7.1 Hz，2H)，2.87 (t，*J* = 5.9 Hz，2H)，2.76 (tt，*J* = 8.1，4.3 Hz，1H)，2.66 (d，*J* = 1.9 Hz，3H)，2.57 (s，6H)，2.38 (dtd，*J* = 12.2，8.0，4.6 Hz，1H)；548.3[M+H]$^+$	1.11
25		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.71 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.27 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.29 (s，1H)，7.25 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，7.03 – 6.99 (m，2H)，6.83 – 6.76 (m，2H)，6.57 (s，1H)，6.41 – 6.27 (m，2H)，5.76 (dd，*J* = 8.9，2.6 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.13 (dd，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，4.03 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.80 (s，3H)，3.07 – 3.00 (m，4H)，2.93 (d，*J* = 6.2 Hz，4H)，2.80 – 2.73 (m，1H)，2.54 (s，3H)，2.41 – 2.35 (m，1H)；546.3[M+H]$^+$	1.33
26		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.20 – 8.11 (m，2H)，7.15 – 7.08 (m，3H)，6.82 (s，1H)，6.69 – 6.61 (m，1H)，6.35 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.7，4.9 Hz，1H)，4.16 – 4.10 (m，1H)，3.83 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.16 – 2.99 (m，3H)，2.76 (dd，*J* = 8.1，4.0 Hz，1H)，2.68 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，2.58 – 2.52 (m，3H)，2.38 – 2.21 (m，6H)，2.16 (s，3H)，1.88 – 1.80 (m，2H)，1.71 (dd，*J* = 12.8，9.2 Hz，2H)；635.3 [M+H]$^+$	1.16

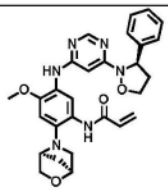
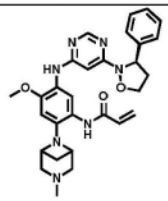
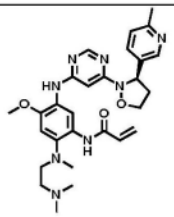
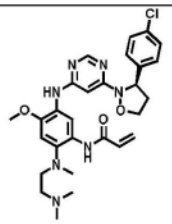
[0439]

27		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.05 (d，J = 0.8 Hz，1H)，7.85 (s，1H)，7.16 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.85 – 6.77 (m，3H)，6.74 (ddd，J = 8.4，2.6，1.0 Hz，1H)，6.42 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.27 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.90 (s，1H)，5.72 (d，J = 10.1 Hz，1H)，5.33 (s，1H)，4.66 – 4.56 (m，2H)，4.24 (dd，J = 7.6，4.4 Hz，2H)，4.07 – 3.98 (m，1H)，3.79 (d，J = 8.8 Hz，2H)，3.72 (s，3H)，3.68 (s，3H)，3.51 (d，J = 13.4 Hz，2H)，2.90 – 2.68 (m，4H)，2.32 (dd，J = 12.9，5.7 Hz，2H)，2.12 (d，J = 15.6 Hz，4H)，1.84 (d，J = 3.7 Hz，2H)；628.3 $[M+H]^+$	1.14
28		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.83 (s，1H)，9.97 (s，1H)，9.15 (s，1H)，8.32 (d，J = 4.5 Hz，1H)，8.25 (s，1H)，7.44 - 7.14 (m，5H)，6.78 (dd，J = 16.2，10.0 Hz，1H)，6.29 (d，J = 13.6 Hz，2H)，5.85 - 5.76 (m，1H)，5.51 (s，1H)，4.26 (s，1H)，4.05 - 3.88 (m，2H)，3.52 - 3.44 (m，3H)，3.17 (s，3H)，3.13 - 3.05 (m，4H)，2.82 (s，3H)，2.37 - 2.23 (m，2H)。；488.3$[M+H]^+$	1.11
29		N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.13 (s，1H)，8.22 (d，J = 4.2 Hz，1H)，8.11 (s，1H)，7.38 (d，J = 4.9 Hz，5H)，7.28 (s，1H)，6.90 (d，J = 3.9 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，6.20 (s，2H)，5.74 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.51 (d，J = 6.6 Hz，1H)，4.22 (s，1H)，4.00 - 3.90 (m，2H)，3.70 - 3.59 (m，4H)，2.85 (dd，J = 15.9，5.7 Hz，4H)，2.34 - 2.23 (m，2H)，2.05 (s，3H)。；486.3$[M+H]^+$	1.08
30		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.73 (s，1H)，10.22 (s，1H)，9.26 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.88 (s，1H)，7.17 (tt，J = 9.3，2.4 Hz，1H)，7.10 (h，J = 4.5 Hz，2H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.79 – 5.72 (m，1H)，5.55 (dd，J = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.05 (d，J = 7.7 Hz，1H)，4.00 – 3.96 (m，4H)，3.81 (s，3H)，3.43 (d，J = 12.0 Hz，2H)，3.24 (d，J = 11.4 Hz，2H)，3.15 (d，J = 12.3 Hz，2H)，2.93	1.23

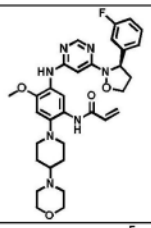
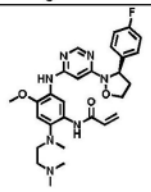
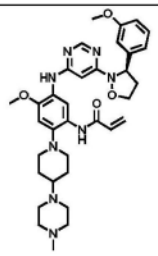
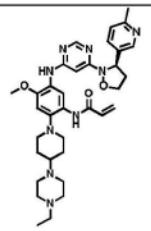
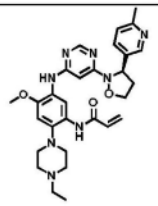
[0440]

			(qd，J = 7.7，3.4 Hz，1H)，2.85 – 2.74 (m，2H)，2.26 – 2.16 (m，2H)，2.15 – 1.99 (m，2H)，1.65 – 1.54 (m，1H)，1.53 – 1.37 (m，1H)，1.30 – 1.19 (m，1H)，0.85 (td，J = 8.0，7.3，3.1 Hz，1H)。；622.4 $[M+H]^+$	
31		N-(5-((6-((R)-3-(3-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.45 (s，1H)，9.33 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.42 (td，J = 8.0，5.9 Hz，1H)，7.23 – 7.06 (m，3H)，6.94 (s，1H)，6.75 (dd，J = 16.8，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.13 – 6.03 (m，1H)，5.76 (dd，J = 10.0，2.0 Hz，1H)，5.55 (dd，J = 8.4，5.4 Hz，2H)，4.08 (q，J = 7.7 Hz，2H)，3.80 (s，3H)，3.79 – 3.70 (m，4H)，3.61 (q，J = 14.1，11.7 Hz，5H)，3.48 (d，J = 16.4 Hz，1H)，3.25 (d，J = 11.3 Hz，2H)，3.15 (d，J = 7.9 Hz，1H)，2.96 (qq，J = 7.3，4.4 Hz，2H)，2.84 (s，5H)，2.32 (dtd，J = 12.6，7.5，5.2 Hz，1H)，2.17 (q，J = 12.3 Hz，4H)，1.67 – 1.49 (m，4H)。；617.4 $[M+H]^+$	1.09
32		N-(4-甲氧基-2-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	528.3$[M+H]^+$	1.08
33		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.10 (s，1H)，7.41 – 7.34 (m，4H)，7.33 – 7.27 (m，1H)，7.16 (s，1H)，6.53 – 6.42 (m，2H)，6.38 (dd，J = 17.0，2.2 Hz，1H)，5.95 (s，1H)，5.82 (dd，J = 9.8，2.1 Hz，1H)，5.51 (s，1H)，4.61 (s，1H)，4.50 – 4.39 (m，2H)，4.25 – 4.16 (m，1H)，4.10 (d，J = 7.6 Hz，1H)，3.93 – 3.88 (m，1H)，3.81 (s，3H)，3.65 (dd，J = 9.6，1.7 Hz，1H)，3.35 (d，J = 1.7 Hz，1H)，3.09 – 2.98 (m，2H)，2.51 – 2.40 (m，1H)，2.07 – 2.02 (m，1H)，1.99 – 1.95 (m，1H)；515.2$[M+H]^+$	1.15

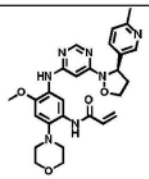
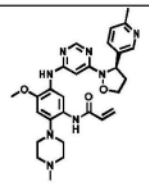
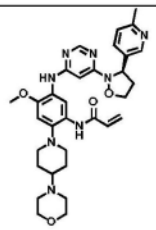
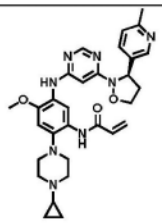
[0441]

34		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 10.1, 17.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 1.8, 17.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 1.8, 10.1 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 4.6, 8.5 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 3H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H) ; 515.2[M+H]$^+$	1.24
35		N-(4-甲氧基-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.7, 15.3 Hz, 3H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 6.46 – 6.32 (m, 2H), 6.29 – 6.25 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 2.5, 9.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 4.6, 8.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 2H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.93 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.09 – 2.00 (m, 1H) ; 528.2[M+H]$^+$	1.03
36		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 16.4, 9.0, 3.1 Hz, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.88 (dt, J = 5.0, 2.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.35 – 2.31 (m, 4H), 2.28 (s, 6H); 533.3[M+H]$^+$	1.35
37		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 35.4, 8.1 Hz, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 6.52 – 6.39 (m, 2H), 5.85 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 4.16 (td, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.42 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.33 (dt, J = 3.1, 1.6 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.80	1.53

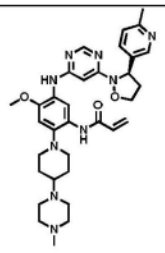
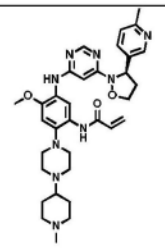
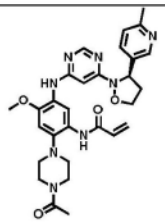
[0442]

			(d，J = 4.1 Hz，6H)，2.73 (s，3H)，2.34 (dt，J = 12.4，7.5 Hz，1H) ； 552.5[M+H]$^+$	
38		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	604.5 [M+H]$^+$	1.17
39		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	536.3[M+H]$^+$	
40		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.17 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.28 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.95 – 6.84 (m，5H)，6.59 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.40 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.84 (dd，J = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.42 (s，1H)，4.43 (td，J = 7.5，4.4 Hz，1H)，4.19 (td，J = 8.2，6.6 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.79 (s，3H)，3.43 (s，4H)，3.26 (d，J = 12.3 Hz，5H)，3.02 (dddd，J = 11.1，8.3，6.5，4.3 Hz，3H)，2.92 (s，3H)，2.86 (d，J = 11.9 Hz，2H)，2.50 – 2.41 (m，1H)，2.20 – 2.11 (m，2H)，2.02 – 1.89 (m，3H)； 629.3 [M+H]$^+$	1.11
41		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	628.4 [M+H]$^+$	0.78
42		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	545.3 [M+H]$^+$	0.74

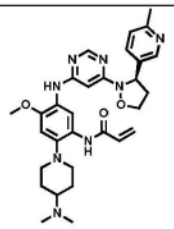
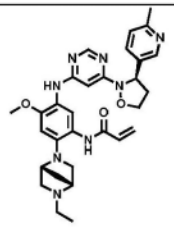
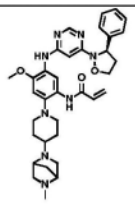
[0443]

43		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.95 (d, *J* = 23.3 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 – 6.80 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.43 – 6.11 (m, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 2H), 3.84 – 3.81 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.50 (q, *J* = 1.9 Hz, 8H)。; 518.5[M+H]$^+$	1.73
44		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.69 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 – 5.68 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 7.8, 4.1 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (ddd, J = 9.0, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.39 (dq, J = 8.7, 4.9, 3.8 Hz, 1H)。; 531.5[M+H]$^+$	1.28
45		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 6.41 – 6.19 (m, 2H), 5.79 – 5.67 (m, 2H), 4.20 – 4.05 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 3H), 2.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H)。; 601.7 [M+H]$^+$	1.04
46		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 2H), 5.75 (dd, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 5.73 – 5.70 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91 – 2.73 (m, 9H), 2.54 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m,	1.03

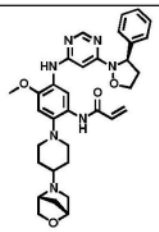
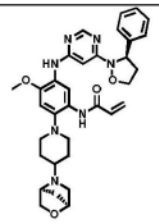
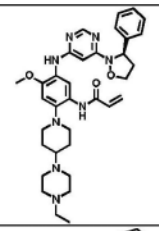
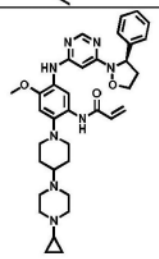
[0444]

			1H)，1.73 – 1.72(m，1H)，0.52 (dd，*J* = 6.5，4.4 Hz，2H)，0.47 – 0.46 (m，2H)。；557.6 $[M+H]^+$	
47		N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87(s，1H)，8.78 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.43 – 8.36 (m，2H)，7.70 (dd，*J* = 8.1，2.3 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.74 – 6.71 (m，2H)，6.38 – 6.21 (m，1H)，5.74 – 5.68 (m，2H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.8 Hz，1H)，4.11 – 4.03 (m，1H)，3.91 – 3.86 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 10.9 Hz，2H)，2.85 – 2.67 (m，8H)，2.61 (s，2H)，2.54 (s，3H)，2.37 (m，4H)，2.17 (s，1H)，2.07 (d，*J* = 11.8 Hz，2H)，1.70 (d，*J* = 12.9 Hz，2H)。；614.6 $[M+H]^+$	1.00
48		N-(4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.57 (m，2H)，8.37 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.0，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.81 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.2，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.74 (m，1H)，5.72 – 5.69 (m，1H)，4.17 – 4.10 (m，2H)，3.82 (s，3H)，2.97 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.91 (m，4H)，2.82 – 2.71 (m，4H)，2.54 (s，3H)，2.29 (m，3H)，2.17 (s，3H)，2.01 (t，*J* = 11.7 Hz，2H)，1.87 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，1.73 – 1.58 (m，2H)。；614.5 $[M+H]^+$	0.90
49		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.95 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，δ 8.44 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，6.72 (d，*J* = 3.9 Hz，2H)，6.42 – 6.33 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.17 (td，*J* = 8.0，4.4 Hz，1H)，4.10 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.67 – 3.64 (m，2H)，2.81 – 2.74 (m，2H)，2.88 (m，4H)，2.81 – 2.74 (m，1H)，2.54 (s，3H)，2.37 (dtd，*J* = 12.4，8.1，4.5 Hz，1H)，2.17 (s，3H)。；559.5 $[M+H]^+$	1.17

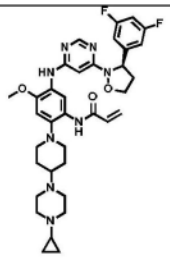
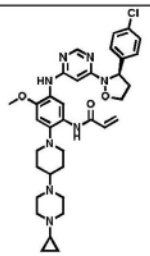
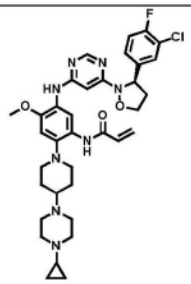
[0445]

50		N-(2-(4-二甲基氨基哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，δ 8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.0，2.3 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.74 (d，*J* = 2.6 Hz，1H)，6.71 (d，*J* = 7.3 Hz，1H)，6.39 – 6.33 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.77 – 5.72 (m，1H)，5.73 – 5.68 (m，1H)，4.16 (m，1H)，4.09 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.08 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.84 (dd，*J* = 12.0，5.9 Hz，1H)，2.80 – 2.69 (m，3H)，2.54 (s，3H)，2.45 (d，*J* = 4.6 Hz，6H)，2.39 – 2.32 (m，1H)，2.10 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.76 (t，*J* = 11.5 Hz，2H)。；559.5 [M+H]$^+$	1.03
51		N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.58 – 8.53 (m，2H)，8.34 (s，1H)，8.00 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.12 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.68 (d，*J* = 16.4 Hz，2H)，6.38 – 6.26 (m，2H)，5.72 (m，2H)，4.20 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.65– 3.54 (m，2H)，3.07 (dd，*J* = 9.8，2.4 Hz，1H)，2.92 – 2.81 (m，1H)，2.86 – 2.72 (m，3H)，2.54 (s，3H)，2.35 (dtt，*J* = 12.3，8.6，4.4 Hz，1H)，1.33 – 1.30 (m，2H)1.92 (q，*J* = 9.9 Hz，2H)，1.15 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。；557.5 [M+H]$^+$	0.92
52		N-(4-甲氧基-2-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 11.62 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.23 (s，1H)，7.97 (s，1H)，7.40 – 7.32 (m,4H)，7.30 – 7.24 (m，1H)，6.87 (d，*J* = 19.3 Hz，1H)，6.55 (m，1H)，6.28 – 6.14 (m，2H)，5.75 (d，*J* = 10.3Hz，1H)，5.52 (d，1H)，4.74 (s，1H)，4.48 (d，*J* = 20.0 Hz，1H)，4.26 – 4.20 (m，1H)，3.96 (d，*J* = 8.9 Hz,2H)，3.81 (s，3H)，3.21 (m，4H)，2.92 (m，5H)，2.67 (m，4H)，2.36 – 2.25 (m，2H)，2.07 (d，*J* = 25.9 Hz,；4H)。611.6[M+H]$^+$	1.35

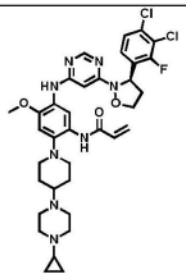
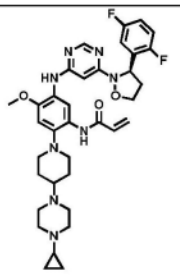
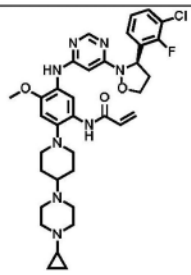
[0446]

53		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.08 (s，1H)，7.77 (s，1H)，7.26 (dd，J = 7.1，1.4 Hz，4H)，7.20 (s，1H)，6.94 (s，1H)，6.54 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.33 (dd，J = 16.9，1.6 Hz，1H)，5.77 (d，J = 10.2 Hz，1H)，5.35 (s，1H)，4.66 (s，1H)，4.59 (d，J = 12.7 Hz，1H)，4.33 (t，J = 3.8 Hz，1H)，4.14 – 4.05 (m，2H)，3.75 (s，3H)，3.55 (d，J = 11.5 Hz，1H)，3.38 (d，J = 1.6 Hz，1H)，3.29 (s，2H)，3.04 – 2.88 (m，3H)，2.37 (ddd，J = 11.8，8.1，6.1 Hz，2H)，2.19 (s，3H)，2.05 (s，3H)，1.69 – 1.58 (m，1H)，1.45 (s，1H); 598.3 $[M+H]^+$	1.1
54		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.04 (s，1H)，7.76 (s，1H)，7.57 (ddd，J = 37.8，5.8，3.4 Hz，1H)，7.28 – 7.23 (m，3H)，7.23 – 7.16 (m，2H)，6.83 (s，1H)，6.53 (d，J = 13.9 Hz，1H)，6.29 (dd，J = 16.9，1.6 Hz，1H)，5.73 (d，J = 10.0 Hz，1H)，5.39 (s，1H)，4.68 – 4.54 (m，2H)，4.33 (d，J = 5.6 Hz，1H)，4.22 (d，J = 10.7 Hz，1H)，4.12 – 4.05 (m，2H)，3.78 (s，1H)，3.72 (s，3H)，3.54 (d，J = 11.6 Hz，1H)，3.38 (d，J = 2.8 Hz，1H)，2.93 (d，J = 6.8 Hz，1H)，2.85 – 2.74 (m，2H)，2.40 – 2.31 (m，2H)，2.23 – 2.09 (m，4H)，1.97 (d，J = 12.3 Hz，3H); 598.3 $[M+H]^+$	1.1
55		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	613.4$[M+H]^+$	1.07
56		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.46 (d，J = 7.4 Hz，2H)，7.34 (t，J = 7.6 Hz，2H)，7.23 (d，J = 7.5 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.76 – 5.71 (m，1H)，5.71 – 5.67 (m，1H)，4.15 (td，J = 8.0，4.5 Hz，1H)，4.07 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.05 (d，J = 11.3 Hz，	1.56

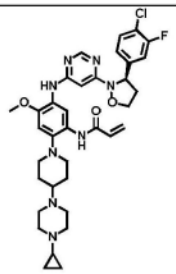
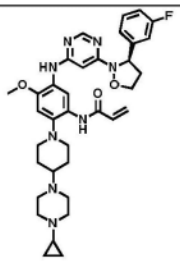
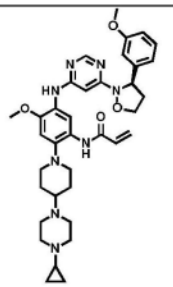
[0447]

			2H)，2.78 – 2.64 (m，8H)，2.37 (m，4H)，2.08 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.66 (m，4H)，0.50 – 0.38 (m，4H)；625.59[M+H]$^+$	
57		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.04 – 6.98 (m，2H)，6.97 (s，1H)，6.77 – 6.64 (m，3H)，6.42 – 6.23 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 1.6，10.0 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 4.5，8.7 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 4.2，8.0 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.11 – 3.01 (m，2H)，2.82 – 2.61 (m，10H)，2.43 – 2.28 (m，2H)，2.12 – 2.04 (m，2H)，1.74 – 1.61 (m，3H)，0.51 – 0.40 (m，4H)；661.3[M+H]$^+$	1.23
58		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.74 (s，1H)，9.16 (s，1H)，8.27 (s，2H)，7.95 (s，1H)，7.44 – 7.33 (m，7H)，6.88 (s，2H)，6.68 (dd，*J* = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.10 (s，1H)，5.82 – 5.72 (m，1H)，5.52 (dd，*J* = 8.4，5.4 Hz，2H)，3.88 (q，*J* = 5.2，4.0 Hz，2H)，3.80 (s，9H)，3.20 (d，*J* = 11.7 Hz，5H)，2.96 – 2.84 (m，3H)，2.78 (t，*J* = 11.5 Hz，4H)，2.34 – 2.21 (m，3H)，2.22 – 1.95 (m，8H)，1.03 (d，*J* = 24.0 Hz，3H)，0.89 – 0.69 (m，4H)；659.56[M+H]$^+$	1.34
59		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (d，*J* = 3.1 Hz，1H)，8.07 (s，1H)，7.45 (dd，*J* = 2.2，7.1 Hz，1H)，7.37 – 7.25 (m，1H)，7.12 (t，*J* = 8.8 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.45 (dd，*J* = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.26 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，5.70 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，5.47 – 5.37 (m，1H)，4.05 (td，*J* = 4.3，8.0 Hz，1H)，3.87 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.77 (s，3H)，3.13 – 3.05 (m，2H)，2.97 – 2.88 (m，3H)，2.83 – 2.66 (m，8H)，2.23 (dtt，*J* = 3.5，8.1，12.6 Hz，1H)，2.10 – 1.99 (m，2H)，1.83 – 1.68 (m，3H)，0.83 – 0.75 (m，1H)，0.50– 0.42 (m，2H)，0.42 – 0.34 (m，2H)；677.3[M+H]$^+$	1.32

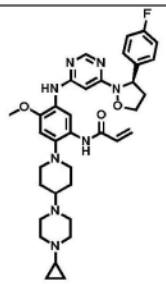
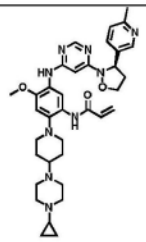
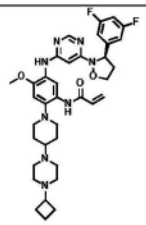
[0448]

60		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (d，J = 2.9 Hz，1H)，8.06 (s，1H)，7.39 (t，J = 8.0 Hz，1H)，7.27 (dd，J = 1.6，8.6 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.45 (dd，J = 10.2，16.9 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.26 (d，J = 16.6 Hz，1H)，5.78 – 5.56 (m，2H)，4.06 (td，J = 3.9，7.9 Hz，1H)，3.88 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.12 – 3.03 (m，2H)，2.95 – 2.83 (m，3H)，2.83 – 2.65 (m，8H)，2.17 (dtd，J = 4.8，8.0，12.8 Hz，1H)，2.08 – 1.97 (m，2H)，1.81 – 1.66 (m，3H)，0.83 – 0.78 (m，1H)，0.51 – 0.42 (m，2H)，0.41 – 0.33 (m，2H) ； 711.3[M+H]$^+$	1.52
61		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (d，J = 8.8 Hz，1H)，8.07 (s，1H)，7.14 (ddt，J = 2.8，5.9，8.8 Hz，1H)，7.04 (td，J = 4.4，9.3 Hz，1H)，6.92 (tt，J = 3.6，8.0 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.53 – 6.34 (m，2H)，6.26 (d，J = 16.7 Hz，1H)，5.76 – 5.60 (m，2H)，4.04 (td，J = 4.2，8.0 Hz，1H)，3.88 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.13 – 3.04 (m，2H)，2.97 – 2.84 (m，3H)，2.84 – 2.65 (m，8H)，2.16 (dtd，J = 4.6，8.0，12.5 Hz，1H)，2.08 – 1.98 (m，2H)，1.82 – 1.66 (m，3H)，0.83 – 0.75 (m，1H)，0.51 – 0.42 (m，2H)，0.40 – 0.34 (m，2H) ； 661.3[M+H]$^+$	1.38
62		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (d，J = 8.5 Hz，1H)，8.17 (s，1H)，7.49 (t，J = 7.3 Hz，1H)，7.40 (t，J = 7.6 Hz，1H)，7.16 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.56 (dd，J = 10.2，16.9 Hz，1H)，6.48 (d，J = 6.0 Hz，1H)，6.37 (d，J = 16.8 Hz，1H)，5.80 (t，J = 9.9 Hz，2H)，4.16 (td，J = 4.2，8.0 Hz，1H)，3.99 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.24 – 3.16 (m，2H)，3.08 – 2.95 (m，3H)，2.95 – 2.76 (m，8H)，2.32 – 2.22 (m，1H)，2.19 – 2.10 (m，2H)，1.94 – 1.77 (m，3H)，0.95 – 0.88 (m，1H)，0.61 – 0.53 (m，2H)，0.52 – 0.44 (m，2H) ； 677.3[M+H]$^+$	1.48

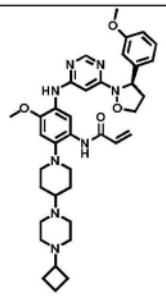
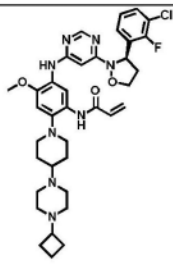
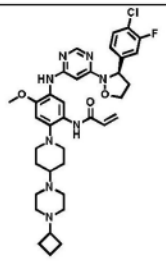
[0449]

63		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.0, 10.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 1.5, 17.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 1.5, 10.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 4.1, 7.9 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 11H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.34 (dtd, J = 4.5, 8.0, 12.6 Hz, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 3H), 0.61 – 0.48 (m, 2H), 0.48 – 0.38 (m, 2H) ; 677.3[M+H]$^+$	1.42
64		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (td, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 2H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.81 – 5.71 (m, 2H), 5.54 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 11H), 3.22 (d, J = 11.5 Hz, 5H), 2.92 (dtd, J = 12.2, 8.0, 7.5, 4.2 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 2.32 (dtd, J = 12.7, 7.6, 5.2 Hz, 2H), 2.23 – 1.96 (m, 8H), 1.13 (s, 4H), 0.91 – 0.72 (m, 4H) ; 643.59[M+H]$^+$	1.34
65		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 4H), 6.72 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.50 – 5.44 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.81 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.32 (td, J = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 4H), 1.61 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 3H), 1.46 – 1.38 (m, 3H), 1.19	1.13

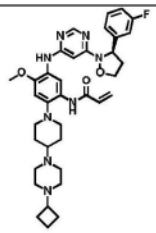
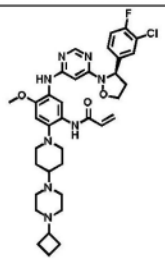
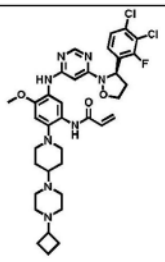
[0450]

			(s，2H)，0.87 – 0.81 (m，2H) ；655.62 $[M+H]^+$.	
66		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.88 (s，1H)，9.18 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.40 (dd，J = 8.6，5.6 Hz，2H)，7.20 (t，J = 8.8 Hz，2H)，6.89 (s，1H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.08 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.52 (t，J = 7.1 Hz，1H)，4.32 – 4.26 (m，1H)，4.04 (d，J = 7.7 Hz，3H)，3.80 (s，3H)，3.71 (s，4H)，3.41 – 3.35 (m，2H)，3.21 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.90 (d，J = 9.0 Hz，1H)，2.80 (d，J = 11.8 Hz，2H)，2.34 – 2.24 (m，2H)，2.16 (s，2H)，2.06 (s，1H)，1.65 – 1.56 (m，1H)，1.48 – 1.40 (m，1H)，1.11 (s，2H)，0.81 (d，J = 7.0 Hz，2H) ；643.34$[M+H]^+$	1.14
67		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.86 (s，1H)，8.57 (d，J = 2.4 Hz，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70 (dd，J = 8.0，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，J = 8.0 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.45 – 6.31 (m，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.5 Hz，1H)，5.72 – 5.68 (m，1H)，4.15 – 4.09 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.06 (d，J = 12.6 Hz，2H)，2.74 (m，8H)，2.54 (s，3H)，2.36 (ddt，J = 16.1，7.9，4.5 Hz，4H)，2.08 (d，J = 12.4 Hz，2H)，1.75 – 1.62 (m，4H)，0.52 – 0.39 (m，4H) ；640.63$[M+H]^+$	0.85
68		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.01 – 6.91 (m，2H)，6.81 (s，1H)，6.73 (tt，J = 2.4，9.1 Hz，1H)，6.44 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.25 (dd，J = 1.5，17.0 Hz，1H)，5.70 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.46 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.04 (td，J = 4.1，7.9 Hz，1H)，3.86 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.77 (s，3H)，3.14 – 3.03 (m，3H)，2.88 – 2.66 (m，11H)，2.55 (tt，J = 3.7，11.4 Hz，1H)，2.29 – 2.17 (m，2H)，2.16 – 2.06 (m，2H)，2.00 – 1.92 (m，4H)，1.77 – 1.68 (m，4H) ；675.4$[M+H]^+$	1.23

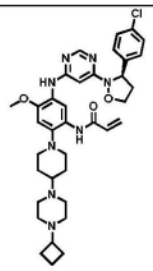
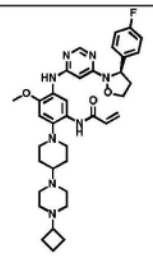
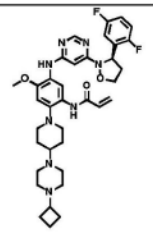
[0451]

69		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 12.2, 7.1 Hz, 4H), 6.74 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.52 – 5.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 3.46 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.82 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 3H), 2.19 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.61 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H) ; 669.62[M+H]$^+$.	1.10
70		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (ddd, J = 16.5, 10.4, 5.9 Hz, 2H), 6.25 (ddd, J = 17.1, 5.2, 2.0 Hz, 3H), 5.82 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.69 (m, 1H), 3.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.9 Hz, 8H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.19 (td, J = 14.7, 13.5, 6.9 Hz, 4H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 20.2, 10.2 Hz, 2H)。; 691.5[M+H]$^+$	1.26
71		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 1H), 7.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 1H), 3.81 (s, 5H), 3.75 (s, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.77 (dd, J = 22.8, 11.2 Hz, 3H), 2.45 – 2.26 (m, 4H), 2.19 (dd, J = 17.1, 9.1 Hz, 5H), 2.05 (d, J = 12.4	1.24

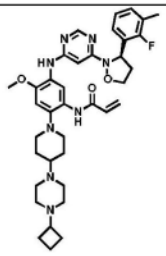
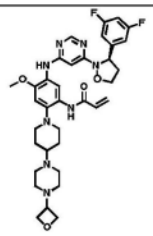
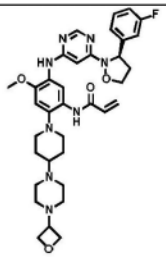
[0452]

			Hz，2H)，1.74 (dt，*J* = 28.6，9.7 Hz，3H) ；691.5[M+H]$^+$	
72		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.12 (s，1H)，9.24 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.43 (q，*J* = 7.5 Hz，1H)，7.16 (dt，*J* = 24.6，8.5 Hz，3H)，6.90 (s，1H)，6.72 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.26 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，6.07 (s，1H)，5.77 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，5.60 – 5.46 (m，1H)，4.32 (q，*J* = 7.0 Hz，2H)，4.07 (q，*J* = 7.6 Hz，2H)，3.80 (s，3H)，3.23 (d，*J* = 11.4 Hz，4H)，2.95 (h，*J* = 6.8，6.2 Hz，2H)，2.80 (t，*J* = 11.6 Hz，3H)，2.76 (dd，*J* = 22.8，11.2 Hz，3H)，2.46 – 2.28 (m，3H)，2.21 (q，*J* = 10.9，9.7 Hz，5H)，2.15 – 2.00 (m，2H)，1.74 (dt，*J* = 28.4，9.9 Hz，2H) ；657.57[M+H]$^+$	1.16
73		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.94 (s，1H)，9.20 (s，1H)，8.30 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)，7.94 (s，1H)，7.58 (dd，*J* = 7.1，2.1 Hz，1H)，7.43 (s，1H)，7.41 – 7.35 (m，2H)，6.90 (s，1H)，6.70 (dd，*J* = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.76 (dd，*J* = 9.9，2.0 Hz，1H)，5.53 (dd，*J* = 8.5，5.4 Hz，1H)，3.89 (t，*J* = 6.1 Hz，7H)，3.80 (d，*J* = 3.2 Hz，8H)，3.43 (d，*J* = 12.3 Hz，6H)，3.22 (d，*J* = 11.7 Hz，4H)，3.12 (qd，*J* = 7.3，4.2 Hz，1H)，2.92 (dt，*J* = 12.3，5.4 Hz，2H)，2.40 (t，*J* = 9.7 Hz，3H)，2.36 – 2.13 (m，8H)，1.75 (dq，*J* = 29.1，10.0，9.4 Hz，3H)，1.28 (dd，*J* = 12.7，6.7 Hz，7H) ；591.59[M+H]$^+$	1.26
74		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.47 (s，1H)，9.15 (s，1H)，8.25 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.53 (dd，*J* = 8.5，1.5 Hz，1H)，7.43 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.67 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，2H)，5.75 (d，*J* = 11.0 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.7，5.5 Hz，1H)，4.28 – 4.24 (m，1H)，3.99 (d，*J* = 7.6 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.38 (q，*J* = 7.0 Hz，5H)，3.21 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.95 – 2.86 (m，2H)，2.77 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，2.42 – 2.33 (m，3H)，	1.44

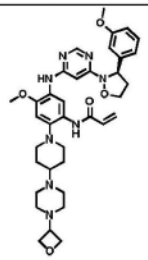
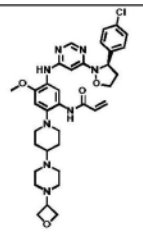
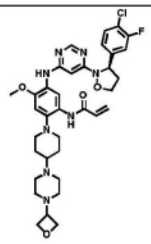
[0453]

			2.31 – 2.24 (m，2H)，2.20 (d，*J* = 10.0 Hz，5H)，2.04 (d，*J* = 11.8 Hz，2H)，1.82 – 1.65 (m，3H) ； 725.28[M+H]$^+$	
75		N-(5-((6-((R)-3-(4- 氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.68 (s，1H)，10.33 (s，1H)，9.30 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.87 (s，1H)，7.41 (dd，*J* = 24.5，8.5 Hz，4H)，6.92 (s，1H)，6.75 (dd，*J* = 16.6，10.3 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.05 (s，1H)，5.77 (d，*J* = 11.7 Hz，1H)，5.53 (dd，*J* = 7.8，5.7 Hz，1H)，4.36 – 4.29 (m，3H)，4.12 – 4.05 (m，4H)，3.81 (s，3H)，3.66 (d，*J* = 12.5 Hz，4H)，3.53 – 3.40 (m，3H)，3.25 (d，*J* = 10.4 Hz，2H)，3.01 – 2.90 (m，1H)，2.84 (d，*J* = 10.6 Hz，2H)，2.40 (dd，*J* = 19.8，9.9 Hz，2H)，2.35 – 2.25 (m，1H)，2.20 (d，*J* = 7.7 Hz，4H)，1.84 – 1.66 (m，2H)，1.66 – 1.52 (m，2H)，1.50 – 1.41 (m，1H)，1.23 (s，1H) ； 673.60[M+H]$^+$.	1.23
76		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4- 氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.79 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.43 – 7.37 (m，2H)，7.19 (s，2H)，6.88 (s，1H)，6.69 (dd，*J* = 17.0，10.4 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.09 (s，1H)，5.76 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，5.52 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，4.29 (d，*J* = 4.6 Hz，1H)，4.03 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.64 (d，*J* = 12.5 Hz，4H)，3.23 (s，3H)，2.91 (s，1H)，2.79 (s，2H)，2.39 (t，*J* = 9.6 Hz，2H)，2.34 – 2.27 (m，2H)，2.19 (t，*J* = 11.1 Hz，5H)，1.83 – 1.67 (m，3H)，1.62 (d，*J* = 5.0 Hz，2H)，1.43 (d，*J* = 5.1 Hz，2H) ； 657.36[M+H]$^+$	1.12
77		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.95 (s，1H)，9.21 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.32 (td，*J* = 9.3，4.5 Hz，1H)，7.25 – 7.12 (m，3H)，6.90 (s，1H)，6.71 (dd，*J* = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.19 (s，1H)，5.81 – 5.72 (m，2H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，5.6 Hz，1H)，3.89 (t，*J* = 6.2 Hz，1H)，3.81 (s，4H)，3.53 – 3.33 (m，4H)，3.27 – 3.18 (m，2H)，3.11 (tt，*J* = 7.4，3.7 Hz，1H)，	1.20

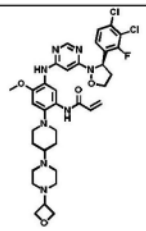
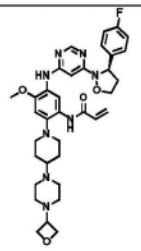
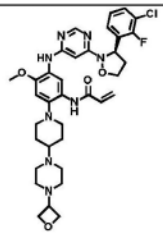
[0454]

			2.92 (ddd，*J* = 13.1，8.7，5.2 Hz，2H)，2.40 (t，*J* = 9.9 Hz，2H)，2.34 – 2.00 (m，9H)，1.73 (dt，*J* = 29.2，9.9 Hz，3H)，1.34 – 1.21 (m，8H) ； 675.67[M+H]$^+$	
78		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.99 (s，1H)，8.61 (s，1H)，8.14 (s，2H)，7.28 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.06 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.64 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.23 (ddd，*J* = 16.7，14.9，1.9 Hz，2H)，6.08 (dd，*J* = 17.3，10.3 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 10.3，1.9 Hz，1H)，5.73 (dq，*J* = 8.6，4.6 Hz，2H)，4.14 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.59 (h，*J* = 6.6 Hz，4H)，3.15 – 3.05 (m，8H)，2.78 (dtd，*J* = 11.8，7.9，3.9 Hz，2H)，2.26 (d，*J* = 1.9 Hz，3H)，2.19 – 2.09 (m，2H)，2.04 (s，4H)，1.77 (s，2H)，1.68 (q，*J* = 9.5 Hz，2H)。； 671.6[M+H]$^+$	1.22
79		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.04 – 6.91 (m，2H)，6.81 (s，1H)，6.77 – 6.68 (m，1H)，6.45 (dd，*J* = 10.3，16.9 Hz，1H)，6.35 (d，*J* = 3.8 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 1.6，17.0 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 1.6，10.2 Hz，1H)，5.46 (dd，*J* = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.04 (td，*J* = 4.0，7.8 Hz，1H)，3.86 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.77 (s，3H)，3.51 – 3.44 (m，1H)，3.11 – 3.01 (m，3H)，2.89 – 2.62 (m，8H)，2.60 – 2.50 (m，1H)，2.43 (s，3H)，2.29 – 2.16 (m，2H)，2.06 – 1.96 (m，2H)，1.77 – 1.64 (m，2H)，0.83 – 0.75 (m，2H) ； 677.3[M+H]$^+$	1.26
80		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.28 (s，1H)，9.08 (s，1H)，8.24 (s，1H)，8.04 (s，1H)，7.41 (q，*J* = 7.5 Hz，1H)，7.21 (dd，*J* = 17.1，9.1 Hz，2H)，7.11 (td，*J* = 8.6，2.7 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.33 – 6.15 (m，2H)，5.75 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.6，5.3 Hz，1H)，4.61 (t，*J* = 6.7 Hz，2H)，4.47 (t，*J* = 6.1 Hz，2H)，4.22 (td，*J* = 7.7，4.0 Hz，2H)，3.94 (q，*J* = 7.8 Hz，3H)，3.81 (s，3H)，3.38 – 3.30	1.16

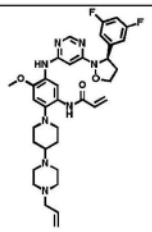
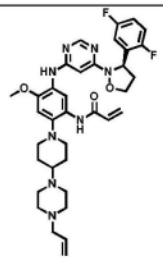
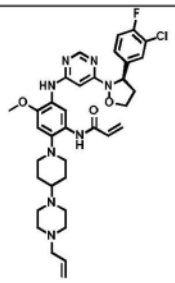
[0455]

			(m，4H)，3.21 – 3.13 (m，2H)，2.85 (dtd，*J* = 12.0，7.8，4.1 Hz，2H)，2.76 (t，*J* = 11.7 Hz，3H)，2.28 (ddd，*J* = 12.8，10.5，6.6 Hz，2H)，2.13 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，1.94 (tt，*J* = 14.2，7.0 Hz，2H) ；659.56[M+H]$^+$	
81		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.12 (s，1H)，9.16 (d，*J* = 5.5 Hz，1H)，8.33 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.33 – 7.25 (m，1H)，6.91 – 6.86 (m，4H)，6.76 – 6.67 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，2H)，5.49 – 5.42 (m，2H)，4.77 (d，*J* = 6.4 Hz，2H)，4.62 (t，*J* = 3.8 Hz，1H)，4.34 (td，*J* = 7.5，4.4 Hz，1H)，4.10 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.75 (s，3H)，3.34 (s，2H)，3.24 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.95 (dp，*J* = 12.3，4.6，3.6 Hz，1H)，2.84 (t，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.39 – 2.25 (m，2H)，2.16 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.08 (s，8H)，1.29 – 1.22 (m，2H)；671.65 [M+H]$^+$	1.11
82		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	676.23 [M+H]$^+$	1.21
83		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.10 (s，1H)，9.15 (d，*J* = 4.7 Hz，1H)，8.33 (s，1H)，7.87 (s，1H)，7.60 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，7.41 (dd，*J* = 10.3，2.0 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 8.4，1.9 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.70 (ddd，*J* = 15.7，10.4，4.2 Hz，1H)，6.31 – 6.17 (m，1H)，6.05 (d，*J* = 31.5 Hz，1H)，5.77 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，5.53 (dd，*J* = 8.5，5.5 Hz，1H)，4.74 (t，*J* = 6.0 Hz，2H)，4.32 (dd，*J* = 7.6，4.4 Hz，2H)，3.80 (s，3H)，3.32 (d，*J* = 3.2 Hz，2H)，3.23 (d，*J* = 11.4 Hz，4H)，3.05 – 2.89 (m，2H)，2.89 – 2.63 (m，2H)，2.44 (s，8H)，2.40 – 2.23 (m，2H)，2.22 – 1.94 (m，2H) ；693.5[M+H]$^+$	1.25

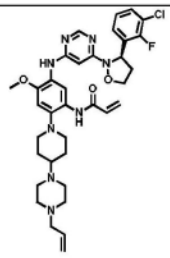
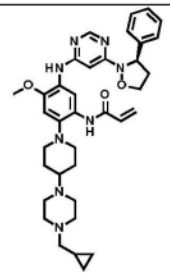
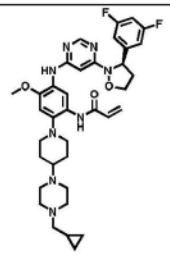
[0456]

84		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 27.0 Hz, 5H), 4.34 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 3.41 (dd, J = 22.8, 7.0 Hz, 5H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 2.79 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.14 (s, 2H) ; 727.26[M+H]$^+$	1.42
85		N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 6H), 2.91 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.14 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H) ; 659.34[M+H]$^+$	1.15
86		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.29 – 6.18 (m, 1H), 5.73 (td, J = 9.2, 8.4, 3.8 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (d, J = 12.0 Hz, 8H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (dtd, J = 11.8, 7.7, 3.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.12 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 2H) ; 693.5[M+H]$^+$	1.30

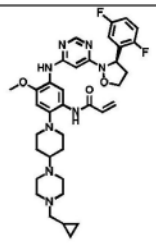
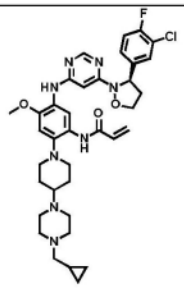
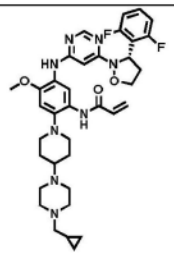
[0457]

87		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.74 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.97 (s，1H)，7.21 – 7.05 (m，4H)，6.89 (s，1H)，6.68 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.31 – 6.12 (m，3H)，6.07 – 5.91 (m，2H)，5.76 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.63 (d，J = 17.0 Hz，2H)，3.81 (s，13H)，3.57 (s，8H)，3.21 (d，J = 11.6 Hz，3H)，2.96 – 2.86 (m，2H)，2.81 (q，J = 14.1，11.5 Hz，3H)，2.32 (dq，J = 12.8，7.6 Hz，2H)，2.23 – 1.96 (m，6H) ；661.59[M+H]$^+$	1.61
88		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.90 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.32 (td，J = 9.3，4.4 Hz，1H)，7.26 – 7.11 (m，2H)，6.90 (s，1H)，6.69 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.31 – 6.10 (m，2H)，5.99 (ddt，J = 17.1，10.2，7.0 Hz，1H)，5.80 – 5.71 (m，2H)，5.70 – 5.52 (m，3H)，3.81 (s，4H)，3.74 – 3.49 (m，8H)，3.22 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.92 (ddd，J = 11.9，7.7，4.4 Hz，1H)，2.80 (t，J = 11.7 Hz，2H)，2.36 – 2.22 (m，1H)，2.22 – 2.00 (m，4H) ；661.54[M+H]$^+$	1.16
89		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.53 (s，1H)，10.39 (s，1H)，9.31 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.88 (s，1H)，7.58 (dd，J = 7.1，2.0 Hz，1H)，7.40 (ddd，J = 11.7，8.6，6.2 Hz，2H)，6.93 (s，1H)，6.73 (td，J = 16.1，10.3 Hz，1H)，6.31 – 6.18 (m，1H)，6.10 (dd，J = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.06 – 5.95 (m，1H)，5.76 (dd，J = 7.1，4.5 Hz，1H)，5.64 (d，J = 16.8 Hz，1H)，5.59 – 5.48 (m，2H)，4.36 – 4.30 (m，3H)，3.82 (s，3H)，3.73 – 3.69 (m，3H)，3.29 – 3.16 (m，3H)，2.84 (s，2H)，2.71 (d，J = 4.9 Hz，3H)，2.33 (dd，J = 12.9，5.1 Hz，1H)，2.13 (dd，J = 23.6，14.7 Hz，3H) ；677.56[M+H]$^+$.	1.27

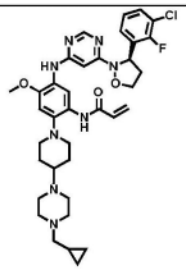
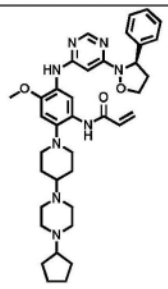
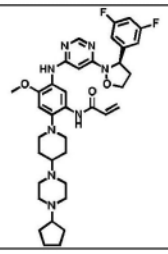
[0458]

90		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.23 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.86 (dt, J = 16.6, 8.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.67 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 8.0, 3.5 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 6.9, 5.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.73 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.85 (s, 2H) ; 677.51[M+H]$^+$	1.25
91		N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 14.4, 9.3, 3.0 Hz, 2H), 4.15 (td, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 6H), 2.38 (dtt, J = 16.3, 8.2, 4.2 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 3H), 1.68 (td, J = 12.0, 3.7 Hz, 3H), 0.93 – 0.83 (m, 2H), 0.57 – 0.49 (m, 2H), 0.12 (dt, J = 5.9, 4.5 Hz, 2H) ; 639.67[M+H]$^+$	1.33 min
92		N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (tt, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 1.6, 17.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 1.6, 10.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 4.7, 8.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 3.03 – 2.69 (m, 11H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), 0.69 – 0.61	1.23

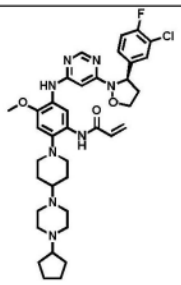
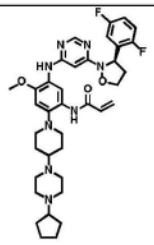
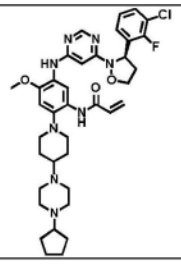
[0459]

			(m，2H)，0.28 (dt，*J* = 4.6，6.1 Hz，2H) ； 675.3[M+H]$^+$	
93		N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (s，1H)，8.18 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.26 (ddd，*J* = 3.3，5.8，9.1 Hz，1H)，7.15 (td，*J* = 4.4，9.3 Hz，1H)，7.08 – 6.99 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.62 – 6.46 (m，2H)，6.36 (dd，*J* = 1.6，17.0 Hz，1H)，5.79 (td，*J* = 3.1，9.3，9.8 Hz，2H)，4.19 – 4.10 (m，1H)，4.00 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.20 – 3.13 (m，2H)，3.02 – 2.74 (m，11H)，2.61 – 2.55 (m，2H)，2.55 – 2.48 (m，1H)，2.32 – 2.23 (m，1H)，2.11 – 2.03 (m，2H)，1.86 – 1.72 (m，2H)，1.04 – 0.95 (m，1H)，0.69 – 0.61 (m，2H)，0.31 – 0.23 (m，2H) ； 675.4[M+H]$^+$	1.17
94		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.20 (s，1H)，10.35 (s，1H)，9.30 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.88 (s，1H)，7.58 (dd，*J* = 7.0，2.0 Hz，1H)，7.46 – 7.35 (m，3H)，6.93 (s，1H)，6.74 (dt，*J* = 16.7，8.4 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.77 (d，*J* = 11.7 Hz，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.0，5.5 Hz，1H)，4.32 (dd，*J* = 7.2，4.4 Hz，2H)，4.07 (dd，*J* = 15.4，7.8 Hz，3H)，3.82 (s，3H)，3.50 (d，*J* = 11.3 Hz，4H)，3.25 (d，*J* = 10.2 Hz，4H)，3.11 (d，*J* = 7.5 Hz，3H)，2.99 – 2.82 (m，6H)，2.71 (d，*J* = 4.9 Hz，1H)，2.32 (dt，*J* = 12.7，6.4 Hz，1H)，2.17 (d，*J* = 19.0 Hz，4H)，2.09 (s，1H)，2.05 (s，1H)，1.28 (ddd，*J* = 16.7，13.1，8.3 Hz，3H)，1.12 (ddd，*J* = 21.3，10.8，5.9 Hz，3H)，0.69 – 0.59 (m，4H)，0.46 (q，*J* = 4.8 Hz，3H)，0.43 – 0.37 (m，1H) ； 691.59[M+H]$^+$.	1.26
95		N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.34 (s，1H)，9.28 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.84 (s，1H)，7.48 – 7.39 (m，1H)，7.13 (t，*J* = 8.5 Hz，2H)，6.93 (s，1H)，6.80 – 6.71 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.95 (s，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.1，1.9 Hz，1H)，5.70 (s，1H)，4.53 – 4.48 (m，1H)，4.10 – 4.03 (m，1H)，3.79 (s，3H)，3.66 (s，2H)，3.43 (t，*J* = 5.4 Hz，	1.18

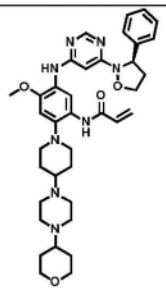
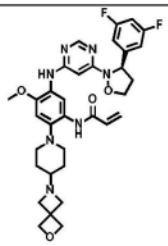
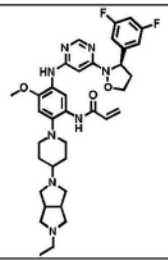
[0460]

			7H)，3.14 – 3.07 (m，2H)，2.94 (dd，*J* = 6.0，3.0 Hz，1H)，2.85 (t，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.46 (d，*J* = 4.2 Hz，1H)，2.17 (d，*J* = 19.8 Hz，4H)，1.09 (t，*J* = 7.0 Hz，3H)，0.68 – 0.60 (m，2H)，0.50 – 0.41 (m，2H) ；643.34[M+H]$^+$	
96		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.96 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.14 (d，*J* = 8.3 Hz，2H)，7.55 – 7.47 (m，1H)，7.47 – 7.41 (m，1H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.77 – 5.67 (m，2H)，4.07 (s，4H)，3.90 – 3.81 (m，2H)，3.80 (s，3H)，3.05 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，2.81 (dd，*J* = 8.4，4.0 Hz，2H)，2.71 – 2.62 (m，2H)，2.15 (d，*J* = 6.5 Hz，2H)，1.91 (s，4H)，1.85 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，1.69 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，1.18 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，0.82 (dd，*J* = 12.6，5.5 Hz，1H)，0.45 (dt，*J* = 8.5，2.9 Hz，2H)，0.06 (q，*J* = 4.8 Hz，2H) ；691.59[M+H]$^+$	1.28
97		N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.2 Hz，2H)，7.35 (d，*J* = 3.5 Hz，2H)，7.25 (q，*J* = 6.9 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.40 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.79 – 5.64 (m，2H)，4.15 (td，*J* = 7.7，4.3 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 7.6 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.80 – 2.70 (m，4H)，2.59 (dq，*J* = 3.9，2.5，1.9 Hz，2H)，2.50 (s，2H)，2.33 (s，6H)，2.09 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.89 (s，2H)，1.76 – 1.64 (m，4H)，1.57 (t，*J* = 6.2 Hz，2H)，1.42 (d，*J* = 9.7 Hz，2H) ；653.61 [M+H]$^+$	1.29 min
98		N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.20 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.00 – 6.89 (m，2H)，6.80 (s，1H)，6.72 (tt，*J* = 2.4，9.1 Hz，1H)，6.44 (dd，*J* = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 1.5，16.9 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 1.6，10.3 Hz，1H)，5.46 (dd，*J* = 4.7，8.7 Hz，1H)，4.08 –	1.23

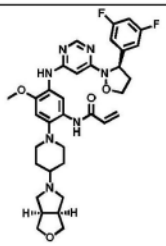
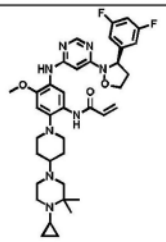
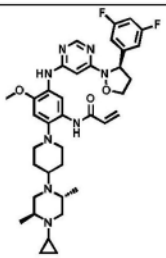
[0461]

			3.97 (m，1H)，3.85 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.76 (s，3H)，3.09 – 2.98 (m，3H)，2.86 – 2.58 (m，12H)，2.44 – 2.32 (m，1H)，2.22 (dtd，J = 4.6，8.1，12.6 Hz，1H)，1.98 – 1.86 (m，5H)，1.73 – 1.60 (m，5H)，1.58 – 1.48 (m，2H)，1.45 – 1.36 (m，2H)；689.3[M+H]$^+$	
99		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.42 (s，1H)，10.33 (s，1H)，9.30 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.58 (dd，J = 7.0，2.0 Hz,13H)，7.47 – 7.35 (m，2H)，6.93 (s，1H)，6.74 (dt，J = 16.7，8.3 Hz，1H)，6.26 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.11 (s，1H)，5.77 (d，J = 11.6 Hz，1H)，5.58 – 5.51 (m，1H)，4.37 – 4.28 (m，2H)，4.07 (dd，J = 15.5，7.8 Hz，4H)，3.81 (s，3H)，3.44 (d，J = 7.6 Hz，2H)，3.25 (d，J = 10.6 Hz，2H)，3.00 – 2.88 (m，2H)，2.83 (t，J = 10.6 Hz，3H)，2.72 (d，J = 4.9 Hz，1H)，2.33 (td，J = 12.7，7.6 Hz，2H)，2.16 (d，J = 15.4 Hz，3H)，2.05 (s，4H)，1.88 – 1.67 (m，6H)，1.63 – 1.48 (m，5H)，1.28 (ddd，J = 16.5，13.1，8.4 Hz，2H)；705.58[M+H]$^+$.	1.28
100		N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (s，1H)，8.18 (d，J = 0.9 Hz，1H)，7.26 (ddd，J = 3.2，5.8，9.1 Hz，1H)，7.15 (td，J = 4.3，9.3 Hz，1H)，7.08 – 6.98 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.61 – 6.49 (m，2H)，6.36 (dd，J = 1.6，17.0 Hz，1H)，5.79 (td，J = 3.1，9.2，9.7 Hz，2H)，4.19 – 4.10 (m，1H)，3.99 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.20 – 3.12 (m，2H)，3.06 – 2.76 (m，12H)，2.59 – 2.50 (m，1H)，2.27 (dtd，J = 4.6，8.1，12.7 Hz，1H)，2.11 – 2.00 (m，5H)，1.87 – 1.73 (m，5H)，1.72 – 1.63 (m，2H)，1.62 – 1.51 (m，2H)；689.4[M+H]$^+$	1.22
101		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.96 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.14 (d，J = 7.9 Hz，2H)，7.51 (t，J = 7.5 Hz，1H)，7.45 (t，J = 7.1 Hz，1H)，7.23 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.64 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.21 (d，J = 17.9 Hz，1H)，5.73 (dd，J = 9.1，5.0 Hz，	1.28

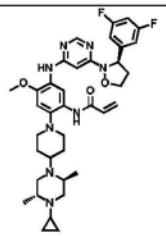
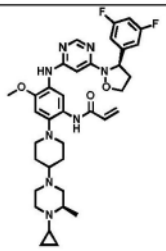
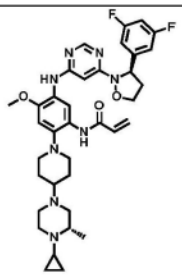
[0462]

			2H)，4.17 (td，*J* = 7.9，3.6 Hz，2H)，3.85 (q，*J* = 8.0 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.17 (s，2H)，3.04 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.81 (dtd，*J* = 12.1，8.1，3.6 Hz，2H)，2.72 – 2.61 (m，2H)，2.41 (q，*J* = 8.1 Hz，2H)，2.21 (tdd，*J* = 12.7，9.5，5.8 Hz，2H)，1.88 (s，4H)，1.76 (td，*J* = 11.0，5.9 Hz，2H)，1.68 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，1.66 – 1.54 (m，2H)，1.50 (ddt，*J* = 12.4，9.3，3.7 Hz，2H)，1.37 – 1.20 (m，2H)；705.62[M+H]$^+$	
102		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.3 Hz，2H)，7.34 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.24 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 16.2 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.76 – 5.71 (m，1H)，5.71 – 5.66 (m，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，4.4 Hz，1H)，4.10 – 4.05 (m，1H)，4.05 – 3.99 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.39 (td，*J* = 11.9，1.9 Hz，2H)，3.06 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.73 (dt，*J* = 22.3，7.0 Hz，11H)，2.49 – 2.32 (m，4H)，2.09 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，1.85 – 1.77 (m，2H)，1.74 – 1.54 (m，4H)；669.75[M+H]$^+$	1.87
103		N-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) δ 9.00 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.17 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.17 – 7.06 (m，3H)，6.84 (s，1H)，6.63 – 6.52 (m，1H)，6.36 (s，1H)，6.20 (d，*J* = 17.4 Hz，1H)，5.72 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.6，5.0 Hz，1H)，4.83 – 4.68 (m，1H)，4.62 (s，3H)，4.43 – 4.20 (m，2H)，4.13 (td，*J* = 7.8，4.0 Hz，1H)，3.88 – 3.75 (m，4H)，3.67 – 3.54 (m，1H)，3.22 – 2.92 (m，5H)，2.80 – 2.58 (m，4H)，2.30 – 2.19 (m，1H)，2.09 – 1.85 (m，2H)；634.54 [M+H]$^+$.	1.39
104		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-(5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) δ 8.98 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.16 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.16 – 7.08 (m，3H)，6.82 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.24 – 6.17 (m，1H)，5.87 (dd，*J* = 10.3，1.8 Hz，1H)，5.72 (d，*J* = 11.0 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.6，5.0 Hz，	1.28

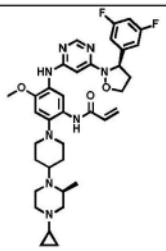
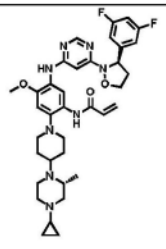
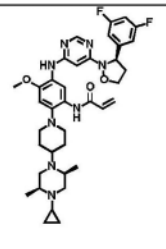
[0463]

		酰胺;	1H)，4.13 (td，*J* = 7.8，3.9 Hz，1H)，3.97 – 3.76 (m，5H)，3.62 – 3.47 (m，2H)，3.12 – 2.98 (m，5H)，2.90 – 2.62 (m，9H)，2.29 – 2.16 (m，2H)，1.98 – 1.88 (m，2H)，1.78 – 1.66 (m，2H)，1.14 (t，*J* = 10.7 Hz，3H) ； 675.62 $[M+H]^+$	
105		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) δ 9.12 – 8.91 (m，1H)，8.65 (s，1H)，8.17 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.17 – 7.07 (m，3H)，6.84 (s，1H)，6.56 (s，1H)，6.38 (s，1H)，6.22 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，5.77 – 5.67 (m，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.6，5.0 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.8，3.9 Hz，1H)，3.94 – 3.69 (m，7H)，3.66 – 3.44 (m，3H)，3.19 – 2.97 (m，5H)，2.81 – 2.64 (m，4H)，2.29 – 2.18 (m，1H)，2.14 – 1.82 (m，4H) ； 648.57 $[M+H]^+$	1.42
106		N-(2-(4-(4-环丙基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	689.7 $[M+H]^+$	1.33
107		N-(2-(4-((2R,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.62 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.12 (ddd，*J* = 8.2，6.2，3.2 Hz，3H)，6.84 (s，1H)，6.68 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 16.9，2.1 Hz，1H)，5.72 (d，*J* = 10.9 Hz，1H)，5.55 (dt，*J* = 10.5，5.1 Hz，1H)，3.85 (dd，*J* = 15.5，7.4 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.17 (s，2H)，3.05 (q，*J* = 14.6，13.2 Hz，4H)，2.88 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.80 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，2.75 (dt，*J* = 12.6，3.8 Hz，3H)，2.67 (q，*J* = 1.8 Hz，1H)，2.55 (d，*J* = 6.1 Hz，1H)，2.39 – 2.32 (m，2H)，2.30 – 2.19 (m，2H)，2.00 (td，*J* = 10.6，5.5 Hz，4H)，1.71 (s，3H)，1.23 (s，3H)，1.11 (d，J = 6.2 Hz，3H)，0.99 (d，*J* = 6.1 Hz，2H)。； 689.6 $[M+H]^+$	1.32

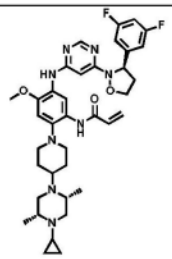
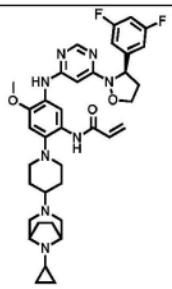
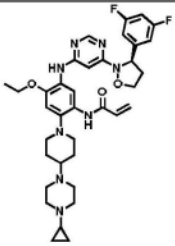
[0464]

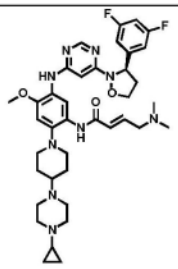
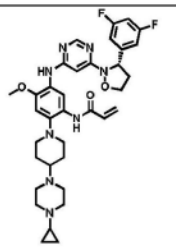
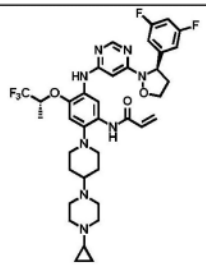
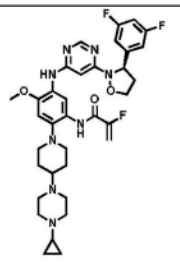
108		N-(2-(4-((2S,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	689.6 $[M+H]^+$	1.29
109		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.00 (d，J = 4.3 Hz，2H)，6.85 (s，1H)，6.77 (tt，J = 2.5，9.1 Hz，1H)，6.50 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.39 (s，1H)，6.30 (d，J = 16.4 Hz，1H)，5.75 (d，J = 10.6 Hz，1H)，5.50 (dd，J = 4.8，8.6 Hz，1H)，4.12 – 4.05 (m，1H)，3.91 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.14 – 3.05 (m，4H)，2.80 – 2.70 (m，3H)，2.68 – 2.58 (m，2H)，2.58 – 2.50 (m，2H)，2.33 – 2.19 (m，2H)，2.11 – 2.00 (m，2H)，1.83 – 1.71 (m，2H)，1.71 – 1.59 (m，1H)，1.22 (d，3H)，0.67 (dt，J = 5.8，11.5 Hz，1H)，0.58 (dt，J = 4.8，10.2 Hz，1H)，0.49 (q，J = 7.5，9.1 Hz，1H)，0.32 (dt，J = 5.4，10.8 Hz，1H) ； 675.4$[M+H]^+$	1.41
110		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.07 (d，J = 4.5 Hz，2H)，6.92 (s，1H)，6.84 (tt，J = 2.5，9.1 Hz，1H)，6.57 (dd，J = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.46 (s，1H)，6.37 (d，J = 16.8 Hz，1H)，5.82 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.57 (dd，J = 4.7，8.7 Hz，1H)，4.15 (dd，J = 4.2，7.9 Hz，1H)，3.97 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.22 – 3.15 (m，4H)，2.86 – 2.70 (m，5H)，2.68 – 2.58 (m，2H)，2.42 – 2.28 (m，2H)，2.17 – 2.08 (m，2H)，1.89 – 1.79 (m，2H)，1.78 – 1.68 (m，1H)，1.30 (d，J = 6.5 Hz，3H)，0.75 (dt，J = 5.8，11.6 Hz，1H)，0.65 (dt，J = 4.8，10.2 Hz，1H)，0.61 – 0.51 (m，1H)，0.39 (dt，J = 5.2，10.5 Hz，1H) ； 675.4$[M+H]^+$	1.41

[0465]

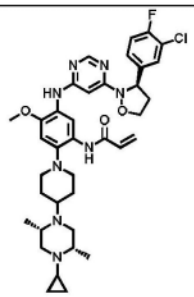
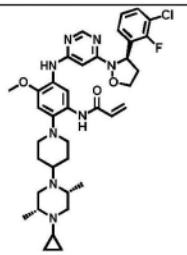
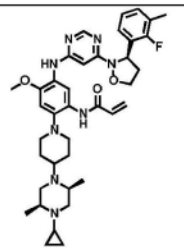
111		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.14 – 7.02 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.87 – 6.78 (m，1H)，6.57 (dd，J = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.47 (s，1H)，6.37 (dd，J = 1.5，17.0 Hz，1H)，5.82 (d，J = 9.8 Hz，1H)，5.57 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.19 – 4.12 (m，2H)，3.98 (q，J = 7.9 Hz，2H)，3.89 (s，3H)，3.21 (d，J = 11.5 Hz，4H)，3.14 (d，J = 8.0 Hz，1H)，3.08 – 3.02 (m，2H)，2.96 – 2.81 (m，5H)，2.76 – 2.57 (m，2H)，2.53 – 2.44 (m，1H)，2.39 – 2.31 (m，1H)，1.30 (d，J = 6.4 Hz，3H)，0.56 (d，J = 6.3 Hz，2H)，0.47 (s，2H) ；675.4[M+H]$^+$	1.3
112		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.11 – 7.02 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.91 – 6.78 (m，1H)，6.57 (dd，J = 10.2，16.9 Hz，1H)，6.47 (s，1H)，6.37 (dd，J = 1.5，16.8 Hz，1H)，5.82 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.57 (dd，J = 4.8，8.6 Hz，1H)，4.19 – 4.12 (m，2H)，3.98 (q，J = 7.9 Hz，2H)，3.89 (s，3H)，3.21 (d，J = 12.7 Hz，4H)，3.10 – 3.01 (m，3H)，2.99 – 2.79 (m，5H)，2.65 (d，J = 18.7 Hz，2H)，2.54 – 2.42 (m，1H)，2.36 – 2.29 (m，1H)，1.32 – 1.30 (m，3H)，0.56 (d，J = 6.4 Hz，2H)，0.47 (s，2H) ；675.4[M+H]$^+$	1.31
113		N-(2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.01 (s，1H)，9.29 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.22 – 7.06 (m，4H)，6.94 (d，J = 18.2 Hz，1H)，6.65 (ddd，J = 52.1，16.8，10.2 Hz，1H)，6.25 (d，J = 17.0 Hz，1H)，6.15 (s，1H)，5.81 – 5.71 (m，2H)，5.55 (dd，J = 8.6，5.4 Hz，2H)，4.04 (q，J = 7.7 Hz，4H)，3.81 (d，J = 4.2 Hz，6H)，3.57 (s，6H)，3.21 (d，J = 33.4 Hz，5H)，3.03 – 2.87 (m，4H)，2.88 – 2.63 (m，2H)，2.39 – 2.23 (m，3H)，2.11 (d，J = 20.3 Hz，3H)，1.74 (s，2H)，1.57 (s，6H)。；689.6 [M+H]$^+$	1.40

[0466]

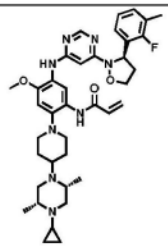
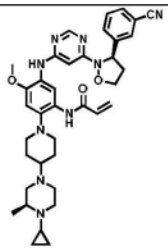
114		N-(2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.12 (dq, J = 7.7, 3.0, 1.7 Hz, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 – 5.67 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.11 – 2.93 (m, 4H), 2.77 (ddd, J = 12.1, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 3H), 2.60 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 3H), 2.44 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 2H), 2.31 – 2.18 (m, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.58 – 0.49 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 3H), 0.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。; 689.6 $[M+H]^+$	1.41
115		N-(2-(4-((1R,5S)-8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 2H), 6.40 – 6.23 (m, 2H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.05 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.82 – 2.63 (m, 5H), 2.55 – 2.49 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 7H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.50 – 0.43 (m, 2H); 687.53 $[M+H]^+$	1.21
116		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-乙氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (s, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 10.3, 16.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 1.6, 10.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 4.9, 8.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.02 – 2.89 (m, 4H), 2.91 – 2.76 (m, 7H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (td, J = 4.1, 12.0 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.54 (dd, J = 4.5, 6.7 Hz, 2H), 0.49 – 0.40 (m, 2H) ; 675.4$[M+H]^+$	1.33

	117		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.11 – 7.02 (m，2H)，6.95 – 6.80 (m，4H)，6.76 – 6.72 (m，2H)，6.56 – 6.44 (m，2H)，5.57 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.16 (td，J = 3.9，7.7 Hz，2H)，3.97 (d，J = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，4H)，3.16 (s，3H)，3.03 (s，3H)，2.89 – 2.78 (m，10H)，2.41 – 2.28 (m，2H)，2.14 – 2.09 (m，2H)，1.87 – 1.76 (m，4H)，0.59 – 0.53 (m，2H)，0.50 – 0.44 (m，2H) ；718.4[M+H]$^+$	1.1
	118		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.04 – 6.97 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.73 – 6.64 (m，2H)，6.39 – 6.19 (m，2H)，5.74 (d，J = 11.1 Hz，1H)，5.67 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.19 – 4.11 (m，1H)，4.06 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.12 – 3.00 (m，2H)，2.81 – 2.59 (m，10H)，2.40 – 2.29 (m，2H)，2.14 – 2.03 (m，2H)，1.76 – 1.60 (m，4H)，0.51 – 0.38 (m，4H)；661.54 [M+H]$^+$	1.19
[0467]	119		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.11 – 6.98 (m，3H)，6.90 – 6.77 (m，1H)，6.63 – 6.49 (m，1H)，6.41 (d，J = 6.0 Hz，2H)，5.83 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.57 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.19 – 4.13 (m，1H)，3.97 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.23 – 3.14 (m，3H)，3.06 – 2.91 (m，4H)，2.91 – 2.76 (m，8H)，2.40 – 2.29 (m，1H)，2.17 – 2.11 (m，2H)，1.93 – 1.75 (m，4H)，1.44 (d，J = 6.5 Hz，3H)，0.60 – 0.52 (m，2H)，0.52 – 0.45 (m，2H) ；743.3[M+H]$^+$	1.42
	120		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)-2-氟丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.30 (d，J = 3.6 Hz，1H)，8.70 (s，1H)，8.42 (d，J = 1.2 Hz，1H)，8.19 (s，1H)，7.13 (ddd，J = 7.9，5.4，2.9 Hz，3H)，6.95 (s，1H)，6.44 (s，1H)，5.79 – 5.61 (m，1H)，5.29 (dd，J = 13.9，3.0 Hz，1H)，4.14 (td，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.82 (s，4H)，3.06 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.88 (d，J = 30.1 Hz，5H)，2.77 (ddt，J = 15.4，7.4，4.0 Hz，8H)，2.32 – 2.18 (m，1H)，2.11 – 2.03 (m，2H)，1.65 (td，J = 11.9，3.6	1.35

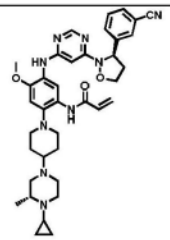
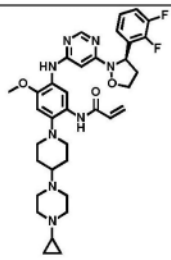
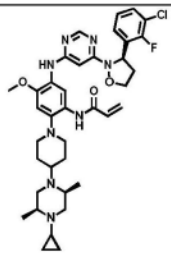
[0468]

			Hz，2H)，1.24 (dd，*J* = 4.6，2.5 Hz，2H)，0.45 (dt，*J* = 6.2，2.9 Hz，2H)，0.36 (q，*J* = 3.4，2.9 Hz，2H)。；679.5 $[M+H]^+$	
121		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.31 (s，1H)，9.38 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.88 (d，*J* = 73.3 Hz，1H)，7.59 (dd，*J* = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.46 – 7.34 (m，2H)，6.96 (d，*J* = 22.5 Hz，1H)，6.68 (ddd，*J* = 55.9，17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.1，1.9 Hz，1H)，5.54 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)，4.32 (d，*J* = 4.6 Hz，1H)，4.19 – 4.00 (m，3H)，3.97 (s，1H)，3.82 (d，*J* = 4.1 Hz，3H)，3.71 (s，1H)，3.57 (d，*J* = 2.2 Hz，2H)，3.44 – 3.35 (m，1H)，3.24 (d，*J* = 30.2 Hz，3H)，2.96 (ddd，*J* = 17.0，8.7，4.8 Hz，3H)，2.83 – 2.67 (m，1H)，2.33 (dt，*J* = 9.5，5.2 Hz，2H)，2.15 (s，2H)，1.77 (s，2H)，1.61 (d，*J* = 13.5 Hz，4H)，1.46 – 1.34 (m，1H)，0.84 (d，*J* = 6.8 Hz，3H)。705.3$[M+H]^+$	1.45
122		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.04 (d，*J* = 35.7 Hz，3H)，8.21 (s，1H)，7.56 – 7.49 (m，1H)，7.46 – 7.39 (m，2H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，2H)，6.85 (s，1H)，6.51 (t，*J* = 13.9 Hz，1H)，6.32 (s，2H)，6.28 – 6.17 (m，2H)，5.80 – 5.67 (m，4H)，4.21 (dt，*J* = 7.9，4.1 Hz，2H)，3.91 (q，*J* = 7.9 Hz，2H)，3.81 (s，6H)，3.45 (d，*J* = 9.5 Hz，1H)，3.16 (d，*J* = 9.3 Hz，3H)，2.94 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，2.89 – 2.77 (m，4H)，2.68 (d，*J* = 11.1 Hz，4H)，2.22 (dq，*J* = 13.1，7.8，6.6 Hz，3H)，2.14 (s，2H)，1.79 (s，2H)，1.60 (s，1H)，1.32 – 1.14 (m，10H)，0.67 (s，2H)，0.48 (d，*J* = 35.5 Hz，3H)。；705.6[M+H]+	1.42
123		N-(2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.94 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.28 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.06 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.66 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 9.3，4.4 Hz，2H)，4.14 (td，*J* = 7.8，3.8 Hz，1H)，3.84 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.02 (d，*J* =	1.40

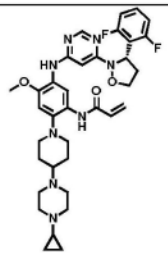
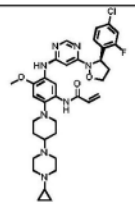
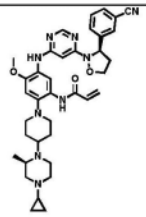
[0469]

			11.0 Hz，2H)，2.95 (s，1H)，2.77 (dt，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，2.67 (q，*J* = 9.5，8.4 Hz，2H)，2.64 – 2.54 (m，3H)，2.43 (dd，*J* = 11.0，3.2 Hz，2H)，2.26 (d，*J* = 2.0 Hz，3H)，2.22 – 2.09 (m，2H)，1.82 (t，*J* = 12.9 Hz，2H)，1.55 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，1.24 (s，3H)，1.09 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)，0.94 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.53 (q，*J* = 6.0 Hz，1H)，0.42 – 0.31 (m，2H)。；685.6[M+H]$^+$	
124		N-(2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.09 (s，1H)，8.21 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.22 (dt，*J* = 13.8，7.4 Hz，2H)，7.07 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.51 (t，*J* = 13.9 Hz，1H)，6.32 – 6.17 (m，2H)，5.74 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.7，5.2 Hz，1H)，4.21 (q，*J* = 6.0，4.7 Hz，1H)，3.92 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.45 (s，1H)，3.15 (s，3H)，3.02 – 2.88 (m，1H)，2.84 (d，*J* = 8.3 Hz，2H)，2.69 (d，*J* = 13.1 Hz，3H)，2.54 (s，1H)，2.26 (d，*J* = 2.0 Hz，3H)，2.24 – 2.08 (m，3H)，1.80 (s，2H)，1.57 (d，*J* = 19.0 Hz，1H)，1.38 – 1.12 (m，8H)，0.67 (s，1H)，0.49 (d，*J* = 35.7 Hz，2H)，0.21 (s，1H)。；685.7[M+H]$^+$	1.41
125		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.81 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.78 (s，1H)，7.70 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.54 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，7.45 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.75 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.40 – 6.23 (m，*J* = 17.0，12.9 Hz，2H)，5.77 – 5.68 (m，2H)，4.19 – 4.13 (m，1H)，4.08 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.11 – 3.02 (m，4H)，2.99 – 2.92 (m，1H)，2.85 – 2.68 (m，3H)，2.65 – 2.51 (m，2H)，2.49 – 2.29 (m，3H)，2.14 – 2.08 (m，3H)，1.79 – 1.67 (m，2H)，1.61 – 1.53 (m，1H)，1.23 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.70 – 0.58 (m，2H)，0.50 – 0.30 (m，2H)；664.54 [M+H]$^+$	1.10

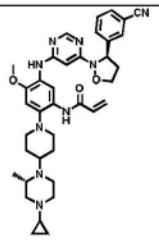
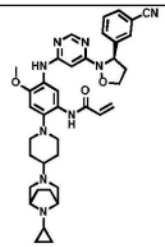
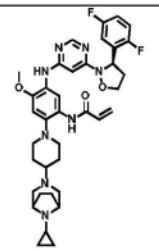
[0470]

126		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 6.73 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 – 6.24 (m, 2H), 5.78 – 5.67 (m, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.07 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 – 3.00 (m, 5H), 2.84 – 2.46 (m, 7H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 – 0.61 (m, 2H), 0.51 – 0.33 (m, 2H); 664.59 $[M+H]^+$	1.10
127		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 5.74 – 5.69 (m, 1H), 3.85 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.81 (dtd, J = 12.0, 8.0, 3.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 3H), 2.34 – 2.15 (m, 3H), 1.91 (s, 7H), 1.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (tt, J = 12.8, 6.6 Hz, 3H), 1.57 (dq, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.39 (dt, J = 6.2, 3.0 Hz, 2H), 0.27 (p, J = 3.9 Hz, 2H)。; 661.5 $[M+H]^+$	1.23
128		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dt, J = 9.5, 4.2 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.69 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.26 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.80 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.57 – 0.49 (m, 1H), 0.37 (d, J = 7.0	1.43

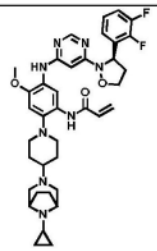
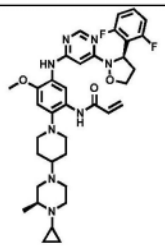
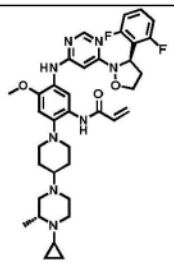
[0471]

			Hz，2H)，0.13 (d，J = 9.8 Hz，1H)。；705.5[M+H]$^+$	
129		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.87 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.26 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.42 (ddd，J = 8.5，6.5，2.0 Hz，1H)，7.12 (t，J = 8.5 Hz，2H)，6.89 (s，1H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.99 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.2，1.9 Hz，1H)，5.69 (s，1H)，4.48 – 4.41 (m，1H)，4.01 (d，J = 11.2 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.70 (s，4H)，3.57 (s，2H)，3.21 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.91 (s，1H)，2.79 (t，J = 11.8 Hz，2H)，2.46 (s，1H)，2.16 (s，2H)，2.09 (s，3H)，1.24 (s，2H)，1.10 (s，2H)，0.80 (d，J = 6.4 Hz，2H)。；661.3[M+H]$^+$	1.14
130		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	676.3[M+H]$^+$	1.34
131		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.79 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.78 (s，1H)，7.70 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.55 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.50 – 7.42 (m，2H)，6.76 (s，1H)，6.68 (s，1H)，6.40 – 6.24 (m，2H)，5.76 (dd，J = 9.7，1.6 Hz，1H)，5.71 (dd，J = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.19 – 4.11 (m，1H)，4.07 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.17 – 3.04 (m，3H)，3.02 – 2.91 (m，4H)，2.87 – 2.77 (m，2H)，2.76 – 2.58 (m，3H)，2.45 – 2.28 (m，2H)，2.00 – 1.87 (m，3H)，1.76 – 1.65 (m，2H)，1.18 (d，J = 6.3 Hz，3H)，0.53 – 0.42 (m，J = 5.7 Hz，4H)；664.54 [M+H]$^+$	1.12

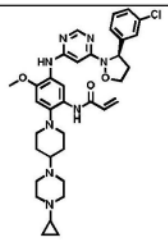
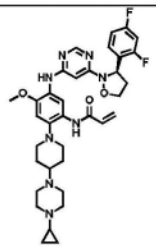
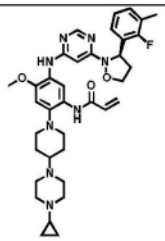
[0472]

132		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.39 – 6.23 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 – 3.04 (m, 3H), 3.00 – 2.89 (m, 4H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.52 – 0.43 (m, 4H); 664.59 $[M+H]^+$	1.12
133		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 – 6.24 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.07 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.85 – 2.65 (m, 7H), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 7H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 0.81 – 0.73 (m, 2H), 0.56 – 0.48 (m, 2H); 676.59 $[M+H]^+$	1.13
134		N-(2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.40 – 6.23 (m, 2H), 5.89 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 4H), 2.53 – 2.46 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 1.99 – 1.83 (m, 7H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 0.59 – 0.52 (m, 2H), 0.49 – 0.41 (m, 2H); 687.53 $[M+H]^+$	1.22

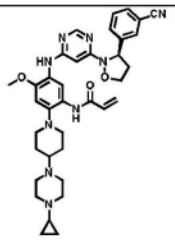
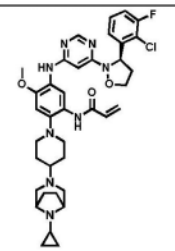
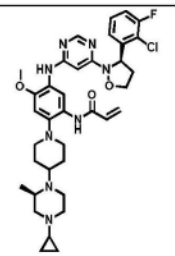
[0473]

135		N-(2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 – 6.23 (m, 2H), 5.92 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.92 – 2.53 (m, 7H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 7H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 0.71 – 0.62 (m, 2H), 0.53 – 0.44 (m, 2H); 687.53 $[M+H]^+$	1.22
136		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.94 – 5.88 (m, 1H), 5.78 – 5.64 (m, 2H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 3.97 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 26.2 Hz, 4H), 2.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.67 (m, 4H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.56 – 1.53 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 1H), 0.36 – 0.29 (m, 1H); 675.6$[M+H]^+$	1.11
137		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.90 – 6.88 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 5.76 – 5.68 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 3.97 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 4H), 2.92 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 4H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.54 – 2.48 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (dt, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.67 – 0.59 (m, 2H), 0.48 – 0.40 (m, 1H), 0.37 – 0.30 (m, 1H); 675.6$[M+H]^+$	1.10

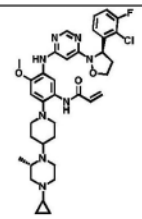
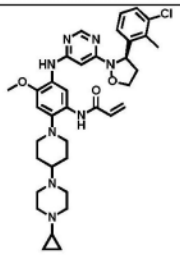
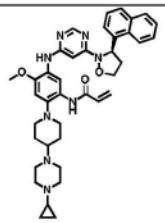
[0474]

138		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 – 6.19 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 2.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.7 Hz, 3H), 2.28 (dtd, *J* = 17.0, 9.1, 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 0.63 – 0.44 (m, 4H)。; 659.5[M+H]$^+$	1.19
139		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.67 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.12 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.7, 6.4 Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.76 – 3.58 (m, 5H), 3.21 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 1H), 0.89 – 0.67 (m, 4H) ; 661.5[M+H]$^+$	1.19
140		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.14 (td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (dd, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 11.6 Hz, 3H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 1.88 (s, 8H), 1.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 1.70 (d, *J* = 12.1 Hz,	1.26

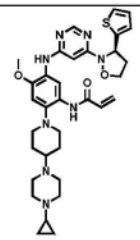
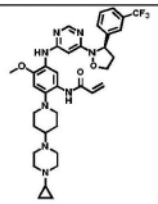
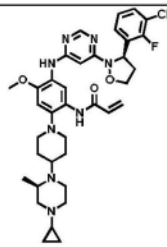
[0475]

			3H)，1.58 (tt，J = 6.6，3.7 Hz，1H)，0.39 (dt，J = 6.2，3.0 Hz，3H)，0.30 – 0.26 (m，2H)。；657.5 $[M+H]^+$	
141		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.93 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.94 (s，1H)，7.83 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.78 (d，J = 7.5 Hz，2H)，7.72 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.60 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.14 (s，1H)，5.80 – 5.72 (m，1H)，5.58 (dd，J = 8.5，5.5 Hz，1H)，3.89 (t，J = 6.1 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.57 (s，2H)，3.43 (d，J = 16.8 Hz，2H)，3.37 (t，J = 7.0 Hz，1H)，3.22 (d，J = 11.6 Hz，2H)，3.07 – 2.58 (m，7H)，2.40 – 2.28 (m，2H)，2.16 (s，3H)，2.13 – 2.00 (m，3H)，1.15 (d，J = 7.0 Hz，2H)，0.82 (d，J = 7.0 Hz，3H)。；650.5 $[M+H]^+$	1.15
142		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.80 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.32 (d，J = 0.6 Hz，1H)，7.46 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.24 – 7.18 (m，1H)，7.07 – 7.02 (m，1H)，6.75 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.40 – 6.24 (m，2H)，5.95 (dd，J = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.14 – 4.04 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.41 (s，2H)，3.08 – 2.99 (m，2H)，2.99 – 2.88 (m，1H)，2.76 – 2.63 (m，4H)，2.62 – 2.53 (m，2H)，2.40 – 2.32 (m，1H)，2.28 – 2.19 (m，1H)，2.03 – 1.86 (m，7H)，1.70 – 1.57 (m，2H)，0.69 – 0.61 (m，2H)，0.52 – 0.45 (m，2H)；703.50 $[M+H]^+$	1.37
143		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.80 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.46 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.32 (s，1H)，7.24 – 7.18 (m，1H)，7.05 (dd，J = 12.3，4.7 Hz，1H)，6.74 (d，J = 7.1 Hz，1H)，6.71 (s，1H)，6.39 – 6.23 (m，2H)，5.94 (dd，J = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.13 – 4.03 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.10 – 3.01 (m，4H)，2.99 – 2.89 (m，2H)，2.79 – 2.67 (m，2H)，2.67 – 2.51 (m，2H)，2.50 – 2.37 (m，2H)，2.29 – 2.19 (m，1H)，2.14 – 2.07 (m，3H)，	1.34

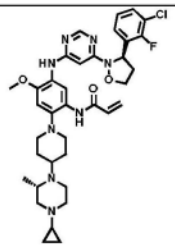
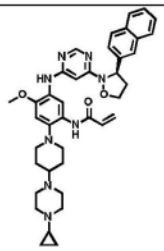
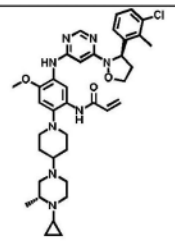
[0476]

			1.80 – 1.67 (m，2H)，1.61 – 1.54 (m，1H)，1.23 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.69 – 0.59 (m，2H)，0.50 – 0.31 (m，2H)；691.45 $[M+H]^+$	
144		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.78 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.48 – 7.40 (m，2H)，7.08 – 7.01 (m，1H)，6.74 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.40 – 6.24 (m，2H)，5.94 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.7，1.7 Hz，1H)，4.15 – 4.02 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.14 – 2.89 (m，6H)，2.79 – 2.43 (m，6H)，2.27 – 2.20 (m，1H)，2.15 – 2.07 (m，3H)，1.82 – 1.70 (m，2H)，1.64 – 1.55 (m，1H)，1.24 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.71 – 0.60 (m，2H)，0.51 – 0.32 (m，2H)；691.50 $[M+H]^+$	1.32
145		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.94 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.14 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 (d，*J* = 7.8 Hz，2H)，7.34 (dd，*J* = 8.0，1.3 Hz，2H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，2H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 17.1，2.0 Hz，1H)，5.69 (dd，*J* = 8.9，4.6 Hz，2H)，4.16 – 4.13 (m，1H)，3.79 (s，3H)，2.89 (t，*J* = 6.2 Hz，1H)，2.86 – 2.78 (m，2H)，2.65 (d，*J* = 11.4 Hz，4H)，2.27 (s，2H)，2.11 – 2.07 (m，1H)，1.89 (s，8H)，1.83 (d，*J* = 12.4 Hz，3H)，1.71 (s，2H)，1.58 (dt，*J* = 6.5，3.1 Hz，2H)，0.39 (dd，*J* = 6.4，2.2 Hz，2H)，0.28 – 0.26 (m，2H)。；673.5 $[M+H]^+$	1.31
146		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，8.15 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.88 (dd，*J* = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.79 – 7.75 (m，2H)，7.55 – 7.45 (m，3H)，6.91 (s，1H)，6.78 – 6.75 (m，2H)，6.42 – 6.21 (m，4H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.20 – 4.15 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.09 – 3.03 (m，2H)，2.99 – 2.94 (m，1H)，2.75 – 2.60 (m，10H)，2.42 – 2.32 (m，2H)，2.10 – 2.05 (m，2H)，1.72 – 1.66 (m，2H)，0.49 – 0.42 (m，4H) ；675.5$[M+H]^+$	1.24

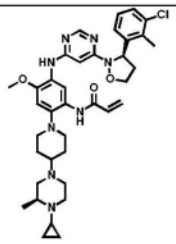
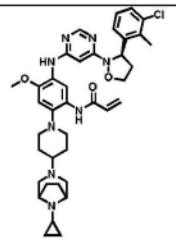
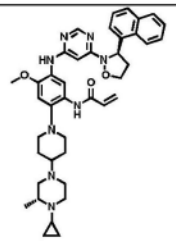
[0477]

147		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 4.9, 3.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.39 – 6.11 (m, 2H), 5.99 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 9.8, 1.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.61 (m, 12H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 0.55 – 0.46 (m, 4H); 631.50 $[M+H]^+$	1.17
148		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.38 – 6.20 (m, 3H), 5.77 – 5.73 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.78 – 2.61 (m, 12H), 2.36 – 2.33 (m, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 0.47 – 0.42 (m, 4H) ; 693.5$[M+H]^+$	1.42
149		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, *J* = 26.6 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.33 – 6.17 (m, 2H), 5.79 – 5.65 (m, 2H), 4.22 (dt, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 31.1 Hz, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 2.88 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 2.23 (h, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.61 – 0.39 (m, 4H)。; 691.5$[M+H]^+$	1.41

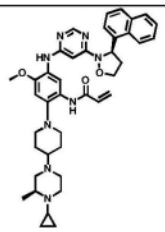
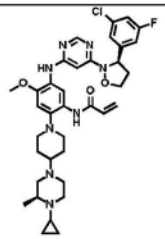
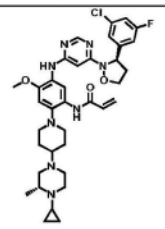
[0478]

150		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, J = 24.5 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 2H), 5.73 (td, J = 9.7, 8.8, 3.6 Hz, 2H), 4.30 – 4.17 (m, 4H), 3.95 (td, J = 9.9, 8.7, 5.9 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.50 (d, J = 24.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.14 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.72 (m, 4H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.53 (d, J = 25.6 Hz, 4H) ; 691.5[M+H]$^+$	1.41
151		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 2H), 9.85 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 – 7.83 (m, 5H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.84 – 5.71 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.37 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.7 Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.20 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.41 (dq, J = 12.9, 7.3 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 1.32 – 1.20 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.80 (s, 2H); 675.53 [M+H]+	1.26
152		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (ddd, J = 14.0, 9.4, 3.5 Hz, 2H), 4.15 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 – 3.27 (m, 8H), 3.12 (t, J = 10.9 Hz, 4H), 2.84 (tq, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 2.08 (ddq, J = 12.8, 8.1, 5.2 Hz, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.23 (d, J = 14.1 Hz, 4H)。; 687.5 [M+H]$^+$	1.32

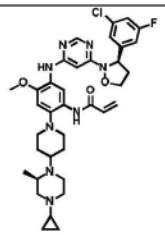
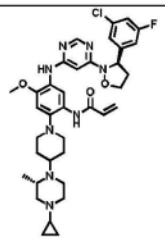
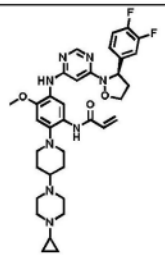
[0479]

153		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 9.0, 8.3, 3.5 Hz, 2H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.89 – 2.60 (m, 7H), 2.42 (s, 3H), 2.36 – 2.15 (m, 4H), 1.92 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。; 687.5 $[M+H]^+$	1.31
154		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 8.6, 5.6, 3.4 Hz, 2H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.03 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.82 (dtd, J = 11.9, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 14.5, 10.1, 2.8 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.18 (dq, J = 10.4, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 5H), 1.66 (dq, J = 20.8, 8.9, 6.4 Hz, 4H), 0.36 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 2H), 0.30 (d, J = 3.5 Hz, 2H)。; 699.5 $[M+H]^+$	1.35
155		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.78 – 6.75 (m, 2H), 6.43 – 6.21 (m, 4H), 5.75 – 5.72 (m, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 7H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 3H), 1.68 – 1.64 (m, 2H), 1.56 – 1.51 (m, 1H),	1.26

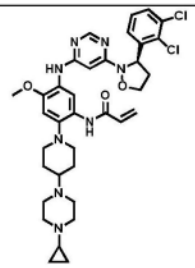
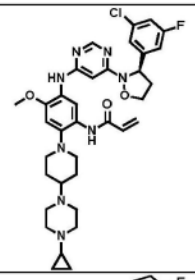
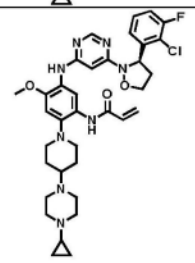
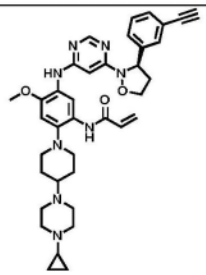
[0480]

			1.21 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.66 – 0.59 (m，2H)，0.46 – 0.41 (m，1H)，0.35 – 0.29 (m，1H) ；689.5[M+H]$^+$	
156		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.16 – 8.13 (m，1H)，7.90 – 7.86 (m，1H)，7.77 (dd，*J* = 7.8，6.4 Hz，2H)，7.56 – 7.44 (m，3H)，6.92 (s，1H)，6.76 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，6.43 – 6.20 (m，4H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.20 – 4.15 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.08 – 2.86 (m，7H)，2.76 – 2.68 (m，2H)，2.52 – 2.42 (m，2H)，2.32 – 2.28 (m，1H)，2.02 (dd，*J* = 22.0，11.6 Hz，3H)，1.69 – 1.64 (m，2H)，1.56 – 1.51 (m，1H)，1.21 (d，*J* = 6.4 Hz，3H)，0.66 – 0.58 (m，2H)，0.47 – 0.41 (m，1H)，0.34 – 0.28 (m，1H) ；689.5[M+H]$^+$	1.27
157		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.10 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，6.99 – 6.94 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.39 – 6.11 (m，2H)，5.77 – 5.70 (m，2H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.19 – 4.12 (m，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.10 – 2.85 (m，5H)，2.81 – 2.67 (m，3H)，2.57 – 2.44 (m，2H)，2.38 – 2.25 (m，3H)，2.11 – 1.96 (m，3H)，1.72 – 1.65 (m，2H)，1.57 – 1.50 (m，1H)，1.21 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.69 – 0.55 (m，2H)，0.48 – 0.28 (m，2H)；691.45 [M+H]$^+$	1.34
158		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.10 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，6.97 (dt，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.40 – 6.19 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.3 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.15 (dt，*J* = 8.0，4.1 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.09 – 2.86 (m，5H)，2.81 – 2.67 (m，3H)，2.57 – 2.43 (m，2H)，2.38 – 2.26 (m，3H)，2.11 – 1.97 (m，3H)，1.69 – 1.60 (m，2H)，1.57 – 1.49 (m，1H)，1.21 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，	1.32

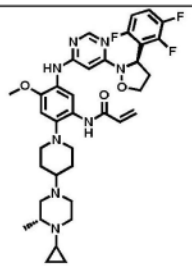
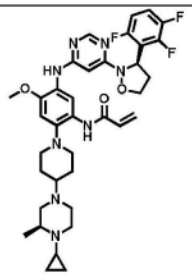
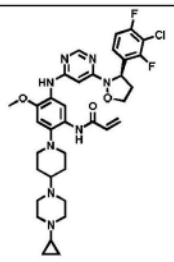
[0481]

			0.68 – 0.56 (m，2H)，0.47 – 0.27 (m，2H)；691.50 $[M+H]^+$	
159		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.10 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，6.97 (dt，*J* = 8.5，2.0 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.40 – 6.22 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 10.0，1.4 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.12 – 3.01 (m，2H)，2.99 – 2.66 (m，8H)，2.57 – 2.41 (m，2H)，2.38 – 2.28 (m，1H)，2.26 – 2.19 (m，1H)，1.93 – 1.81 (m，3H)，1.64 – 1.55 (m，2H)，1.09 (d，*J* = 6.1 Hz，3H)，0.50 – 0.37 (m，4H)；691.45 $[M+H]^+$	1.35
160		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.10 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，6.99 – 6.95 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.29 (dt，*J* = 16.9，13.3 Hz，2H)，5.77 – 5.73 (m，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 8.1，4.3 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.99 – 2.63 (m，8H)，2.57 – 2.41 (m，2H)，2.38 – 2.28 (m，1H)，2.27 – 2.19 (m，1H)，1.94 – 1.81 (m，3H)，1.60 – 1.53 (m，2H)，1.09 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)，0.49 – 0.37 (m，4H)；691.45 $[M+H]^+$	1.36
161		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.40 – 7.32 (m，1H)，7.28 – 7.21 (m，2H)，6.91 (s，1H)，6.57 (dd，*J* = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.45 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.3 Hz，1H)，5.81 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.5，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，4.3 Hz，1H)，3.98 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.17 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.67 (t，*J* = 11.5 Hz，1H)，2.40 – 2.27 (m，1H)，2.16 – 2.06 (m，2H)，1.89 – 1.74 (m，3H)，1.30 (s，1H)，0.59 – 0.51 (m，2H)，0.51 – 0.43 (m，2H)；661.5$[M+H]^+$	1.25

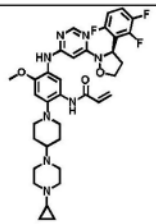
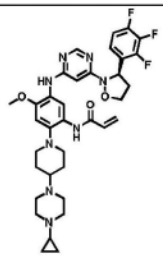
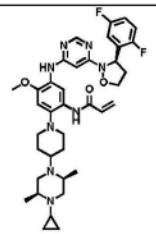
[0482]

162		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.84 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.35 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.59 (dd，*J* = 7.8，1.6 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.75 (s，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，4.15 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.65 (p，*J* = 6.7 Hz，1H)，3.08 (d，*J* = 7.4 Hz，2H)，2.95 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.3 Hz，1H)，2.81 – 2.66 (m，8H)，2.11 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，1.83 (s，6H)，1.55 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，0.50 – 0.40 (m，4H)。；693.5[M+H]$^+$	1.35
163		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	677.5[M+H]$^+$	1.33
164		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.20 (dt，*J* = 8.1，4.1 Hz，1H)，6.74 (d，*J* = 8.6 Hz，2H)，6.42 – 6.16 (m，2H)，5.95 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，4.17 – 3.98 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.81 – 3.74 (m，2H)，3.06 (dd，*J* = 9.4，5.2 Hz，2H)，2.81 – 2.67 (m，7H)，2.06 (s，3H)，1.43 (s，5H)，1.39 (d，*J* = 6.7 Hz，3H)，0.95 (t，*J* = 7.3 Hz，4H)。；677.5 [M+H]$^+$	1.30
165		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.08 (s，1H)，9.21 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.43 (d，*J* = 21.5 Hz，4H)，6.90 (s，1H)，6.70 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.07 (s，1H)，5.79 – 5.74 (m，1H)，5.56 – 5.47 (m，1H)，4.32 (d，*J* = 4.4 Hz，1H)，4.24 (s，1H)，4.10 – 4.01 (m，2H)，3.80 (s，3H)，3.77 – 3.71 (m，4H)，3.22 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.93 (ddt，*J* = 11.9，	1.13

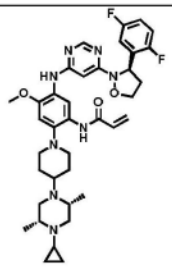
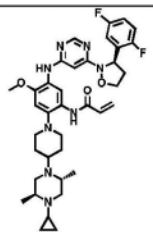
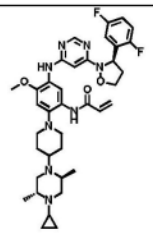
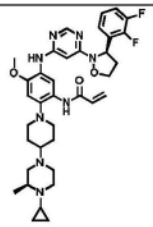
[0483]

			8.6，4.8 Hz，2H)，2.80 (t，J = 11.6 Hz，2H)，2.35 – 2.26 (m，1H)，2.17 (s，2H)，2.09 (s，2H)，1.67 – 1.54 (m，2H)，1.49 – 1.36 (m，2H)，1.16 (t，J = 3.6 Hz，2H)，0.83 (d，J = 7.1 Hz，2H)。；649.3[M+H]$^+$	
166		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.10 – 7.02 (m，1H)，6.87 – 6.80 (m，2H)，6.73 (s，1H)，6.65 – 6.61 (m，1H)，6.43 – 6.17 (m，3H)，5.90 (dd，J = 9.1，6.6 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.40 – 4.34 (m，1H)，4.03 – 3.94 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.07 – 2.86 (m，6H)，2.77 – 2.68 (m，3H)，2.56 – 2.48 (m，2H)，2.31 – 2.27 (m，1H)，2.09 – 1.97 (m，3H)，1.70 – 1.62 (m，2H)，1.56 – 1.50 (m，1H)，1.21 (d，J = 2.7 Hz，3H)，0.67 – 0.57 (m，2H)，0.46 – 0.31 (m，2H) ；693.5[M+H]$^+$	1.20
167		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.10 – 7.01 (m，1H)，6.87 – 6.81 (m，2H)，6.73 (s，1H)，6.64 – 6.61 (m，1H)，6.42 – 6.18 (m，3H)，5.90 (dd，J = 9.0，6.6 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.39 – 4.33 (m，1H)，4.02 – 3.95 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.07 – 2.86 (m，6H)，2.76 – 2.68 (m，3H)，2.57 – 2.49 (m，2H)，2.32 – 2.28 (m，1H)，2.09 – 1.98 (m，3H)，1.69 – 1.59 (m，2H)，1.56 – 1.50 (m，1H)，1.21 (d，3H)，0.66 – 0.58 (m，2H)，0.48 – 0.40 (m，1H)，0.35 – 0.28 (m，1H) ；693.5[M+H]$^+$	1.20
168		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.40 (s，1H)，8.34 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.49 (td，J = 8.4，6.0 Hz，1H)，7.09 (s，1H)，6.95 (td，J = 8.5，1.8 Hz，1H)，6.74 (d，J = 1.8 Hz，2H)，6.41 – 6.21 (m，2H)，5.86 (dd，J = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.7，1.8 Hz，1H)，4.19 – 3.99 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.08 (d，J = 11.6 Hz，2H)，2.80 (dp，J = 24.7，12.3，8.2 Hz，10H)，2.12 (d，J = 12.1 Hz，2H)，2.07 (s，1H)，1.91 – 1.68 (m，3H)，1.26 (d，J = 4.6 Hz，1H)，0.92 – 0.81 (m，	1.35

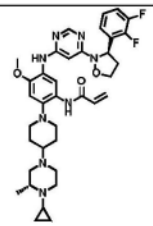
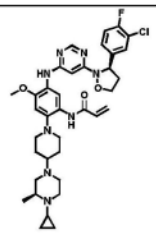
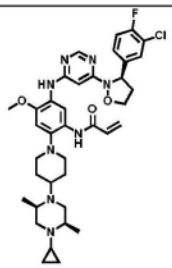
[0484]

			1H)，0.55 – 0.39 (m，4H)。；695.5[M+H]$^+$	
169		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.83 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.08 – 7.03 (m，1H)，6.86 – 6.82 (m，2H)，6.73 (s，1H)，6.63 (s，1H)，6.42 – 6.17 (m，3H)，5.91 – 5.87 (m，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.38 – 4.34 (m，1H)，4.01 – 3.96 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.07 – 3.03 (m，2H)，2.75 – 2.59 (m，12H)，2.36 – 2.30 (m，1H)，2.09 – 2.05 (m，2H)，1.72 – 1.66 (m，2H)，0.47 – 0.42 (m，4H)；679.5[M+H]$^+$	1.23
170		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.17 (s，1H)，9.25 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.33 (dt，*J* = 9.8，2.3 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 8.3，5.3 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.71 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.29 – 6.12 (m，2H)，5.73 (ddd，*J* = 28.1，9.3，3.7 Hz，2H)，4.37 – 4.31 (m，3H)，4.07 (t，*J* = 7.9 Hz，2H)，3.77 (s，4H)，3.67 (s，2H)，3.50 (d，*J* = 16.0 Hz，1H)，3.23 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，2.94 (t，*J* = 6.3 Hz，2H)，2.82 (s，2H)，2.37 – 2.29 (m，1H)，2.17 (s，2H)，2.10 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)，1.61 (d，*J* = 12.5 Hz，1H)，1.48 – 1.38 (m，1H)，1.23 – 1.15 (m，2H)，0.84 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)。；679.3[M+H]$^+$	1.28
171		N-(2-(4-((2S,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.95 (s，1H)，9.27 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.32 (td，*J* = 9.3，4.4 Hz，1H)，7.26 – 7.12 (m，3H)，6.94 (d，*J* = 17.4 Hz，1H)，6.80 – 6.51 (m，1H)，6.28 – 6.11 (m，2H)，5.76 (t，*J* = 5.3 Hz，2H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，5.5 Hz，2H)，4.03 (d，*J* = 8.2 Hz，10H)，3.81 (d，*J* = 3.8 Hz，6H)，3.56 (s，3H)，3.35 – 3.10 (m，5H)，3.02 – 2.87 (m，4H)，2.86 – 2.67 (m，2H)，2.29 (dt，*J* = 13.1，6.5 Hz，3H)，2.13 (s，3H)，1.73 (s，2H)，1.56 (s，6H)。；689.6 [M+H]$^+$	1.41

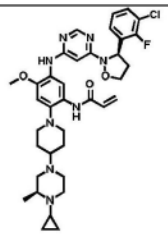
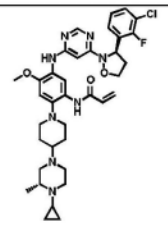
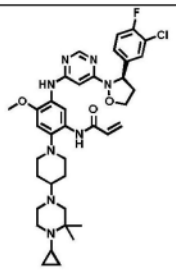
[0485]

172		N-(2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.00 (s，1H)，9.25 (d，J = 28.6 Hz，1H)，8.31 (s，1H)，7.32 (td，J = 9.3，4.5 Hz，2H)，7.26 – 7.10 (m，3H)，6.94 (d，J = 18.3 Hz，1H)，6.79 – 6.49 (m，1H)，6.31 – 6.12 (m，3H)，5.75 (d，J = 3.5 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.6，5.6 Hz，2H)，4.05 (t，J = 7.9 Hz，4H)，3.81 (d，J = 4.1 Hz，6H)，3.56 (s，12H)，3.21 (d，J = 33.4 Hz，5H)，3.03 – 2.87 (m，4H)，2.88 – 2.64 (m，3H)，2.36 – 2.22 (m，3H)，2.14 (s，3H)，1.74 (s，3H)，1.57 (s，6H)。；689.6 $[M+H]^+$	1.38
173		N-(2-(4-((2R,5S)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	689.6 $[M+H]^+$	1.37
174		N-(2-(4-((2S,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	689.6 $[M+H]^+$	1.36
175		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.79 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.41 – 7.31 (m，2H)，7.09 – 7.00 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.39 – 6.23 (m，2H)，5.92 (dd，J = 8.6，4.5 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.10 (m，1H)，4.05 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.12 – 2.97 (m，5H)，2.90 – 2.81 (m，1H)，2.78 – 2.42 (m，6H)，2.34 – 2.25 (m，1H)，2.18 – 2.08 (m，3H)，1.82 – 1.69 (m，2H)，1.65 – 1.55 (m，1H)，1.24 (d，J = 6.3 Hz，3H)，0.72 – 0.59 (m，2H)，0.51 – 0.32 (m，2H)；675.62 $[M+H]^+$	1.27

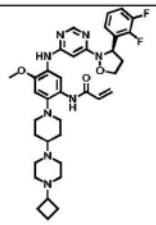
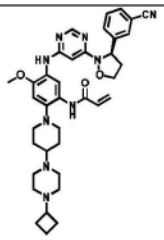
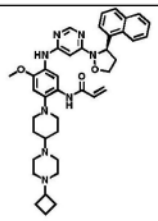
[0486]

176		N-(2-(4-((R)-4- 环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.79 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.41 – 7.30 (m，2H)，7.11 – 6.99 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.39 – 6.23 (m，2H)，5.92 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.17 – 4.10 (m，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.12 – 3.02 (m，4H)，3.02 – 2.96 (m，1H)，2.90 – 2.81 (m，1H)，2.78 – 2.41 (m，6H)，2.35 – 2.26 (m，1H)，2.17 – 2.07 (m，3H)，1.80 – 1.68 (m，2H)，1.63 – 1.55 (m，1H)，1.23 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，0.70 – 0.58 (m，2H)，0.50 – 0.32 (m，2H)；675.58 $[M+H]^+$	1.25
177		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.25 (s，1H)，9.25 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.58 (dd，*J* = 7.1，2.1 Hz，1H)，7.46 – 7.35 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.78 – 6.68 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.81 – 5.74 (m，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.35 – 4.27 (m，1H)，4.15 – 4.05 (m，2H)，3.81 (s，3H)，3.74 – 3.66 (m，2H)，3.54 – 3.37 (m，3H)，3.23 (s，2H)，3.00 – 2.75 (m，5H)，2.33 (dt，*J* = 7.8，5.2 Hz，1H)，2.25 – 2.09 (m，4H)，1.58 – 1.49 (m，3H)，1.43 (s，1H)，0.91 (d，*J* = 52.0 Hz，4H)。；691.3$[M+H]^+$	1.32
178		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2R,5R)-4-环丙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.35 (s，1H)，9.40 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.88 (d，*J* = 69.9 Hz，1H)，7.59 (dd，*J* = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.46 – 7.35 (m，2H)，6.97 (d，*J* = 21.7 Hz，1H)，6.80 – 6.55 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，1.9 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.2，1.9 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.4，5.5 Hz，1H)，4.37 – 4.29 (m，2H)，4.14 – 4.01 (m，3H)，3.82 (d，*J* = 3.5 Hz，3H)，3.72 (s，1H)，3.67 – 3.53 (m，2H)，3.38 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，3.22 (dd，*J* = 29.9，15.5 Hz，3H)，3.08 – 2.88 (m，3H)，2.81 (d，*J* = 29.2 Hz，1H)，2.32 (dd，*J* = 7.9，5.0 Hz，2H)，2.17 (d，*J* = 14.7 Hz，2H)，1.77 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)，1.65 – 1.57 (m，4H)，	1.39

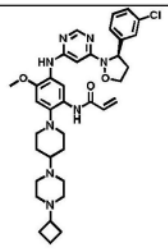
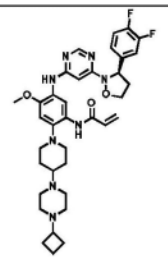
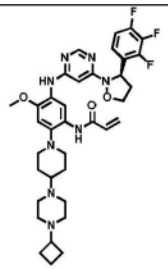
[0487]

			1.46 – 1.33 (m，1H)，0.94 – 0.74 (m，3H)。；705.3[M+H]$^+$	
179		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.08 (s，1H)，8.22 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.56 – 7.50 (m，1H)，7.41 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 16.8，10.0 Hz，1H)，6.33 – 6.19 (m，2H)，5.79 – 5.68 (m，2H)，4.29 – 4.19 (m，1H)，3.94 (q，*J* = 8.1 Hz，2H)，3.81 (s，3H)，3.18 (d，*J* = 11.1 Hz，4H)，2.87 (d，*J* = 9.3 Hz，2H)，2.75 (t，*J* = 11.5 Hz，3H)，2.29 – 2.20 (m，2H)，2.16 (s，3H)，1.99 (s，3H)，1.91 (s，3H)，1.38 (d，*J* = 16.4 Hz，3H)，1.24 (s，3H)。；691.5[M+H]$^+$	1.38
180		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.03 (s，1H)，8.76 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.52 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.48 – 7.38 (m，1H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.60 (d，*J* = 12.0 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.29 – 6.17 (m，1H)，5.73 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，4.19 (d，*J* = 3.8 Hz，1H)，3.88 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.15 (d，*J* = 11.1 Hz，4H)，2.83 (d，*J* = 8.7 Hz，2H)，2.72 (s，3H)，2.25 – 2.05 (m，5H)，1.91 (s，5H)，1.28 – 1.21 (m，4H)，1.17 (s，4H)。；691.5[M+H]$^+$	1.38
181		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，甲醇-*d*4) δ 8.28 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.54 (dd，*J* = 7.1，2.3 Hz，1H)，7.39 (ddd，*J* = 8.6，4.6，2.3 Hz，1H)，7.21 (t，*J* = 8.9 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.53 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.43 (s，1H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.84 – 5.76 (m，1H)，5.52 (dd，*J* = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.15 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，3.09 (t，*J* = 5.2 Hz，2H)，2.82 – 2.76 (m，2H)，2.72 – 2.64 (m，2H)，2.35 – 2.28 (m，1H)，2.20 (tt，*J* = 7.1，3.9 Hz，1H)，2.03 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，1.87 – 1.77 (m，2H)，1.37 (s，6H)，1.28 (s，4H)，0.74 (d，*J* = 6.9 Hz，2H)，0.69 – 0.59 (m，2H)；705.5[M+H]$^+$	1.33

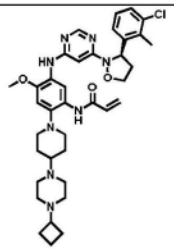
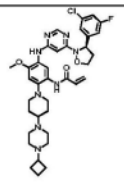
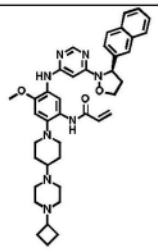
[0488]

182		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.41 – 7.13 (m，4H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.75 (d，J = 4.6 Hz，2H)，5.74 – 5.69 (m，1H)，3.85 (q，J = 8.1 Hz，2H)，3.79 (s，4H)，3.04 (d，J = 11.1 Hz，3H)，2.88 – 2.74 (m，2H)，2.71 – 2.59 (m，4H)，2.38 – 2.14 (m，6H)，1.94 (dq，J = 9.6，5.8，5.2 Hz，3H)，1.82 (s，8H)，1.80 – 1.66 (m，5H)，1.66 – 1.56 (m，3H)，1.23 (s，1H)。；675.6 [M+H]$^+$	1.21
183		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.62 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.83 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.79 – 7.72 (m，2H)，7.58 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.71 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.59 (dd，J = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.14 (td，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.33 (s，8H)，3.04 (d，J = 11.1 Hz，2H)，2.78 (dtd，J = 12.0，7.8，3.9 Hz，2H)，2.71 – 2.60 (m，4H)，2.25 (tq，J = 8.2，5.1 Hz，6H)，2.08 (s，3H)，2.01 – 1.90 (m，3H)，1.66 – 1.56 (m，3H)。；664.5 [M+H]$^+$	1.09
184		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.15 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.89 – 7.87 (m，1H)，7.79 – 7.75 (m，2H)，7.55 – 7.45 (m，3H)，6.93 (s，1H)，6.78 – 6.75 (m，2H)，6.41 – 6.21 (m，4H)，5.73 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.20 – 4.15 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.08 – 3.04 (m，2H)，2.99 – 2.94 (m，1H)，2.78 – 2.64 (m，8H)，2.41 – 2.31 (m，4H)，2.10 – 2.07 (m，2H)，1.95 – 1.83 (m，4H)，1.75 – 1.69 (m，4H) ；689.6[M+H]$^+$	1.24

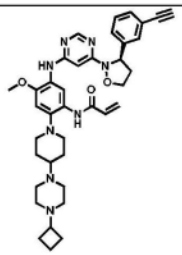
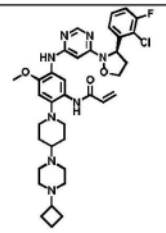
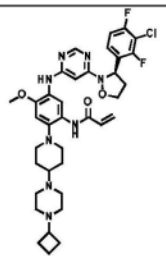
[0489]

185		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 2.9, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.8 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 – 6.19 (m, 2H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (dq, *J* = 7.4, 3.7, 2.8 Hz, 4H), 3.91 (ddd, *J* = 13.2, 8.5, 4.8 Hz, 4H), 3.81 (s, 5H), 3.17 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 11.7 Hz, 3H), 2.28 (dq, *J* = 8.9, 5.1, 3.8 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.75 (dt, *J* = 18.8, 10.1 Hz, 2H)。; 673.5[M+H]+	1.22
186		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (dq, *J* = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.46 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 3.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 1H)。; 675.3[M+H]$^+$	1.21
187		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 2.0 Hz, 2H), 5.78 – 5.74 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 3.47 – 3.35 (m, 3H), 3.22 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.19	1/28

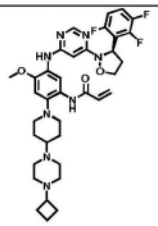
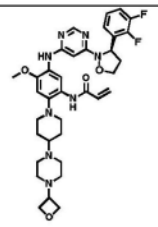
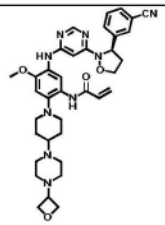
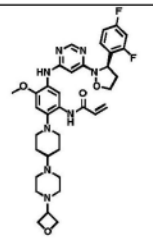
[0490]

			(t，J = 11.3 Hz，4H)，2.07 (d，J = 16.0 Hz，3H)，1.74 (dd，J = 20.6，10.5 Hz，2H)，1.63 – 1.54 (m，1H)，1.46 – 1.39 (m，1H)。；693.3[M+H]$^+$	
188		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.14 (t，J = 1.4 Hz，2H)，7.40 (dd，J = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，J = 8.0，1.3 Hz，1H)，7.20 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.70 (td，J = 9.2，8.5，3.5 Hz，2H)，4.15 (td，J = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.05 (d，J = 11.1 Hz，2H)，2.83 (dtd，J = 12.0，7.9，3.7 Hz，2H)，2.71 – 2.62 (m，3H)，2.54 (s，1H)，2.42 (s，4H)，2.37 – 2.16 (m，5H)，2.13 – 2.04 (m，2H)，1.96 (s，3H)，1.83 (s，3H)，1.64 (d，J = 6.4 Hz，2H)，1.24 (d，J = 6.0 Hz，5H)。；687.5 [M+H]$^+$	1.25
189		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	691.45 [M+H]$^+$	1.28
190		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.06 (s，1H)，8.22 (d，J = 3.7 Hz，1H)，8.07 (s，1H)，7.96 – 7.85 (m，4H)，7.52 (dtd，J = 14.9，8.1，7.4，3.5 Hz，3H)，6.84 (s，1H)，6.63 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，2H)，5.78 – 5.62 (m，2H)，4.26 (dd，J = 8.4，4.5 Hz，2H)，4.01 – 3.93 (m，2H)，3.79 (s，3H)，3.67 – 3.59 (m，6H)，3.16 (d，J = 11.4 Hz，4H)，2.96 – 2.85 (m，2H)，2.73 (q，J = 14.7，13.3 Hz，2H)，2.37 (tdd，J = 11.2，5.9，3.9 Hz，1H)，2.16 (d，J = 9.6 Hz，4H)，2.02 (s，2H)，1.89 (d，J = 15.9 Hz，2H)，1.73 (dd，J = 18.6，9.5 Hz，2H)。；689.6[M+H]$^+$	1.23

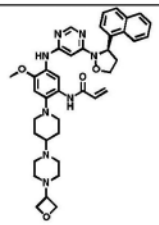
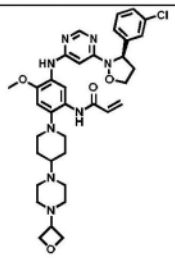
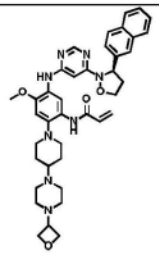
[0491]

191		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.13 (s，1H)，9.22 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.46 (s，1H)，7.40 (s，3H)，6.90 (s，1H)，6.72 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.79 – 5.74 (m，2H)，5.52 (dd，J = 8.4，5.6 Hz，1H)，4.32 (d，J = 4.4 Hz，1H)，4.24 (s，1H)，4.06 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.75 (s，1H)，3.65 (d，J = 12.4 Hz，4H)，3.45 (d，J = 13.8 Hz，3H)，3.23 (d，J = 11.3 Hz，2H)，2.94 (dd，J = 8.2，4.4 Hz，1H)，2.80 (t，J = 11.5 Hz，2H)，2.41 (t，J = 10.2 Hz，2H)，2.35 – 2.29 (m，1H)，2.25 – 2.16 (m，4H)，2.09 (d，J = 6.6 Hz，2H)，1.73 (dd，J = 20.1，10.2 Hz，2H)，1.64 – 1.58 (m，1H)，1.47 – 1.39 (m，1H)。663.4[M+H]$^+$	1.09
192		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.09 (d，J = 13.7 Hz，1H)，8.22 (s，1H)，8.08 (s，1H)，7.44 – 7.31 (m，3H)，6.85 (s，1H)，6.62 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.33 – 6.18 (m，2H)，5.82 – 5.70 (m，2H)，4.20 (td，J = 7.9，4.0 Hz，3H)，3.95 (d，J = 8.0 Hz，4H)，3.81 (s，3H)，3.71 (s，3H)，3.17 (d，J = 11.6 Hz，4H)，2.94 (dtd，J = 12.1，7.9，4.0 Hz，2H)，2.76 (t，J = 11.7 Hz，2H)，2.23 – 2.08 (m，5H)，2.04 (d，J = 11.6 Hz，2H)，1.90 (d，J = 10.4 Hz，2H)，1.75 (dt，J = 18.8，8.6 Hz，2H)。；691.5[M+H]+	1.21
193		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.04 (d，J = 15.4 Hz，1H)，8.21 (d，J = 2.2 Hz，1H)，8.10 (s，1H)，7.47 (td，J = 8.5，6.1 Hz，1H)，7.32 (td，J = 8.8，1.7 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.62 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.32 (s，1H)，6.23 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，5.78 – 5.66 (m，2H)，4.22 (td，J = 7.9，3.6 Hz，2H)，3.91 (s，4H)，3.81 (s，3H)，3.43 (t，J = 7.0 Hz，4H)，3.20 – 3.11 (m，4H)，2.85 (dq，J = 8.5，5.6，4.3 Hz，2H)，2.80 – 2.71 (m，2H)，2.28 – 2.21 (m，1H)，2.16 (q，J = 10.9，10.3 Hz，4H)，2.03 (d，J = 11.2 Hz，2H)，1.89 (d，J = 16.1 Hz，2H)，1.74	1.33

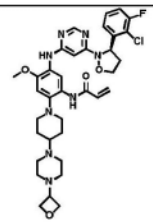
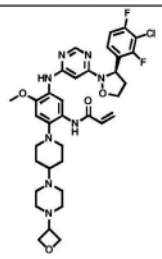
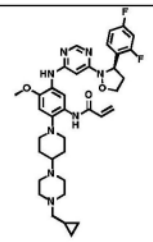
[0492]

			(dt，J = 18.6，9.6 Hz，2H)。；709.5[M+H]+	
194		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.08 – 7.03 (m，1H)，6.86 – 6.82 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.63 (s，1H)，6.45 – 6.14 (m，3H)，5.91 – 5.87 (m，1H)，5.73 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.38 – 4.32 (m，1H)，4.01 – 3.95 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.07 – 3.02 (m，2H)，2.77 – 2.54 (m，12H)，2.34 – 2.30 (m，1H)，2.10 – 2.07 (m，2H)，1.94 – 1.83 (m，4H)，1.72 – 1.64 (m，4H) ；693.5[M+H]$^+$	1.19
195		N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.37 – 7.33 (m，1H)，7.07 – 7.02 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.76 – 6.74 (m，2H)，6.39 – 6.20 (m，3H)，5.94 – 5.91 (m，1H)，5.75 – 5.72 (m，1H)，4.70 – 4.63 (m，4H)，4.17 – 4.04 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.55 – 3.51 (m，1H)，3.09 – 3.04 (m，2H)，2.90 – 2.70 (m，7H)，2.42 – 2.29 (m，4H)，2.11 – 2.06 (m，2H)，1.70 – 1.67 (m，2H) ；677.5[M+H]$^+$	1.24
196		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.79 (d，J = 1.9 Hz，1H)，7.71 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.56 – 7.52 (m，1H)，7.45 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.76 – 6.71 (m，2H)，6.45 – 6.14 (m，3H)，5.76 – 5.70 (m，2H)，4.70 – 4.62 (m，4H)，4.18 – 4.07 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.55 – 3.46 (m，2H)，3.09 – 3.03 (m，2H)，2.86 – 2.67 (m，7H)，2.43 – 2.31 (m，4H)，2.10 – 2.04 (m，2H)，1.71 – 1.66 (m，2H) ；666.5[M+H]$^+$	1.10
197		N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.79 (m，4H)，6.36 (d，J = 16.8 Hz，1H)，6.26 m，1H)，5.87 (m，1H)，5.74 (d，J = 10.3 Hz，1H)，4.10 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.51 (m，2H)，3.07 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.87 – 2.63 (m，8H)，2.36 (d，J = 67.9 Hz，	1.21

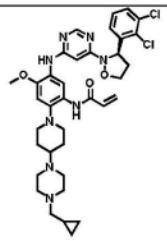
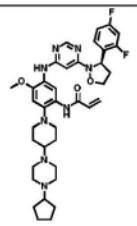
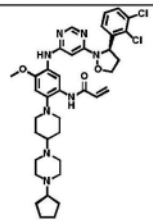
[0493]

			6H)，2.11 – 2.04 (m，2H)，1.68 (m，4H)；677.5[M+H]+	
198		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.15 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.88 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.77 (dd，*J* = 7.8，4.7 Hz，2H)，7.55 – 7.44 (m，3H)，6.94 (s，1H)，6.77 (d，*J* = 10.4 Hz，2H)，6.43 – 6.22 (m，4H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.69 – 4.63 (m，4H)，4.20 – 4.14 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.55 – 3.47 (m，2H)，3.10 – 3.05 (m，2H)，2.98 – 2.94 (m，1H)，2.78 – 2.68 (m，6H)，2.45 – 2.38 (m，4H)，2.10 – 2.05 (m，2H)，1.70 – 1.67 (m，2H) ；691.5[M+H]+	1.22
199		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.21 (s，1H)，9.07 (s，1H)，8.24 (s，1H)，8.05 (s，1H)，7.43 (d，*J* = 1.9 Hz，1H)，7.42 – 7.39 (m，1H)，7.36 (dd，*J* = 4.7，2.5 Hz，2H)，6.86 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.28 – 6.20 (m，2H)，5.75 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，5.53 (dd，*J* = 8.6，5.3 Hz，1H)，4.60 (t，*J* = 6.6 Hz，2H)，4.47 (t，*J* = 6.1 Hz，2H)，4.22 (td，*J* = 7.8，3.9 Hz，3H)，3.81 (s，3H)，3.63 (q，*J* = 6.2 Hz，2H)，3.32 (s，2H)，3.17 (t，*J* = 6.1 Hz，4H)，3.06 – 2.93 (m，2H)，2.85 (dtd，*J* = 12.0，7.6，3.9 Hz，1H)，2.75 (t，*J* = 11.7 Hz，2H)，2.28 (tdd，*J* = 12.8，9.7，5.7 Hz，2H)，2.10 (d，*J* = 10.1 Hz，2H)，1.92 (d，*J* = 10.1 Hz，2H)。；675.5[M+H]+	1.24
200		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.07 (d，*J* = 3.3 Hz，1H)，8.24 (d，*J* = 6.6 Hz，1H)，8.04 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.97 – 7.88 (m，4H)，7.52 (qt，*J* = 7.5，3.4 Hz，3H)，6.85 (s，1H)，6.68 – 6.58 (m，1H)，6.28 – 6.18 (m，2H)，5.79 – 5.63 (m，2H)，4.60 (t，*J* = 6.6 Hz，2H)，4.47 (dt，*J* = 9.5，4.7 Hz，2H)，4.33 – 4.24 (m，2H)，3.99 (dd，*J* = 16.2，7.9 Hz，4H)，3.79 (s，3H)，3.65 – 3.58 (m，2H)，3.32 (s，2H)，3.16 (d，*J* = 4.6 Hz，4H)，3.00 – 2.91 (m，1H)，2.75 (t，*J* = 11.8 Hz，2H)，	1.23

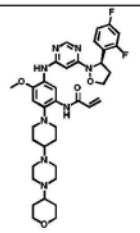
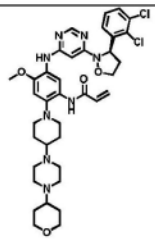
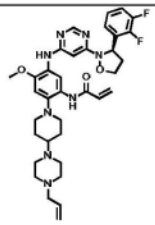
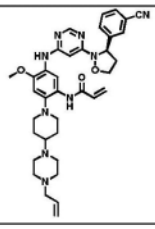
[0494]

			2.43 – 2.30 (m，2H)，2.12 (dd，*J* = 17.1，7.3 Hz，2H)，1.92 (d，*J* = 10.5 Hz，2H)。；691.5[M+H]+	
201		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.06 (s，1H)，8.22 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.45 – 7.31 (m，3H)，6.86 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.34 – 6.17 (m，2H)，5.83 – 5.71 (m，2H)，4.60 (t，*J* = 6.6 Hz，2H)，4.47 (t，*J* = 6.1 Hz，2H)，4.21 (td，*J* = 7.8，3.9 Hz，2H)，3.97 – 3.95 (m，4H)，3.81 (s，3H)，3.62 (p，*J* = 6.4 Hz，2H)，3.44 (q，*J* = 7.0 Hz，1H)，3.32 (t，*J* = 12.1 Hz，1H)，3.21 – 3.11 (m，3H)，2.96 (tq，*J* = 8.1，3.9 Hz，2H)，2.75 (t，*J* = 11.9 Hz，2H)，2.32 (s，1H)，2.14 (ddd，*J* = 12.3，8.1，4.5 Hz，3H)，1.98 – 1.86 (m，2H)。；693.5[M+H]+	1.25
202		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.05 (s，1H)，8.21 (s，1H)，8.10 (s，1H)，7.47 (td，*J* = 8.6，6.2 Hz，1H)，7.32 (td，*J* = 8.8，1.7 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.61 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.33 (s，1H)，6.23 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.77 – 5.66 (m，2H)，4.60 (t，*J* = 6.6 Hz，2H)，4.46 (t，*J* = 6.1 Hz，2H)，4.22 (td，*J* = 7.8，3.7 Hz，1H)，3.91 (q，*J* = 8.2 Hz，3H)，3.81 (s，3H)，3.44 (d，*J* = 7.0 Hz，1H)，3.31 (s，2H)，3.17 (d，*J* = 11.7 Hz，4H)，2.99 (s，2H)，2.84 (qd，*J* = 8.2，3.9 Hz，1H)，2.73 (q，*J* = 18.0，15.1 Hz，2H)，2.34 – 2.19 (m，3H)，2.11 (t，*J* = 10.0 Hz，2H)，1.90 (dd，*J* = 15.0，9.0 Hz，2H)。；711.4[M+H]+	1.33
203		N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 8.2 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.82 (td，*J* = 12.6，11.4，7.9 Hz，2H)，6.75 (d，*J* = 3.0 Hz，2H)，6.39 – 6.32 (m，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.6，4.3 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.06 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.83 – 2.65 (m，8H)，2.35 – 2.26 (m，4H)，2.09 (d，*J* = 12.8 Hz，2H)，0.90 – 0.82 (m，6H)，0.53 (d，*J* = 7.7	1.18

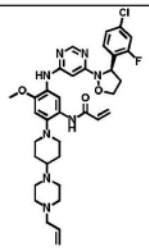
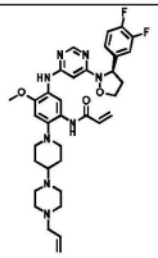
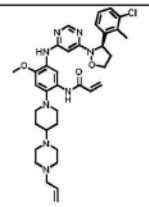
[0495]

			Hz，2H)，0.13 (d，*J* = 5.0 Hz，2H)。；675.5[M+H]$^+$	
204		N-(2-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.75 (s，2H)，6.40 – 6.32 (m，1H)，6.30 – 6.21 (m，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.15 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.64 (s，2H)，3.07 (d，*J* = 10.7 Hz，4H)，3.00 – 2.90 (m，2H)，2.88 – 2.68 (m，7H)，2.45 – 2.30 (m，3H)，2.27 – 2.19 (m，1H)，2.14 – 2.04 (m，2H)，0.91 – 0.80 (m，1H)，0.60 (s，2H)，0.20 (s，2H)；707.4[M+H]$^+$	1.31
205		N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 8.3 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.87 – 6.74 (m，4H)，6.35 (d，*J* = 17.3 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，10.1 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.2，1.5 Hz，1H)，4.14 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.8 Hz，4H)，2.87 – 2.66 (m，8H)，2.32 – 2.21 (m，2H)，2.09 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.91 (s，2H)，1.70 (s，4H)，1.45 (s，6H)。；689.5[M+H]$^+$	1.22
206		N-(2-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.85 (s，1H)，8.39 – 8.34 (m，2H)，7.59 (d，*J* = 7.2 Hz，1H)，7.37 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.06 (s，1H)，6.74 (s，2H)，6.39 – 6.33 (m，1H)，6.31 – 6.21 (m，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.75 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.15 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.66 (hept，*J* = 6.6 Hz，6H)，3.12 – 3.05 (m，10H)，2.79 – 2.69 (m，3H)，2.11 – 1.99 (m，6H)，1.93 – 1.81 (m，3H)；721.5[M+H]$^+$	1.35

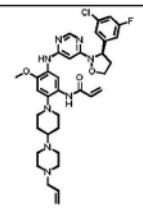
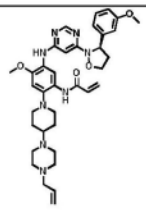
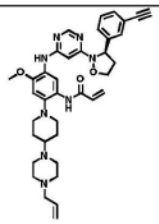
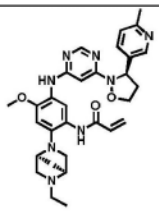
[0496]

207		N-(5-((6-((R)-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-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.37 (s，2H)，7.56 (m，1H)，6.95 (s，1H)，6.82 (m，2H)，6.75 (m，2H)，6.35 (m，2H)，5.89 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 11.2 Hz，1H)，4.08 (s，4H)，3.85 (s，3H)，3.40 (m，5H)，3.31 (s，2H)，3.08 (m，4H)，2.79 (m，7H)，2.30 (s，4H)，1.44 (d，*J* = 6.5 Hz，1H)，1.23 – 1.13 (m，3H) ； 705.5[M+H]$^+$	1.21
208		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.59 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.37 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，2H)，6.98 (s，1H)，6.74 (d，*J* = 8.9 Hz，2H)，6.49 – 6.21 (m，2H)，5.96 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.74 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.12 – 4.03 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.40 (t，*J* = 11.9 Hz，2H)，3.35 – 3.27 (m，2H)，3.15 – 3.04 (m，3H)，3.01 – 2.86 (m，3H)，2.86 – 2.67 (m，6H)，2.27 – 2.18 (m，2H)，2.10 – 2.02 (m，2H)，1.48 – 1.42 (m，4H)，1.39 (d，*J* = 6.7 Hz，3H)；737.5[M+H]$^+$	1.30
209		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.40 – 7.26 (m，2H)，7.25 – 7.15 (m，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.74 (d，*J* = 10.1 Hz，4H)，5.22 – 5.06 (m，2H)，3.85 (q，*J* = 8.0 Hz，2H)，3.79 (s，4H)，3.04 (d，*J* = 11.0 Hz，3H)，2.92 (d，*J* = 6.4 Hz，2H)，2.81 (dtd，*J* = 12.0，7.9，3.7 Hz，2H)，2.71 – 2.61 (m，3H)，2.46 – 2.29 (m，4H)，2.22 (dddd，*J* = 20.8，12.9，7.8，4.3 Hz，2H)，1.85 (s，8H)，1.78 – 1.63 (m，2H)。；661.5 [M+H]$^+$	1.20
210		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	650.5 [M+H]$^+$	1.11

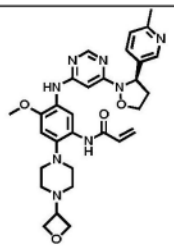
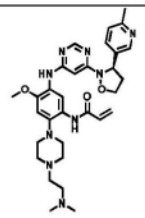
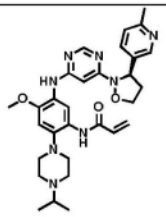
[0497]

211		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.35 (s，1H)，8.17 (d，J = 0.7 Hz，1H)，7.54 (t，J = 8.2 Hz，1H)，7.26 – 7.16 (m，2H)，6.91 (s，1H)，6.57 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.50 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.4 Hz，1H)，5.97 – 5.83 (m，2H)，5.82 – 5.72 (m，2H)，5.25 (d，J = 11.0 Hz，3H)，4.14 (td，J = 7.9，4.3 Hz，1H)，4.00 (t，J = 8.0 Hz，1H)，3.88 (s，6H)，3.64 – 3.54 (m，1H)，3.10 (d，J = 6.9 Hz，3H)，2.81 – 2.73 (m，4H)，2.52 (dd，J = 10.9，5.7 Hz，1H)，2.49 – 2.41 (m，2H)，2.26 (ddd，J = 20.5，10.3，6.5 Hz，1H)，2.06 (d，J = 11.4 Hz，2H)，1.77 (tt，J = 11.7，6.0 Hz，2H) ； 677.5[M+H]$^+$	1.29
212		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.34 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.40 – 7.32 (m，1H)，7.27 – 7.23 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.60 (dd，J = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.47 (s，1H)，6.39 (s，1H)，6.34 (d，J = 1.8 Hz，1H)，6.29 (d，J = 1.8 Hz，1H)，6.14 (dd，J = 17.3，10.3 Hz，2H)，5.99 – 5.87 (m，2H)，5.82 (dt，J = 7.6，2.3 Hz，2H)，5.55 (dd，J = 8.5，4.6 Hz，1H)，5.39 (s，1H)，4.15 (td，J = 7.9，4.3 Hz，1H)，3.98 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.38 – 3.34 (m，2H)，3.18 (s，4H)，2.98 (d，J = 3.4 Hz，4H)，2.81 (dt，J = 7.8，6.2 Hz，3H)，2.39 – 2.28 (m，1H)，2.15 (d，J = 10.9 Hz，2H)，1.95 (dt，J = 23.4，11.8 Hz，3H) ； 661.5[M+H]$^+$	1.18
213		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.15 – 8.14 (m，2H)，7.40 (dd，J = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，J = 8.0，1.3 Hz，1H)，7.21 (d，J = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.87 – 5.74 (m，1H)，5.70 (td，J = 8.9，8.2，3.4 Hz，2H)，5.23 – 5.10 (m，2H)，4.14 (td，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.09 – 3.01 (m，3H)，2.95 (d，J = 6.4 Hz，3H)，2.83 (dtd，J = 12.1，8.0，3.8 Hz，2H)，2.66 (t，J = 11.6 Hz，3H)，2.58 (s，3H)，2.54 (s，2H)，2.42 (s，4H)，2.08 (dtd，J =	1.28

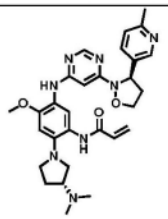
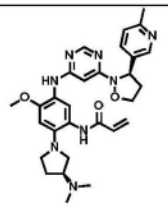
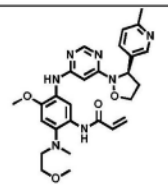
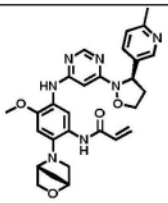
[0498]

			12.6，8.1，5.0 Hz，2H)，1.91 (s，4H)，1.85 (d，J = 12.0 Hz，3H)，1.78 – 1.65 (m，3H)。；673.5 $[M+H]^+$	
214		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	677.4 $[M+H]^+$	1.29
215		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.26 (t，J = 8.2 Hz，1H)，7.00 (d，J = 6.8 Hz，2H)，6.91 (s，1H)，6.83 (dd，J = 8.2，1.7 Hz，1H)，6.63 (dd，J = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.41 – 6.32 (m，2H)，5.98 – 5.88 (m，1H)，5.81 (d，J = 11.3 Hz，1H)，5.50 (dd，J = 8.4，4.8 Hz，1H)，5.41 (t，J = 14.1 Hz，2H)，4.19 (td，J = 7.8，4.5 Hz，1H)，4.01 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.80 (s，3H)，3.18 (s，2H)，2.87 – 2.78 (m，3H)，2.41 – 2.30 (m，1H)，2.18 (s，2H)，1.99 (d，J = 9.8 Hz，2H) ；655.5$[M+H]^+$	1.08
216		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.17 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.48 (s，1H)，7.39 (s，1H)，6.93 (s，1H)，6.58 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.39 (dd，J = 17.0，1.3 Hz，1H)，6.09 (s，1H)，5.94 (dd，J = 17.1，10.2 Hz，1H)，5.83 (d，J = 11.3 Hz，1H)，5.53 – 5.42 (m，3H)，4.36 (td，J = 7.6，4.3 Hz，1H)，4.13 (dd，J = 15.3，8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.55 (s，1H)，3.49 (d，J = 6.5 Hz，2H)，3.25 (d，J = 11.2 Hz，4H)，2.90 – 2.80 (m，2H)，2.47 – 2.36 (m，1H)，2.20 – 2.11 (m，2H)，2.01 (s，2H)，1.95 (d，J = 8.7 Hz，1H)，1.31 (s，1H) ；649.5$[M+H]^+$	1.17
217		N-(2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.58 – 8.51 (m，2H)，8.35 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.70 (dd，J = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，J = 8.0 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.38 (s，2H)，5.79 – 5.61 (m，2H)，4.22 – 4.13 (m，1H)，4.03 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.91 (t，J = 6.3 Hz，	0.93

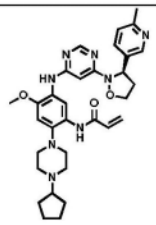
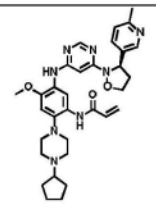
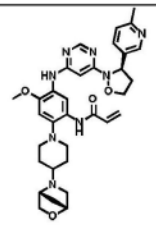
[0499]

		胺;	2H)，3.87 (s，3H)，3.18 – 3.11 (m，1H)，2.92 – 2.88 (m，1H)，2.79 – 2.70 (m，2H)，2.54 (s，3H)，2.43 – 2.24 (m，2H)，2.01 (s，2H)，1.47 – 1.30 (m，2H)，1.22 – 1.02 (m，3H)。；557.5 $[M+H]^+$	
218		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.00 (s，1H)，6.81 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.72 – 5.69 (m，1H)，4.69 (dt，*J* = 21.2，6.3 Hz，4H)，4.20 – 4.06 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.61 (p，*J* = 6.4 Hz，1H)，2.95 (dt，*J* = 4.6，2.7 Hz，4H)，2.84 – 2.73 (m，2H)，2.54 (s，6H)，2.37 (dp，*J* = 11.8，3.9，3.5 Hz，1H)。；573.4 $[M+H]^+$	0.99
219		N-(2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.52 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.0，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.99 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.7 Hz，1H)，6.26 – 6.23 (m，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.71 – 5.69(m，1H)，4.20 – 4.04 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.67 – 3.63 (m，1H)，2.96 – 2.91 (m，4H)，2.80 – 2.70 (m，8H)，2.53 – 2.52 (m，8H)，2.36 (dq，*J* = 11.8，3.6 Hz，2H)。；588.5 $[M+H]^+$	0.96
220		N-(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 11.09 (s，1H)，9.36 (s，1H)，9.27 (s，1H)，8.75 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，8.46 (dd，*J* = 8.3，2.1 Hz，1H)，8.28 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.92 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.40 – 6.14 (m，2H)，5.78 – 5.68 (m，2H)，4.29 (q，*J* = 7.0，6.4 Hz，2H)，4.03 (q，*J* = 7.8 Hz，2H)，3.84 (s，3H)，3.60 (dd，*J* = 6.6，2.7 Hz，1H)，3.57 (s，3H)，3.41 (s，3H)，3.34 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，3.25 – 3.16 (m，2H)，3.11 (tt，*J* = 7.3，3.7 Hz，2H)，2.92 (dq，*J* = 11.9，7.5，6.0 Hz，1H)，2.75 (s，3H)，2.40 (td，*J* = 13.0，7.8 Hz，1H)。；	1.03

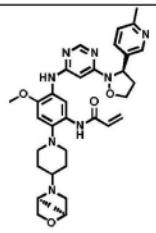
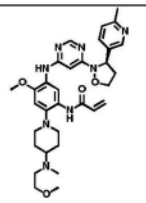
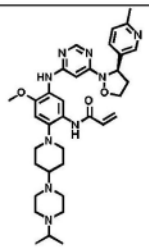
[0500]

			589.5[M+H]$^+$	
221		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.27 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 17.2, 10.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.21 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (td, *J* = 11.9, 10.1, 4.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.30 (s, 1H)。; 545.5[M+H]$^+$	0.92
222		N-(2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.18 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.21 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 2H), 5.77 – 5.68 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 3H), 2.80 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 5H), 2.74 (s, 3H), 2.30 (dq, *J* = 13.1, 6.3, 5.3 Hz, 2H)。; 545.5[M+H]$^+$	0.93
223		N-(4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.67 (s, 2H), 8.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.82 – 5.71 (m, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.44 – 2.37 (m, 1H)。; 520.5[M+H]$^+$	1.23
224		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.64 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 24.6 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 47.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.19	1.08

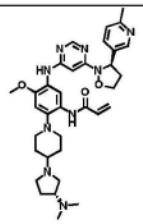
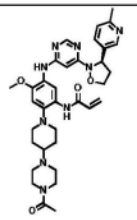
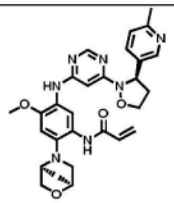
[0501]

		苯基)丙烯酰胺;	(dd，J = 17.1，2.1 Hz，1H)，5.78 – 5.66 (m，2H)，4.60 – 4.45 (m，2H)，4.29 (td，J = 7.6，4.0 Hz，1H)，4.04 (t，J = 7.8 Hz，1H)，3.95 (dd，J = 7.8，2.6 Hz，1H)，3.86 (t，J = 6.3 Hz，2H)，3.80 (d，J = 4.2 Hz，3H)，3.57 (s，2H)，2.96 – 2.92 (m，1H)，2.79 (t，J = 6.1 Hz，1H)，2.73 (s，3H)，2.44 – 2.37 (m，1H)，1.85 (q，J = 9.8 Hz，2H)。；530.4[M+H]$^+$	
225		N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.59 – 8.57 (s，2H)，8.37 (s，1H)，7.70 (dd，J = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，J = 8.0 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.83 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.36 (dd，J = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.30 – 6.23 (m，1H)，5.77 – 5.73 (m，1H)，5.73 – 5.69 (m，1H)，4.20 – 4.05 (m，2H)，3.82 (s，3H)，2.94 (t，J = 5.0 Hz，4H)，2.80 – 2.72 (m，3H)，2.63 – 2.60 (m，2H)，2.54 (s，3H)，2.40 – 2.32 (m，1H)，2.18 (d，J = 7.7 Hz，1H)，1.97 – 1.89 (m，2H)，1.78 – 1.71 (m，2H)，1.65 – 1.58 (m，2H)，1.50 – 1.42 (m，2H)。；585.6 [M+H]$^+$	0.89
226		N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.57 (d，J = 2.3 Hz，1H)，8.47 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70 (dd，J = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，J = 8.0 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.26 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.77 – 5.73 (m，1H)，5.73 – 5.69 (m，1H)，4.21 – 4.06 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.27 – 3.15 (m，4H)，3.05 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.82 – 2.62 (m，6H)，2.48 – 2.42 (m，3H)，2.37 (s，3H)，2.29 (s，3H)，2.27 (s，6H)。；616.6 [M+H]$^+$	0.46
227		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.57 (d，J = 2.4 Hz，1H)，8.48 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70 (dd，J = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，J = 8.0 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.35 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (m，2H)，4.21 – 4.04 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.78 (s，1H)，3.67 (dd，J = 8.0，1.6 Hz，1H)，3.20 – 3.13 (m，1H)，3.03 (d，J =	0.75

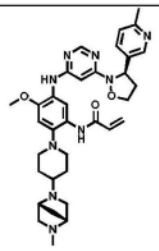
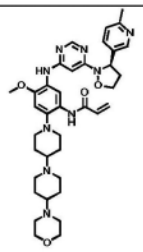
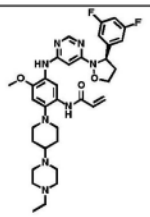
[0502]

			11.7 Hz，2H)，2.83 – 2.71 (m，3H)，2.54 (m，5H)，2.36 (m，1H)，2.10 – 1.91 (m，4H)，1.83 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，1.68 (m，2H)。；613.6 $[M+H]^+$	
228		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.48 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.44 – 6.32 (m，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.81 – 5.68 (m，2H)，4.20 – 4.07 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.78 (m，1H)，3.67 (dd，*J* = 7.9，1.7 Hz，1H)，3.15 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，3.03 (m，2H)，2.76 (m，3H)，2.63 – 2.48 (m，5H)，2.35 (m，1H)，2.08 – 1.90 (m，4H)，1.83 (d，*J* = 9.5 Hz，1H)，1.68 (t，*J* = 11.1 Hz，2H)。；613.6 $[M+H]^+$	0.81
229		N-(4-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.0，2.3 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.1 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.73 (d，*J* = 13.1 Hz，2H)，6.43 – 6.19 (m，2H)，5.79 – 5.66 (m，2H)，4.22 – 4.05 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.53 (t，*J* = 5.7 Hz，2H)，3.39 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.83 – 2.66 (m，5H)，2.54 (s，3H)，2.41 (s，3H)，2.00 (m，2H)，1.92 – 1.79 (m，2H)，1.70 (m，2H)。；603.5 $[M+H]^+$	0.83
230		N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.41 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.71 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.1 Hz，1H)，6.97 (s，1H)，6.73 (d，*J* = 10.5 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.28 – 6.16 (m，1H)，5.76 – 5.73 (m，1H)，5.71 (m 1H)，4.16 (tt，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，4.12 – 4.06 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.06 (dd，*J* = 9.6，4.8 Hz，4H)，2.94 (s，8H)，2.82 – 2.68 (m，4H)，2.46 (d，*J* = 4.5 Hz，1H)，2.36 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.4 Hz，2H)，2.12 – 2.05 (m，2H)，1.69 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，1.26 (d，*J* = 6.2 Hz，6H)。；642.6 $[M+H]^+$	0.80

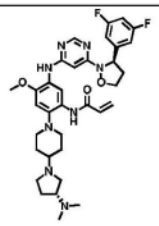
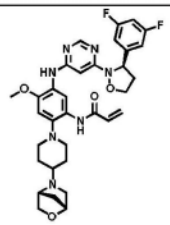
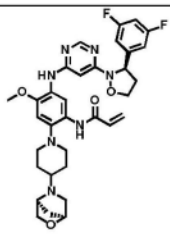
[0503]

231		N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.49 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.73 – 7.69 (m，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.34 (dd，*J* = 16.7，1.4 Hz，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.72 (m，2H)，4.19 – 4.07 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.29 – 3.14 (m，5H)，3.12 – 2.99 (m，3H)，2.94 (m，1H)，2.83 – 2.68 (m，5H)，2.54 (s，3H)，2.47 (t，*J* = 6.3 Hz，2H)，2.35 (m，2H)，2.30 (s，6H)。；628.6 $[M+H]^+$	0.36
232		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，8.41 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.73 – 7.68 (m，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.01 (s，1H)，6.73 (d，*J* = 13.9 Hz，2H)，6.43 – 6.34 (m，1H)，6.28 – 6.11 (m，1H)，5.77 – 5.73 (m，1H)，5.73 – 5.69 (m，1H)，4.15 (dd，*J* = 8.0，4.5 Hz，1H)，4.10 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.67 (m，2H)，3.52 (t，*J* = 5.0 Hz，2H)，3.07 (m，2H)，2.81 – 2.69 (m，4H)，2.62 (dt，*J* = 14.2，5.1 Hz，4H)，2.44 – 2.32 (m，4H)，2.11 (s，3H)，2.04 (m，2H)，1.68 (m，2H)。；642.6 $[M+H]^+$	0.76
233		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.67 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.36 (s，1H)，7.97 (s，1H)，7.70 (dd，*J* = 8.1，2.4 Hz，1H)，7.13 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.67 (d，*J* = 26.7 Hz，2H)，6.39 (d，*J* = 17.2 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.75 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.5 Hz，1H)，4.05 (d，*J* = 7.7 Hz，2H)，3.86 (s，4H)，3.75 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.42 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，3.24 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.76 (dtd，*J* = 12.5，8.2，4.5 Hz，1H)，2.54 (s，3H)，2.36 (dtd，*J* = 12.3，7.9，4.4 Hz，1H)，2.08 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，1.99 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)。；530.5$[M+H]^+$	0.87

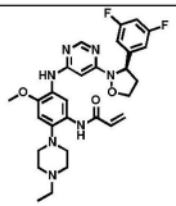
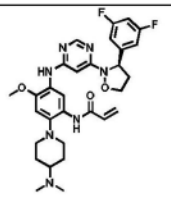
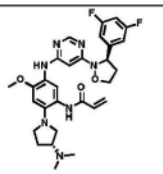
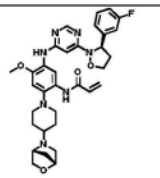
[0504]

234		N-(4-甲氧基-2-(4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.77 – 5.68 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.17 (td, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (q, *J* = 6.0 Hz, 5H), 3.19 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 4H), 3.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.01 (p, *J* = 6.6 Hz, 6H)。; 626.6[M+H]$^+$	0.74
235		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(6-甲基吡啶-3-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-吗啉代-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (dd, *J* = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.33 (s, 10H), 3.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.74 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.86 – 1.64 (m, 6H), 1.36 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。; 684.6[M+H]$^+$	0.45
236		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-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (tt, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 1.5, 17.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 4.7, 8.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.97 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 3.08 – 2.87 (m, 9H), 2.87 – 2.74 (m, 4H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ; 649.3[M+H]$^+$	1.15

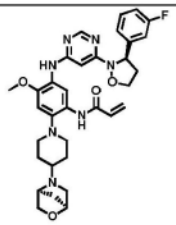
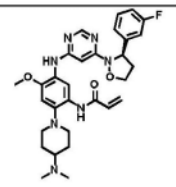
[0505]

237		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-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 6.61 – 6.51 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 – 6.31 (m, 1H), 5.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 3H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.75 (m, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 7H), 2.38 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H) ; 649.3[M+H]$^+$	1.09
238		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.67 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 3H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H); 634.3 [M+H]$^+$	1.2
239		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 3H), 2.85 – 2.76 (m, 3H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.06 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 2H); 634.3 [M+H]$^+$	1.21

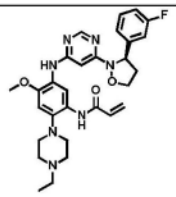
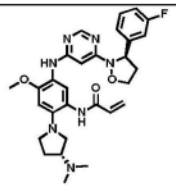
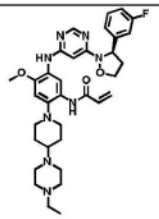
[0506]

240		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-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.16 (tt, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (h, J = 4.4 Hz, 2H), 6.88 (q, J = 9.6, 9.0 Hz, 2H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 4H), 3.20 – 3.10 (m, 3H), 2.92 (qd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 2.32 (dtd, J = 12.8, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 0.88 – 0.78 (m, 1H)。; 566.3 $[M+H]^+$	1.16
241		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-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.49 – 9.24 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.17 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (h, J = 4.5 Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.25 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.00 – 2.80 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.9 Hz, 7H), 2.33 (dtd, J = 12.7, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 2.20 – 2.00 (m, 5H), 1.23 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 0.84 (td, J = 7.6, 7.1, 3.1 Hz, 1H)。; 580.4 $[M+H]^+$	1.13
242		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 6.41 – 6.25 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 – 3.04 (m, 4H), 2.93 – 2.68 (m, 2H), 2.29 (s, 8H), 2.16 (ddd, J = 16.5, 9.4, 3.3 Hz, 3H)。; 566.3 $[M+H]^+$	1.11
243		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.40 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz,	1.13

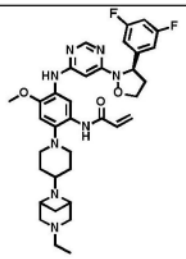
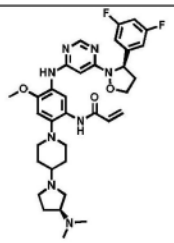
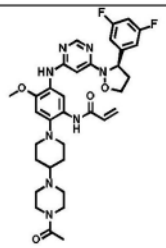
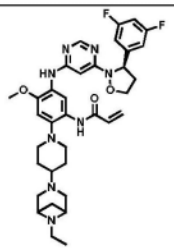
[0507]

		酰胺;	1H)，5.72 (dd，J = 10.0，2.0 Hz，1H)，5.56 (dd，J = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.34 (d，J = 2.6 Hz，1H)，4.12 (dd，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.90 – 3.83 (m，2H)，3.80 (s，3H)，3.70 (s，1H)，3.54 – 3.50 (m，1H)，3.05 – 2.94 (m，3H)，2.78 – 2.67 (m，3H)，2.47 (d，J = 4.6 Hz，1H)，2.35 (d，J = 9.7 Hz，1H)，2.29 – 2.19 (m，1H)，1.83 (s，2H)，1.69 – 1.57 (m，4H)；616.3 $[M+H]^+$	
244		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.39 (dd，J = 8.0，5.8 Hz，1H)，7.22 – 7.17 (m，1H)，7.12 (dd，J = 9.8，2.0 Hz，1H)，7.05 (d，J = 2.6 Hz，1H)，6.97 (d，J = 3.6 Hz，1H)，6.64 (ddd，J = 17.0，10.3，2.1 Hz，1H)，6.44 – 6.37 (m，1H)，6.01 (s，1H)，5.85 (dd，J = 10.3，1.6 Hz，1H)，5.52 (d，J = 6.6 Hz，1H)，4.82 – 4.67 (m，3H)，4.44 (td，J = 7.6，4.3 Hz，1H)，4.34 (d，J = 10.7 Hz，1H)，4.20 (td，J = 8.4，6.7 Hz，2H)，3.92 – 3.89 (m，1H)，3.87 (s，3H)，3.66 (d，J = 15.6 Hz，2H)，3.10 – 3.00 (m，1H)，2.91 (dd，J = 23.9，11.8 Hz，2H)，2.53 – 2.43 (m，2H)，2.31 – 2.05 (m，6H)；616.3 $[M+H]^+$	1.13
245		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.04 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.18 (d，J = 4.9 Hz，2H)，7.40 (td，J = 7.9，6.1 Hz，1H)，7.26 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.20 (dd，J = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.09 (td，J = 8.6，2.6 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.69 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.23 (dd，J = 17.1，2.0 Hz，1H)，5.76 – 5.68 (m，1H)，5.56 (dd，J = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.14 (td，J = 7.8，3.8 Hz，1H)，3.87 – 3.83 (m，1H)，3.81 (s，3H)，3.17 (s，3H)，3.12 (d，J = 11.7 Hz，2H)，3.01 – 2.90 (m，1H)，2.78 – 2.71 (m，2H)，2.60 (s，6H)，2.25 (ddt，J = 11.8，7.8，4.0 Hz，1H)，2.03 (d，J = 11.7 Hz，2H)；562.3 $[M+H]^+$	1.14

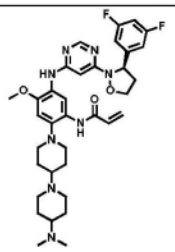
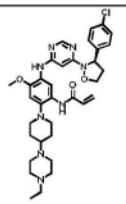
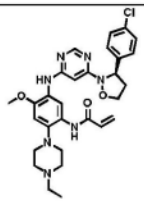
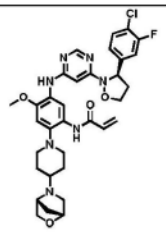
[0508]

246		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (d，J = 2.8 Hz，1H)，8.00 (s，1H)，7.44 – 7.39 (m，1H)，7.22 – 7.19 (m，1H)，7.14 – 6.97 (m，3H)，6.72 – 6.66 (m，1H)，6.42 (dd，J = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.00 (s，1H)，5.85 (dd，J = 10.3，1.6 Hz，1H)，5.53 (s，1H)，4.43 (dt，J = 7.5，3.9 Hz，1H)，4.23 – 4.17 (m，1H)，3.96 (t，J = 5.7 Hz，1H)，3.88 (d，J = 3.2 Hz，3H)，3.70 (d，J = 11.8 Hz，2H)，3.47 – 3.35 (m，4H)，3.29 – 3.22 (m，2H)，3.10 – 3.00 (m，2H)，2.48 (dddd，J = 12.6，8.4，7.1，5.8 Hz，1H)，1.46 (t，J = 7.3 Hz，3H)；548.3 [M+H]$^+$	1.14
247		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.40 (s，1H)，8.50 (s，1H)，8.14 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.46 (s，1H)，7.38 (dd，J = 8.0，6.1 Hz，1H)，7.26 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.20 (dt，J = 10.3，2.1 Hz，1H)，7.09 (dd，J = 8.4，2.4 Hz，1H)，6.58 – 6.50 (m，2H)，6.26 – 6.16 (m，2H)，5.69 (dd，J = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.57 – 5.50 (m，1H)，4.12 (q，J = 4.0 Hz，1H)，3.82 (s，1H)，3.80 (s，3H)，3.27 (dd，J = 11.8，5.7 Hz，4H)，2.92 (d，J = 7.5 Hz，1H)，2.79 – 2.71 (m，1H)，2.29 (s，6H)，2.26 – 2.21 (m，1H)，2.16 – 2.06 (m，1H)，1.87 – 1.76 (m，1H)；548.3 [M+H]$^+$	1.09
248		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.15 (d，J = 3.4 Hz，2H)，7.40 (td，J = 7.9，6.1 Hz，1H)，7.29 – 7.18 (m，2H)，7.08 (td，J = 8.6，2.7 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.23 – 6.15 (m，1H)，5.77 – 5.69 (m，1H)，5.55 (dd，J = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.13 (d，J = 4.0 Hz，1H)，3.83 (d，J = 8.1 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.05 (d，J = 11.1 Hz，2H)，2.80 – 2.72 (m，1H)，2.66 (ddd，J = 12.2，9.4，3.6 Hz，2H)，2.54 (s，3H)，2.37 (s，2H)，2.34 – 2.19 (m，6H)，1.83 (s，3H)，1.70 (dd，J = 11.7，3.7 Hz，2H)，0.99 (t，J = 7.2 Hz，3H)；631.3 [M+H]$^+$	1.08

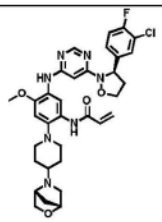
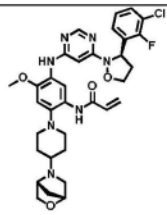
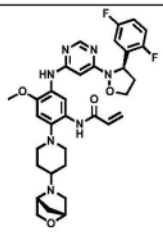
[0509]

249		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-(3-乙基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (tt, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 6.60 – 6.43 (m, 2H), 6.42 – 6.29 (m, 1H), 5.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 4H), 2.98 – 2.79 (m, 7H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.23 – 2.02 (m, 3H), 1.71 (td, J = 3.7, 11.7 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; 661.3[M+H]$^+$	1.13
250		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-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 6.61 – 6.51 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 – 6.31 (m, 1H), 5.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 3H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.75 (m, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 7H), 2.38 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H) ; 649.3[M+H]$^+$	1.10
251		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.36 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 4H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 5H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H) ; 663.3[M+H]$^+$	1.18
252		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-(6-乙基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 1H), 6.54 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.37 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 4.1, 7.9 Hz,	1.20

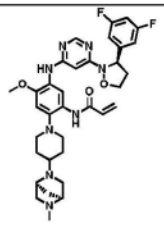
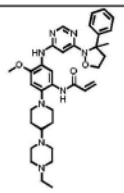
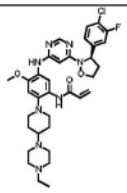
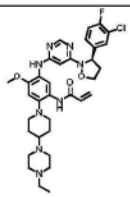
[0510]

			1H)，3.98 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.53 – 3.39 (m，3H)，3.30 – 3.23 (m，3H)，3.21 – 3.12 (m，3H)，2.91 – 2.70 (m，5H)，2.41 – 2.31 (m，2H)，2.15 – 2.03 (m，2H)，1.93 – 1.77 (m，3H)，1.35 – 1.26 (m，3H)；661.3[M+H]$^+$	
253		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-(二甲基氨基)-1,4'-联哌啶-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.12 – 7.01 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.88 – 6.79 (m，1H)，6.56 (dd，*J* = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.46 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，5.81 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，5.57 (dd，*J* = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 4.1，7.9 Hz，1H)，3.97 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.23 – 3.13 (m，2H)，3.05 – 2.94 (m，1H)，2.91 – 2.75 (m，4H)，2.73 (s，7H)，2.61 – 2.50 (m，2H)，2.40 – 2.29 (m，1H)，2.15 (dd，*J* = 6.3，9.4 Hz，2H)，2.07 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，1.92 – 1.70 (m，5H) ；663.4[M+H]$^+$	1.08
254		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	647.3 [M+H]$^+$	1.18
255		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	564.2 [M+H]$^+$	1.23
256		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.85 (s，1H)，9.24 (d，*J* = 32.0 Hz，1H)，8.30 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，7.88 (s，1H)，7.59 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.25 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.28 – 6.20 (m，1H)，6.13 (s，1H)，5.76 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.72 – 4.55 (m，3H)，4.28 (s，1H)，4.20 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，3.82 (d，*J* = 2.0 Hz，3H)，3.71 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，3.47 (t，*J* = 9.4 Hz，2H)，3.19 (d，*J* = 20.5	1.27

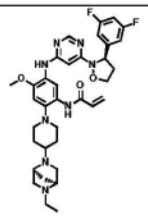
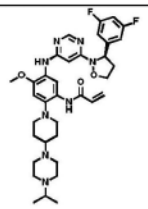
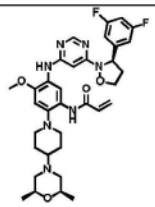
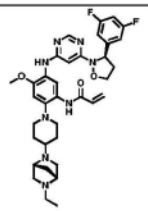
[0511]

			Hz，3H)，2.87 (d，J = 35.1 Hz，3H)，2.31 (d，J = 13.0 Hz，2H)，2.12 (d，J = 38.0 Hz，5H)；650.3 $[M+H]^+$	
257		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.10 (s，1H)，9.29 (d，J = 33.0 Hz，1H)，8.33 (s，1H)，7.86 (d，J = 12.2 Hz，1H)，7.58 (dd，J = 7.1，2.1 Hz，1H)，7.45 – 7.36 (m，2H)，6.92 (d，J = 9.0 Hz，1H)，6.71 – 6.53 (m，1H)，6.29 – 6.23 (m，1H)，6.12 (s，1H)，5.76 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.73 – 4.56 (m，3H)，4.46 (d，J = 9.2 Hz，1H)，4.31 (d，J = 4.3 Hz，1H)，4.22 (s，1H)，4.06 (s，2H)，3.82 (d，J = 2.3 Hz，3H)，3.72 – 3.68 (m，1H)，3.50 – 3.41 (m，2H)，3.24 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.97 – 2.78 (m，3H)，2.33 (t，J = 6.6 Hz，2H)，2.11 – 2.03 (m，3H)；650.3 $[M+H]^+$	1.27
258		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.01 (s，1H)，9.27 (d，J = 33.1 Hz，1H)，8.31 (s，1H)，7.88 (d，J = 12.1 Hz，1H)，7.57 – 7.52 (m，1H)，7.36 (t，J = 7.1 Hz，1H)，7.24 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.92 (d，J = 8.2 Hz，1H)，6.63 (dt，J = 17.7，8.8 Hz，1H)，6.27 – 6.14 (m，2H)，5.77 – 5.68 (m，2H)，4.72 – 4.64 (m，2H)，4.57 (s，1H)，4.44 (d，J = 9.2 Hz，1H)，4.32 (d，J = 4.1 Hz，1H)，4.19 (s，1H)，3.82 (d，J = 2.1 Hz，3H)，3.71 (d，J = 3.2 Hz，1H)，3.46 (t，J = 9.6 Hz，3H)，3.23 (d，J = 11.2 Hz，2H)，3.00 – 2.94 (m，1H)，2.84 (t，J = 11.2 Hz，2H)，2.31 (d，J = 10.6 Hz，3H)，2.12 – 2.05 (m，3H)；650.3 $[M+H]^+$	1.29
259		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.23 (s，1H)，9.33 (d，J = 35.9 Hz，1H)，8.34 (s，1H)，7.85 (d，J = 11.6 Hz，1H)，7.33 (td，J = 9.3，4.4 Hz，1H)，7.19 (dtd，J = 18.1，9.1，8.7，3.7 Hz，2H)，6.95 (d，J = 10.9 Hz，1H)，6.64 (ddd，J = 21.2，16.9，10.2 Hz，1H)，6.29 – 6.15 (m，2H)，5.77 (dd，J = 10.0，1.9 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.6，5.6 Hz，1H)，4.73 – 4.64 (m，2H)，4.57 (s，1H)，4.49 (s，1H)，4.33 (d，J = 3.7 Hz，1H)，3.83 (d，J = 2.2 Hz，3H)，3.70 (td，J = 5.7，3.0 Hz，1H)，3.51 –	1.23

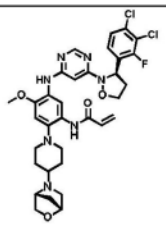
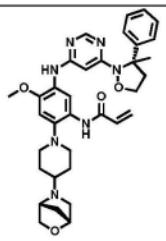
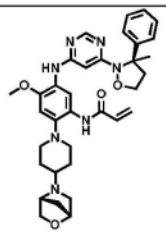
[0512]

			3.42 (m，2H)，3.25 (d，J = 11.7 Hz，2H)，3.15 (dd，J = 11.4，3.6 Hz，1H)，2.99 – 2.80 (m，3H)，2.37 – 2.27 (m，2H)，2.08 (d，J = 10.8 Hz，3H)；634.3 $[M+H]^+$	
260		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.06 (s，1H)，9.29 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.19 – 7.14 (m，1H)，7.12 – 7.08 (m，2H)，6.93 (d，J = 23.4 Hz，1H)，6.58 (d，J = 21.7 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.8 Hz，1H)，6.14 (s，1H)，5.80 – 5.70 (m，1H)，5.55 (dd，J = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.70 (s，2H)，4.48 (s，1H)，4.29 (dd，J = 7.6，4.3 Hz，2H)，4.05 (s，2H)，3.82 (s，3H)，3.69 (s，2H)，3.25 (s，3H)，2.98 – 2.92 (m，2H)，2.88 (d，J = 4.1 Hz，3H)，2.75 (d，J = 9.3 Hz，2H)，2.33 (dq，J = 10.4，3.9，2.5 Hz，2H)，2.08 (d，J = 35.2 Hz，3H)；647.3 $[M+H]^+$	1.13
261		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	627.6 $[M+H]^+$	1.06
262		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	665.5 $[M+H]^+$	1.27
263		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	665.5 $[M+H]^+$	1.26

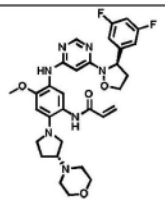
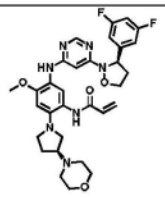
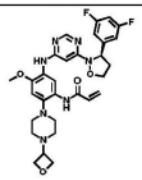
[0513]

264		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-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	661.3 $[M+H]^+$	1.17
265		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-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.12 – 7.02 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.90 – 6.79 (m，1H)，6.55 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.46 (s，1H)，6.37 (dd，J = 1.5，17.0 Hz，1H)，5.81 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.57 (dd，J = 4.7，8.7 Hz，1H)，4.16 (td，J = 4.1，7.9 Hz，1H)，3.97 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.30 – 3.23 (m，2H)，3.19 – 3.10 (m，5H)，2.97 (s，4H)，2.88 – 2.75 (m，3H)，2.68 – 2.56 (m，1H)，2.40 – 2.28 (m，1H)，2.10 – 2.01 (m，2H)，1.89 – 1.74 (m，2H)，1.33 – 1.29 (m，6H)；663.4$[M+H]^+$	1.18
266		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-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.11 – 7.01 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.84 (tt，J = 2.5，9.1 Hz，1H)，6.57 (dd，J = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.46 (s，1H)，6.37 (d，J = 16.9 Hz，1H)，5.81 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.56 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.16 (td，J = 4.1，7.9 Hz，1H)，3.97 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.77 (dt，J = 6.5，12.4 Hz，2H)，3.22 – 3.14 (m，2H)，3.14 – 3.07 (m，2H)，2.87 – 2.75 (m，3H)，2.66 – 2.56 (m，1H)，2.38 – 2.28 (m，1H)，2.14 – 2.09 (m，2H)，1.87 – 1.75 (m，2H)，1.25 – 1.18 (m，6H)；650.3$[M+H]^+$	1.31
267		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-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.84 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.06 (s，1H)，7.03 – 6.98 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.72 – 6.65 (m，2H)，6.38 – 6.22 (m，2H)，5.73 (dd，J = 9.8，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.74 (d，J = 18.2 Hz，2H)，3.26 – 3.20 (m，1H)，3.10	1.2

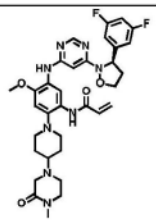
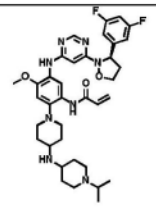
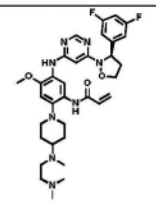
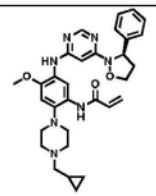
[0514]

			– 3.06 (m，1H)，3.04 – 2.99 (m，2H)，2.96 – 2.87 (m，4H)，2.83 – 2.73 (m，7H)，2.67 – 2.62 (m，1H)，2.38 – 2.29 (m，1H)，1.78 – 1.66 (m，2H)，1.21 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)；661.6[M+H]$^+$	
268		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.50 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.38 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.56 (dd，*J* = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，5.87 – 5.70 (m，2H)，4.23 – 4.14 (m，3H)，3.99 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.77 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)，3.31 – 3.25 (m，2H)，3.20 – 3.12 (m，2H)，3.01 – 2.79 (m，5H)，2.34 – 2.22 (m，1H)，2.22 – 2.13 (m，1H)，2.13 – 2.02 (m，3H)，1.87 – 1.73 (m，2H) ；684.2[M+H]$^+$	1.51
269		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.48 (d，*J* = 8.0 Hz，2H)，7.33 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.25 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.55 (dd，*J* = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.39 – 6.30 (m，2H)，5.80 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，4.23 – 4.19 (m，1H)，4.19 – 4.14 (m，1H)，3.98 (td，*J* = 5.0，9.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.79 – 3.73 (m，1H)，3.73 – 3.63 (m，1H)，3.31 – 3.25 (m，2H)，3.19 – 3.13 (m，2H)，3.02 – 2.90 (m，2H)，2.90 – 2.77 (m，2H)，2.73 – 2.64 (m，1H)，2.56 – 2.46 (m，1H)，2.21 – 2.10 (m，1H)，2.12 – 2.01 (m，3H)，1.85 – 1.75 (m，2H)，1.62 (s，3H) ；612.3[M+H]$^+$	1.27
270		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-甲基-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.48 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.33 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.25 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.55 (dd，*J* = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.40 – 6.28 (m，2H)，5.79 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，4.29 – 4.22 (m，1H)，4.21 – 4.12 (m，1H)，4.03 – 3.92 (m，1H)，3.89 (s，3H)，3.81 – 3.74 (m，1H)，3.74 – 3.62 (m，1H)，3.32 – 3.27 (m，2H)，3.22 – 3.11 (m，2H)，3.06 – 2.94 (m，2H)，2.91 – 2.78 (m，2H)，2.73 – 2.63 (m，1H)，2.58 – 2.46 (m，1H)，2.24 – 2.13 (m，1H)，2.13 – 2.02	1.26

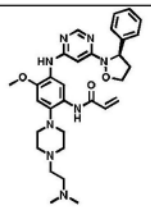
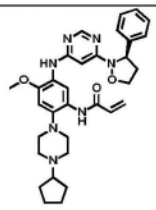
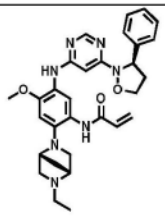
[0515]

			(m，3H)，1.88 – 1.75 (m，2H)，1.62 (s，3H)) ；612.3[M+H]$^+$	
271		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.91 (d，J = 9.5 Hz，1H)，10.22 (s，1H)，9.70 (s，1H)，7.56 (s，1H)，7.18 (tt，J = 9.3，2.4 Hz，1H)，7.12 – 7.06 (m，2H)，6.89 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.71 (s，1H)，6.22 (dd，J = 17.0，2.1 Hz，1H)，6.05 (s，1H)，5.71 (dd，J = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.56 (dd，J = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.11 – 4.03 (m，1H)，3.96 (tp，J = 18.1，5.8，5.1 Hz，6H)，3.82 (s，3H)，3.73 (dd，J = 11.0，4.5 Hz，1H)，3.61 – 3.45 (m，4H)，3.41 (dd，J = 10.9，6.3 Hz，1H)，3.13 (dt，J = 24.6，7.8 Hz，4H)，3.00 – 2.88 (m，1H)，2.47 – 2.26 (m，4H)。；608.5 [M+H]$^+$	1.34
272		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.93 (d，J = 9.4 Hz，1H)，10.28 (s，1H)，9.72 (s，1H)，7.55 (s，1H)，7.18 (tt，J = 9.3，2.4 Hz，1H)，7.10 (h，J = 4.5 Hz，2H)，6.90 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.71 (s，1H)，6.22 (dd，J = 16.9，2.1 Hz，1H)，6.06 (s，1H)，5.71 (dd，J = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.56 (dd，J = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.11 – 4.04 (m，1H)，3.97 (q，J = 12.6，9.9 Hz，5H)，3.82 (s，3H)，3.73 (dd，J = 11.0，4.5 Hz，1H)，3.54 (dtd，J = 17.8，12.9，11.4，7.3 Hz，3H)，3.42 (dd，J = 11.0，6.3 Hz，1H)，3.14 (dt，J = 28.6，9.4 Hz，4H)，3.00 – 2.89 (m，1H)，2.36 (dddd，J = 26.2，13.2，10.7，6.7 Hz，3H)。；608.5 [M+H]$^+$	1.32
273		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	594.5 [M+H]$^+$	1.37

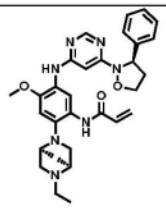
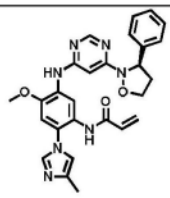
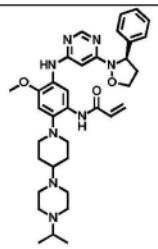
[0516]

274		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.71 (s，1H)，8.41 (s，1H)，8.27 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，6.97 (h，*J* = 4.5 Hz，3H)，6.74 (s，1H)，6.66 (tt，*J* = 8.9，2.4 Hz，1H)，6.62 (s，1H)，6.40 – 6.20 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.62 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.02 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.46 (s，2H)，3.35 (d，*J* = 8.1 Hz，4H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.97 (s，3H)，2.84 (dd，*J* = 6.3，4.6 Hz，2H)，2.82 – 2.67 (m，4H)，2.44 (tt，*J* = 11.0，3.8 Hz，1H)，2.31 (dtd，*J* = 12.6，8.1，4.7 Hz，1H)，2.04 – 1.97 (m，2H)，1.74 – 1.62 (m，2H)。；649.5 [M+H]$^+$	1.38
275		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-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	677.5 [M+H]$^+$	1.31
276		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-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.03 – 6.99 (m，2H)，6.93 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.72 – 6.65 (m，2H)，6.40 – 6.25 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 9.7，1.8 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.3 Hz，1H)，4.11 – 3.84 (m，4H)，3.85 (s，2H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.80 – 2.59 (m，8H)，2.49 – 2.29 (m，10H)，2.02 – 1.96 (m，2H)，1.78 – 1.67 (m，2H)；637.6[M+H]$^+$	1.25
277		N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 8.92 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.47 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.34 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.24 (s，1H)，6.92 (s，1H)，6.83 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.77 – 5.73 (m，1H)，5.73 – 5.68 (m，1H)，4.16 (td，*J* = 7.9，4.6 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，2.95 (s，4H)，2.81 – 2.72 (m，3H)，2.44 – 2.38 (m，1H)，2.36 (d，*J* = 6.8 Hz，2H)，0.87 (m，3H)，0.63 – 0.52 (m，2H)，0.17 (m，2H)。；556.5 [M+H]$^+$	1.38

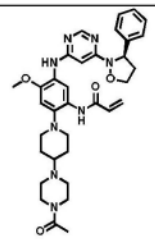
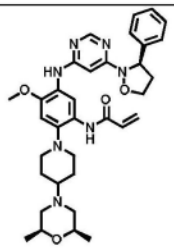
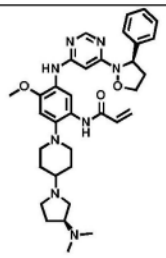
[0517]

278		N-(2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.71 – 5.65 (m, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.06 (dt, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 – 2.88 (m, 4H), 2.80 – 2.64 (m, 4H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.48 (m, 2H), 2.44 –2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)。; 573.5 $[M+H]^+$	1.28
279		N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.72 – 5.67 (m, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.80 – 2.66 (m, 3H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H)。; 570.5 $[M+H]^+$	1.41
280		N-(2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H),7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38(d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* =8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 1H),3.57 (s, 1H), 3.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.78 – 2.70 (m,2H), 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 21.0, 9.5 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。; 542.5 $[M+H]^+$	1.34

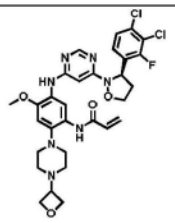
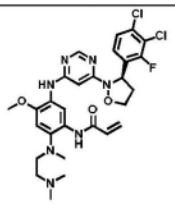
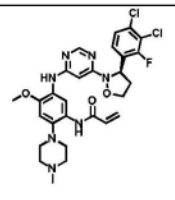
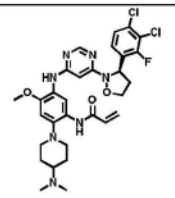
[0518]

281		N-(2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*= 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.8, 4.6 Hz,1H), 4.02 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 21.0, 9.6Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。; 542.4 $[M+H]^+$	1.35
282		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (t, *J* =7.6 Hz, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.44 – 6.31 (m,1H), 6.27 – 6.15 (m, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 1H),3.88 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 1H) 2.23 (s, 3H)。; 498.4 $[M+H]^+$	1.49
283		N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 13.2, 9.3, 3.0 Hz, 2H), 4.15 (td, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 4H), 2.44 – 2.25 (m, 3H), 2.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H)。; 627.6$[M+H]^+$	1.10

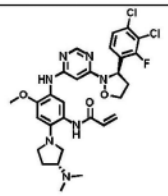
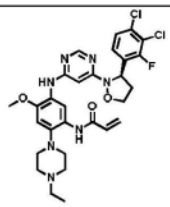
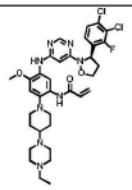
[0519]

284		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.38 – 8.34 (m，1H)，7.46 (d，*J* = 7.3 Hz，2H)，7.33 (dd，*J* = 8.4，6.8 Hz，2H)，7.26 – 7.21 (m，1H)，6.97 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (ddd，*J* = 18.4，9.3，3.0 Hz，2H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.4 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.66 (t，*J* = 5.1 Hz，2H)，3.51 (t，*J* = 5.0 Hz，2H)，3.06 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.77 – 2.69 (m，3H)，2.62 – 2.58 (m，3H)，2.40 (ddd，*J* = 10.5，8.2，4.3 Hz，2H)，2.10 (s，3H)，2.03 (d，*J* = 13.6 Hz，2H)，1.71 – 1.61 (m，2H)，1.26 (s，1H)。；627.6[M+H]$^+$	1.35
285		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.34 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)，7.23 (d，*J* = 7.3 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.41 – 6.33 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.72 (ddd，*J* = 16.7，9.3，3.0 Hz，2H)，4.16 (td，*J* = 7.9，4.5 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.72 (s，2H)，3.07 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.89 (d，*J* = 10.7 Hz，2H)，2.77 – 2.67 (m，3H)，2.42 – 2.35 (m，1H)，2.30 (dd，*J* = 13.2，7.6 Hz，2H)，2.07 (d，*J* = 13.3 Hz，3H)，1.91 (t，*J* = 10.1 Hz，3H)，1.73 – 1.63 (m，5H)。；614.6[M+H]$^+$	1.33
286		N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.48 – 7.44 (m，2H)，7.33 (dd，*J* = 8.5，6.8 Hz，2H)，7.26 – 7.20 (m，1H)，6.94 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.34 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.71 (ddd，*J* = 12.4，9.3，3.0 Hz，2H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.5 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.05 (ddd，*J* = 21.8，9.9，5.4 Hz，3H)，2.93 (td，*J* = 8.4，5.1 Hz，1H)，2.75 (tdd，*J* = 11.7，5.7，2.4 Hz，4H)，2.56 (td，*J* = 9.0，6.5	1.27

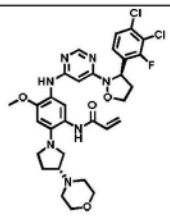
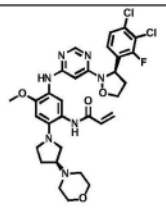
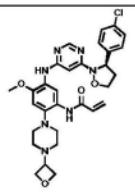
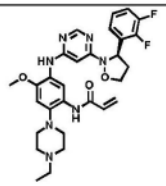
[0520]

			Hz，1H)，2.42 – 2.34 (m，2H)，2.26 (s，6H)，2.22 – 2.16 (m，1H)，2.10 – 2.01 (m，3H)，1.81 – 1.67 (m，3H)。；613.6[M+H]$^+$	
287		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.95 (s，1H)，9.18 (s，1H)，8.32 (s，1H)，8.04 – 7.99 (m，1H)，7.54 (dd，J = 8.5，1.5 Hz，1H)，7.38 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.70 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.76 (dd，J = 9.7，2.3 Hz，1H)，5.68 (dd，J = 8.7，5.7 Hz，1H)，4.85 – 4.77 (m，4H)，4.54 (s，1H)，4.07 (d，J = 7.8 Hz，2H)，3.83 (s，3H)，3.52 (s，2H)，3.39 – 3.34 (m，1H)，3.26 (s，4H)，3.16 (d，J = 12.1 Hz，2H)，2.97 (d，J = 8.0 Hz，1H)；644.2 [M+H]$^+$	1.65
288		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.88 (s，1H)，9.73 (s，1H)，8.28 (s，1H)，8.09 (s，1H)，7.53 (dd，J = 8.6，1.5 Hz，1H)，7.41 (t，J = 8.1 Hz，1H)，7.20 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.30 – 6.19 (m，2H)，5.73 – 5.66 (m，2H)，4.33 – 4.27 (m，1H)，4.03 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.32 (s，4H)，2.93 (d，J = 8.3 Hz，1H)，2.73 (d，J = 4.8 Hz，6H)，2.61 (s，3H)，2.30 (dd，J = 13.2，6.1 Hz，1H)；604.2 [M+H]$^+$	1.76
289		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.77 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.28 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.53 (dd，J = 8.6，1.5 Hz，1H)，7.40 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.81 – 6.72 (m，1H)，6.28 – 6.18 (m，2H)，5.78 – 5.65 (m，2H)，4.28 (dd，J = 7.8，4.0 Hz，1H)，4.03 (s，1H)，3.83 (s，3H)，3.48 (d，J = 11.5 Hz，2H)，3.42 – 3.36 (m，2H)，3.20 (s，4H)，2.97 – 2.87 (m，1H)，2.82 (d，J = 4.6 Hz，3H)，2.36 – 2.24 (m，1H)；602.2 [M+H]$^+$	1.64
290		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.25 (s，1H)，8.75 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.53 (dd，J = 8.5，1.5 Hz，1H)，7.39 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，2H)，5.79 –	1.72

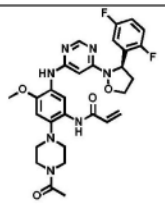
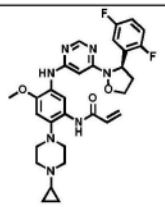
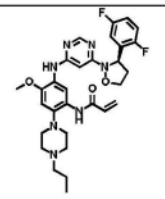
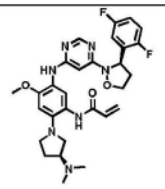
[0521]

			5.74 (m，1H)，5.71 – 5.66 (m，1H)，4.33 – 4.30 (m，1H)，4.06 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.68 (d，J = 7.3 Hz，1H)，3.38 (d，J = 6.9 Hz，1H)，3.08 (s，1H)，2.95 (d，J = 4.9 Hz，1H)，2.81 (s，1H)，2.73 (d，J = 5.5 Hz，6H)，2.36 – 2.28 (m，1H)，2.13 (d，J = 9.5 Hz，2H)，2.03 (d，J = 11.0 Hz，2H)，1.90 (d，J = 7.1 Hz，1H)；630.2 $[M+H]^+$	
291		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.54 (d，J = 30.1 Hz，1H)，8.25 (d，J = 2.9 Hz，1H)，7.64 (s，1H)，7.53 (dd，J = 8.5，1.5 Hz，1H)，7.40 (t，J = 8.1 Hz，2H)，6.85 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.66 (d，J = 21.0 Hz，1H)，6.25 – 6.08 (m，2H)，5.74 – 5.65 (m，2H)，4.27 (q，J = 6.7，5.3 Hz，1H)，3.99 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.88 (s，1H)，3.81 (d，J = 3.1 Hz，3H)，3.59 (s，1H)，3.48 (s，1H)，3.41 – 3.36 (m，1H)，3.05 (d，J = 8.4 Hz，1H)，2.80 (dd，J = 8.3，4.6 Hz，6H)，2.36 – 2.21 (m，4H)；616.2 $[M+H]^+$	1.64
292		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.81 (s，1H)，9.21 (s，1H)，8.29 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.53 (dd，J = 8.5，1.5 Hz，1H)，7.40 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.90 – 6.72 (m，2H)，6.31 – 6.17 (m，2H)，5.73 (ddd，J = 23.7，9.4，3.8 Hz，2H)，4.31 – 4.27 (m，1H)，4.02 (d，J = 8.0 Hz，2H)，3.83 (s，3H)，3.52 (d，J = 11.3 Hz，2H)，3.40 – 3.29 (m，3H)，3.22 – 3.14 (m，4H)，2.93 (dd，J = 8.1，4.3 Hz，1H)，2.34 – 2.24 (m，1H)，1.32 (t，J = 7.2 Hz，3H)；616.2 $[M+H]^+$	1.68
293		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	698.3 $[M+H]^+$	1.63

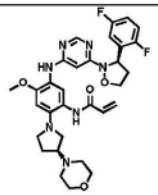
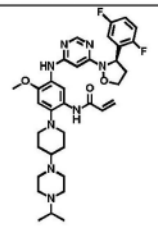
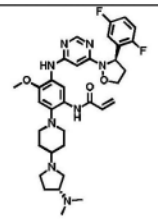
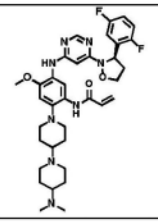
[0522]

294		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 2H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 1H), 3.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.11 (dd, J = 15.7, 7.3 Hz, 4H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。; 658.4 $[M+H]^+$	1.37
295		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.59 (d, J = 33.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.81 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.53 (d, J = 20.3 Hz, 4H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.16 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 2.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 4H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H)。; 658.4 $[M+H]^+$	1.38
296		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	592.5 $[M+H]^+$	1.48
297		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.96 – 2.91 (m, 4H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 4H), 2.52 (q, J	1.21

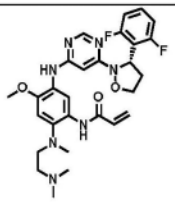
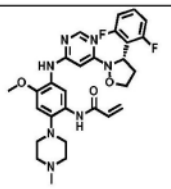
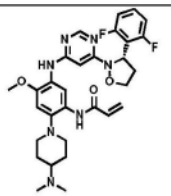
[0523]

			= 7.2 Hz，2H)，2.36 – 2.27 (m，1H)，1.16 (t，*J* = 7.2 Hz，3H) ；566.4[M+H]$^+$	
298		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.91 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.35 – 7.28 (m，1H)，7.21 (s，1H)，7.04 – 6.94 (m，1H)，6.94 – 6.86 (m，1H)，6.75 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.30 (dt，*J* = 16.9，13.2 Hz，2H)，5.90 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.0，1.2 Hz，1H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.86 (s，3H)，3.84 – 3.75 (m，2H)，3.68 – 3.63 (m，2H)，2.93 – 2.80 (m，5H)，2.34 – 2.26 (m，1H)，2.17 (s，3H)；580.4[M+H]$^+$	1.41
299		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.91 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.36 – 7.28 (m，*J* = 9.0，5.8，3.2 Hz，1H)，7.00 (td，*J* = 9.2，4.4 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.93 – 6.86 (m，1H)，6.80 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.40 – 6.25 (m，2H)，5.90 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.04 (m，2H)，3.82 (s，3H)，2.92 – 2.77 (m，9H)，2.34 – 2.24 (m，1H)，1.76 – 1.70 (m，1H)，0.55 – 0.50 (m，2H)，0.49 – 0.43 (m，2H)；578.5[M+H]$^+$	1.23
300		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-丙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.91 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.36 – 7.28 (m，1H)，7.04 – 6.94 (m，2H)，6.93 – 6.87 (m，1H)，6.82 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.30 (dt，*J* = 17.0，13.1 Hz，2H)，5.90 (dd，*J* = 8.6，4.2 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.1 Hz，1H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.84 (s，3H)，2.96 – 2.88 (m，4H)，2.87 – 2.79 (m，1H)，2.70 – 2.63 (m，2H)，2.43 – 2.38 (m，2H)，2.34 – 2.24 (m，1H)，1.64 – 1.53 (m，4H)，0.95 (t，*J* = 7.4 Hz，3H)；580.5[M+H]$^+$	1.24
301		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.71 (s，1H)，8.36 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.35 – 7.29 (m，1H)，7.00 (td，*J* = 9.2，4.4 Hz，1H)，6.92 – 6.85 (m，*J* = 10.9，5.4 Hz，2H)，6.77 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.42 – 6.23 (m，2H)，5.90 (dd，*J* = 8.6，4.1 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.3 Hz，1H)，4.15 – 4.01 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.22 –	1.17

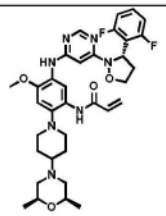
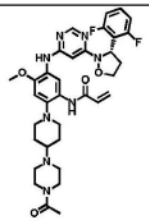
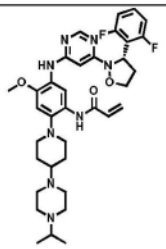
[0524]

			3.03 (m，3H)，2.93 – 2.76 (m，2H)，2.35 – 2.12 (m，9H)，1.99 – 1.89 (m，1H)；566.5[M+H]$^+$	
302		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，CDCl3) δ 8.73 (s，1H)，8.36 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.35 – 7.29 (m，1H)，7.02 – 6.87 (m，3H)，6.77 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.41 – 6.22 (m，2H)，5.90 (dd，J = 8.6，4.2 Hz，1H)，5.76 – 5.71 (m，1H)，4.15 – 4.01 (m，2H)，3.85 (s，1H)，3.78 – 3.74 (m，4H)，3.21 – 3.08 (m，3H)，3.02 – 2.96 (m，1H)，2.85 – 2.77 (m，1H)，2.60 – 2.55 (m，2H)，2.52 – 2.44 (m，2H)，2.33 – 2.14 (m，3H)，2.00 – 1.90 (m，1H)；608.46[M+H]$^+$	1.18
303		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.29 – 7.20 (m，1H)，7.15 (td，J = 4.3，9.3 Hz，1H)，7.04 (tt，J = 3.6，8.2 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.63 – 6.45 (m，2H)，6.45 – 6.27 (m，1H)，5.88 – 5.68 (m，2H)，4.16 (dt，J = 4.0，8.1 Hz，1H)，3.99 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.29 – 3.21 (m，1H)，3.20 – 3.09 (m，6H)，3.05 – 2.92 (m，3H)，2.92 – 2.74 (m，4H)，2.67 – 2.57 (m，1H)，2.33 – 2.21 (m，1H)，2.11 – 2.02 (m，2H)，1.89 – 1.73 (m，2H)，1.32 (s，3H)，1.30 (s，3H)；663.4[M+H]$^+$	1.19
304		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.17 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.17 – 7.08 (m，1H)，7.08 – 6.98 (m，1H)，6.98 – 6.87 (m，1H)，6.81 (s，1H)，6.49 – 6.34 (m，2H)，6.31 – 6.20 (m，1H)，5.73 – 5.60 (m，2H)，4.04 (td，J = 4.2，7.9 Hz，1H)，3.88 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.29 – 3.22 (m，2H)，3.15 – 3.08 (m，1H)，3.08 – 2.99 (m，3H)，2.97 – 2.84 (m，2H)，2.83 – 2.65 (m，4H)，2.47 (s，6H)，2.22 – 2.10 (m，2H)，2.07 – 1.98 (m，2H)，1.76 – 1.63 (m，2H)；649.3[M+H]$^+$	1.11
305		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)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	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.18 – 7.08 (m，1H)，7.08 – 6.98 (m，1H)，6.98 – 6.87 (m，1H)，6.80 (s，1H)，6.52 – 6.35 (m，2H)，6.28 – 6.20 (m，1H)，5.75 – 5.59 (m，2H)，4.08 – 3.98 (m，1H)，3.87 (q，J = 8.0	1.11

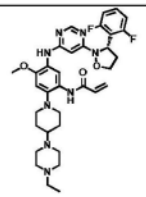
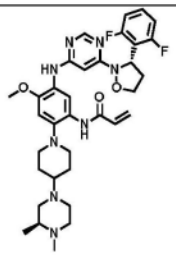
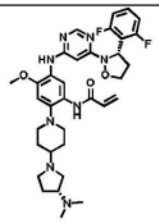
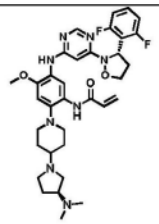
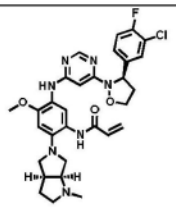
[0525]

		烯酰胺;	Hz，1H)，3.77 (s，3H)，3.12 – 3.01 (m，5H)，2.98 – 2.92 (m，1H)，2.91 – 2.80 (m，1H)，2.80 – 2.63 (m，7H)，2.48 – 2.37 (m，2H)，2.21 – 2.10 (m，1H)，2.07 – 1.99 (m，2H)，1.99 – 1.90 (m，2H)，1.80 – 1.59 (m，5H) ；649.3[M+H]$^+$	
306		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.85 (s，1H)，8.25 (s，1H)，8.02 (s，1H)，7.46 – 7.37 (m，1H)，7.20 – 7.09 (m，3H)，6.96 (s，1H)，6.23 (dd，J = 17.0，2.2 Hz，1H)，6.05 (s，1H)，5.71 (dd，J = 10.1，2.2 Hz，1H)，4.46 (t，J = 8.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.32 (s，4H)，2.94 – 2.86 (m，1H)，2.73 (d，J = 4.8 Hz，6H)，2.61 (s，3H)，2.44 (s，1H)，1.53 (d，J = 72.7 Hz，2H) ；554.5[M+H]$^+$	1.16
307		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.73 (s，1H)，9.14 (s，1H)，8.25 (s，1H)，8.02 (s，1H)，7.42 (ddd，J = 14.7，8.4，6.4 Hz，1H)，7.12 (t，J = 8.4 Hz，2H)，6.88 (s，1H)，6.76 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.02 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.68 (t，J = 7.7 Hz，1H)，4.44 (t，J = 7.5 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.50 (d，J = 11.6 Hz，2H)，3.35 (d，J = 10.8 Hz，2H)，3.21 – 3.14 (m，4H)，2.93 – 2.86 (m，1H)，2.83 (d，J = 4.5 Hz，3H)，2.47 – 2.42 (m，1H)，1.64 – 1.40 (m，2H) ；552.5[M+H]$^+$	1.11
308		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.03 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.27 (s，1H)，7.88 (s，1H)，7.46 – 7.37 (m，1H)，7.12 (t，J = 8.5 Hz，2H)，6.90 (s，1H)，6.72 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.96 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.68 (t，2H)，4.49 – 4.45 (m，1H)，4.05 – 4.02 (m，1H)，3.79 (s，3H)，3.30 (d，J = 14.0 Hz，1H)，3.21 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.96 – 2.88 (m，1H)，2.80 (d，J = 11.6 Hz，2H)，2.75 (d，J = 4.9 Hz，6H)，2.12 (d，J = 11.8 Hz，2H)，2.05 – 1.95 (m，2H) ；580.5[M+H]$^+$	1.14

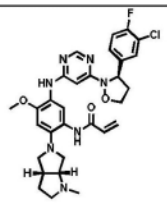
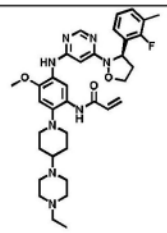
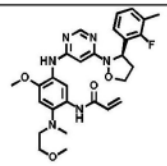
[0526]

309		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.5, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.72 – 5.67 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 3.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.26 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。; 650.3 $[M+H]^+$	1.23
310		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.23 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.78 – 5.67 (m, 2H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 3H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.51 (q, J = 1.9 Hz, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.07 (s, 3H)。; 663.6 $[M+H]^+$	1.17
311		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.4, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.80 – 5.74 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 7H), 3.69 (s, 4H), 3.60 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.82 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。; 663.3 $[M+H]^+$	1.14

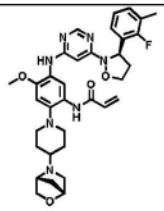
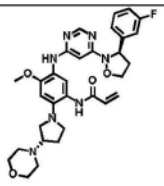
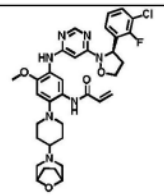
[0527]

312		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	649.6 $[M+H]^+$	1.10
313		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.4, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.84 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 3H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 2.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 4H), 1.62 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。; 649.3 $[M+H]^+$	1.13
314		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	649.5 $[M+H]^+$	1.10
315		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	649.5 $[M+H]^+$	1.04
316		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.8, 2.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz,	1.30

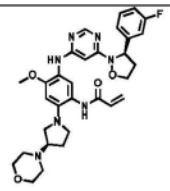
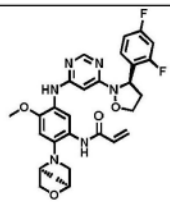
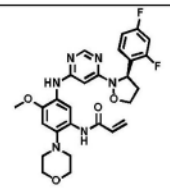
[0528]

		5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	1H)，5.41 (dd，*J* = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.03 (td，*J* = 7.8，4.2 Hz，1H)，3.84 (dd，*J* = 15.9，7.9 Hz，1H)，3.75 (s，3H)，3.21 (dt，*J* = 3.2，1.6 Hz，4H)，3.01 (dt，*J* = 11.6，5.9 Hz，1H)，2.92 (t，*J* = 8.0 Hz，12H)，2.84 – 2.63 (m，4H)，2.39 (s，2H)，2.31 – 2.05 (m，3H) ； 594.1 $[M+H]^+$	
317		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (d，*J* = 3.7 Hz，1H)，7.56 – 7.47 (m，1H)，7.41 – 7.32 (m，1H)，7.20 (td，*J* = 8.9，2.3 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.59 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.42 – 6.38 (m，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.3，1.4 Hz，1H)，5.51 (dd，*J* = 8.4，4.8 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.99 – 3.91 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.33 – 3.27 (m，3H)，3.14 – 3.06 (m，1H)，3.01 (dd，*J* = 11.4，7.1 Hz，2H)，2.93 – 2.72 (m，4H)，2.48 (s，3H)，2.40 – 2.14 (m，3H)，1.68 (ddd，*J* = 19.5，12.2，7.3 Hz，1H) ； 594.4 $[M+H]^+$	1.30
318		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.28 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.23 (td，*J* = 7.5，1.9 Hz，1H)，7.15 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.08 (t，*J* = 7.5 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.74 (dtd，*J* = 21.5，10.7，4.0 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.81 – 5.73 (m，1H)，5.69 (dd，*J* = 8.6，5.5 Hz，1H)，4.32 (td，*J* = 7.6，4.3 Hz，2H)，4.09 (q，*J* = 7.7 Hz，2H)，3.82 (s，4H)，3.70 (q，*J* = 12.8，10.0 Hz，3H)，3.64 – 3.56 (m，2H)，3.30 – 3.14 (m，5H)，2.83 (t，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.71 (d，*J* = 4.8 Hz，1H)，2.29 – 2.05 (m，8H)，1.36 – 1.24 (m，4H)。； 645.5 $[M+H]^+$	1.16
319		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.12 (s，1H)，8.89 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.32 (s，1H)，7.08 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，6.99 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.78 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.40 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.30 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.89 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.69 (dd，*J* = 9.9，1.9 Hz，1H)，4.18 – 4.04 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.47 (t，*J* = 4.9 Hz，2H)，3.43 (s，3H)，2.98 (h，*J* = 4.1	1.58

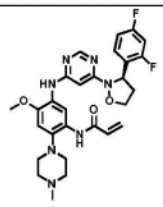
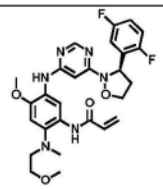
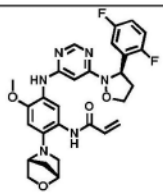
[0529]

			Hz，2H)，2.85 (dtd，*J* = 12.7，8.0，4.7 Hz，1H)，2.76 (s，3H)，2.38 – 2.23 (m，5H)。；537.3 $[M+H]^+$	
320		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*$_6$) δ 10.32 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.83 (d，*J* = 13.0 Hz，1H)，7.23 (td，*J* = 7.5，1.9 Hz，1H)，7.15 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.08 (t，*J* = 7.5 Hz，1H)，6.95 (d，*J* = 11.7 Hz，1H)，6.65 (ddd，*J* = 25.1，17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dt，*J* = 17.1，2.1 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.0，1.9 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 8.6，5.5 Hz，1H)，4.74 – 4.68 (m，1H)，4.65 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，4.57 (s，1H)，4.51 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，4.32 (td，*J* = 7.6，4.3 Hz，1H)，4.21 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，4.09 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.83 (d，*J* = 2.6 Hz，3H)，3.69 (td，*J* = 7.2，6.7，3.7 Hz，1H)，3.60 (pt，*J* = 6.6，3.5 Hz，1H)，3.49 – 3.42 (m，1H)，3.29 (dd，*J* = 30.1，12.5 Hz，2H)，3.11 (tt，*J* = 7.3，3.6 Hz，1H)，2.97 (ddd，*J* = 12.4，7.7，4.4 Hz，1H)，2.87 (p，*J* = 11.5，9.2 Hz，1H)，2.35 (d，*J* = 10.8 Hz，1H)，2.26 (d，*J* = 2.0 Hz，4H)，2.08 (t，*J* = 8.8 Hz，3H)，1.33 (s，2H)。；630.4 $[M+H]^+$	1.21
321		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 9.43 – 9.25 (m，1H)，8.49 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.39 (td，*J* = 8.0，6.1 Hz，2H)，7.28 – 7.14 (m，2H)，7.08 (td，*J* = 8.6，2.7 Hz，1H)，6.49 (s，1H)，6.26 – 6.14 (m，2H)，5.68 (dd，*J* = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.80 (s，5H)，3.59 (s，3H)，3.17 (d，*J* = 36.8 Hz，3H)，2.75 (dtd，*J* = 12.0，8.0，3.8 Hz，3H)，2.38 (s，2H)，2.29 – 2.15 (m，2H)，2.10 (s，1H)，1.72 (s，1H)，1.26 (td，*J* = 7.2，4.8 Hz，2H)；590.4 $[M+H]^+$	1.11
322		N-(2-(4-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 10.00 (s，1H)，9.02 (s，1H)，8.23 (s，1H)，8.05 (s，1H)，7.53 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.40 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.59 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.24 (d，*J* = 17.4	1.24

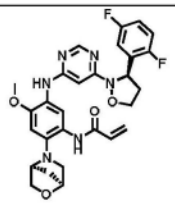
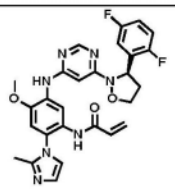
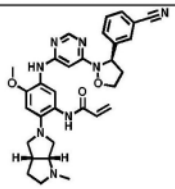
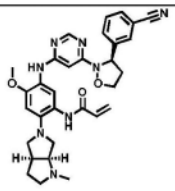
[0530]

		4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	Hz，2H)，5.81 – 5.65 (m，2H)，4.51 (s，2H)，4.29 – 4.20 (m，2H)，3.81 (s，3H)，3.40 – 3.33 (m，3H)，3.28 (dd，*J* = 10.8，5.7 Hz，2H)，3.20 – 3.12 (m，3H)，2.88 (s，1H)，2.73 (t，*J* = 11.8 Hz，2H)，2.21 (d，*J* = 7.9 Hz，3H)，2.12 (s，2H)，2.06 (d，*J* = 11.6 Hz，1H)，1.95 (s，2H) ；664.5 $[M+H]^+$	
323		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 9.34 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.45 – 7.33 (m，2H)，7.25 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.22 – 7.16 (m，1H)，7.08 (td，*J* = 8.6，2.6 Hz，1H)，6.50 (d，*J* = 3.0 Hz，1H)，6.48 – 6.42 (m，1H)，6.20 (d，*J* = 2.2 Hz，2H)，5.68 (dd，*J* = 10.2，2.1 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.7，4.9 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.80 (s，4H)，3.59 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，3.38 (dt，*J* = 9.5，4.8 Hz，1H)，3.28 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.24 – 3.15 (m，2H)，2.84 – 2.69 (m，2H)，2.47 – 2.42 (m，2H)，2.38 (q，*J* = 5.7，5.1 Hz，2H)，2.23 (dtd，*J* = 12.7，8.0，4.9 Hz，1H)，2.09 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，1.77 – 1.66 (m，1H) ；590.5 $[M+H]^+$	1.10
324		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.68 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.56 (d，*J* = 7.0 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.82 (m，3H)，6.69 (d，*J* = 15.8 Hz，1H)，6.39 (d，*J* = 16.7 Hz，1H)，6.32 – 6.23 (m，1H)，5.85 (s，1H)，5.75 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.11 (d，*J* = 4.5 Hz，1H)，4.06 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.75 (d，*J* = 7.5 Hz，1H)，3.43 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，3.24 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.79 (d，*J* = 12.3 Hz，1H)，2.35 – 2.22 (m，1H)，2.17 (s，2H)，2.08 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，1.99 (d，*J* = 9.6 Hz，1H)。；551.4 $[M+H]^+$	1.36
325		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.56 (dt，*J* = 14.6，7.1 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.88 – 6.80 (m，2H)，6.77 (d，*J* = 7.7 Hz，2H)，6.42 – 6.34 (m，1H)，6.27 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，	1.50

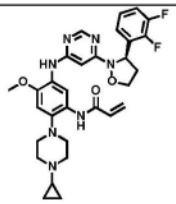
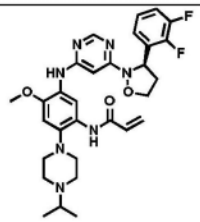
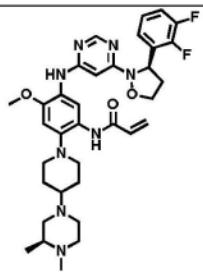
[0531]

			5.88 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 9.9，1.5 Hz，1H)，4.16 – 4.04 (m，2H)，3.91 – 3.87 (m，6H)，2.89 (q，*J* = 3.8 Hz，4H)，2.81 (ddt，*J* = 12.7，8.2，4.2 Hz，1H)，2.33 – 2.23 (m，1H)，2.17 (s，1H)。；539.4[M+H]	
326		N-(5-((6-((R)-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-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (dt，*J* = 15.2，7.4 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.87 – 6.78 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.43 – 6.34 (m，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.6，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.06 (m，2H)，3.84 (s，3H)，2.92 (s，3H)，2.84 – 2.76 (m，1H)，2.40 (s，3H)，2.31 – 2.25 (m，1H)，2.23 (s，1H)，2.17 (s，1H)，2.02 (s，1H)，1.26 (s，1H)，1.19 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)。；552.4[M+H]	1.21
327		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 9.13 (s，1H)，8.99 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.36 – 7.28 (m，1H)，7.04 – 6.96 (m，2H)，6.92 – 6.85 (m，1H)，6.79 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.35 (qd，*J* = 16.9，5.8 Hz，2H)，5.90 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.69 (dd，*J* = 9.8，1.9 Hz，1H)，4.15 – 4.06 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.47 (t，*J* = 4.9 Hz，2H)，3.43 (s，3H)，3.02 – 2.93 (m，2H)，2.88 – 2.78 (m，1H)，2.76 (s，3H)，2.35 – 2.24 (m，1H)；541.5[M+H]$^+$	1.63
328		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.59 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.94 (s，1H)，7.35 – 7.28 (m，1H)，7.14 (s，1H)，7.00 (td，*J* = 9.2，4.3 Hz，1H)，6.93 – 6.87 (m，1H)，6.73 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.41 – 6.24 (m，2H)，5.89 (dd，*J* = 8.3，4.0 Hz，1H)，5.78 – 5.73 (m，1H)，4.65 (s，1H)，4.19 – 4.03 (m，4H)，3.91 – 3.88 (m，1H)，3.86 (s，3H)，3.80 – 3.74 (m，2H)，3.48 – 3.43 (m，1H)，3.23 – 3.18 (m，1H)，2.87 – 2.78 (m，1H)，2.34 – 2.24 (m，1H)；551.4[M+H]$^+$	1.28

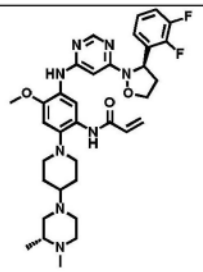
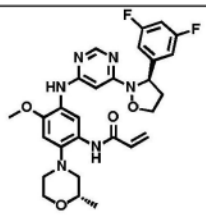
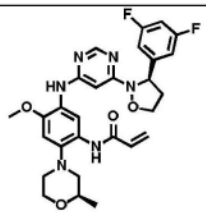
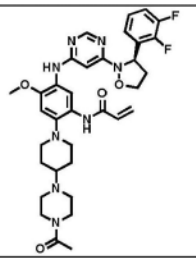
[0532]

329		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.42 – 6.23 (m, 2H), 5.89 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 5.79 – 5.72 (m, 1H), 4.26 – 3.97 (m, 4H), 3.91 – 3.83 (m, 4H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 2H); 551.4[M+H]$^+$	1.28
330		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (td, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 4.18 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H); 534.4[M+H]$^+$	1.26
331		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 – 6.59 (m, 2H), 6.56 – 6.42 (m, 2H), 5.77 – 5.64 (m, 2H), 4.16 (td, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 1H); 567.5[M+H]$^+$	1.03
332		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 2H), 6.52 – 6.41 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 2H), 4.16 (td, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.23 – 3.17	1.04

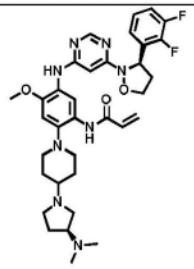
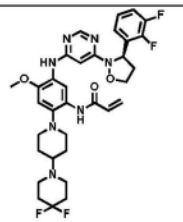
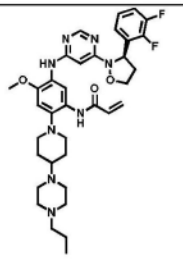
[0533]

			(m，1H)，3.08 – 3.01 (m，1H)，2.99 – 2.88 (m，1H)，2.88 – 2.75 (m，3H)，2.64 – 2.54 (m，3H)，2.47 – 2.38 (m，1H)，2.38 – 2.22 (m，2H)，1.88 – 1.75 (m，1H)；567.5[M+H]$^+$	
333		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.40 – 7.30 (m，1H)，7.12 – 7.00 (m，2H)，6.96 (s，1H)，6.82 – 6.73 (m，2H)，6.42 – 6.33 (m，1H)，6.33 – 6.23 (m，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.9，4.6 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，4.19 – 4.10 (m，1H)，4.10 – 4.01 (m，1H)，3.82 (s，3H)，2.93 – 2.66 (m，9H)，2.38 – 2.25 (m，1H)，1.76 – 1.70 (m，1H)，0.57 – 0.42 (m，4H)；578.4[M+H]$^+$	1.17
334		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 7.01 (m，2H)，7.00 (s，1H)，6.83 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 16.8，1.7 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，4.19 – 4.12 (m，1H)，4.12 – 4.01 (m，1H)，3.83 (s，3H)，2.99 – 2.91 (m，4H)，2.90 – 2.84 (m，1H)，2.83 – 2.78 (m，1H)，2.77 – 2.68 (m，4H)，2.35 – 2.26 (m，1H)，1.13 (d，*J* = 6.5 Hz，6H)；580.5[M+H]$^+$	1.21
335		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.40 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 6.98 (m，2H)，6.93 (s，1H)，6.75 (d，*J* = 2.4 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.19 – 4.11 (m，1H)，4.10 – 4.03 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.10 – 3.02 (m，2H)，3.02 – 2.95 (m，1H)，2.94 – 2.79 (m，3H)，2.78 – 2.66 (m，2H)，2.43 – 2.34 (m，2H)，2.32 (s，3H)，2.32 – 2.27 (m，2H)，2.21 – 2.14 (m，1H)，2.11 – 2.05 (m，2H)，2.05 – 1.98 (m，1H)，1.70 – 1.60 (m，2H)，1.10 (d，*J* = 6.1 Hz，3H)；649.5[M+H]$^+$	1.10

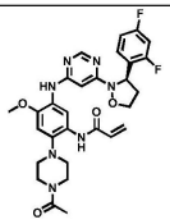
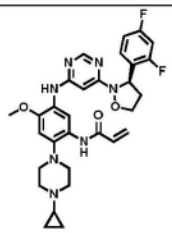
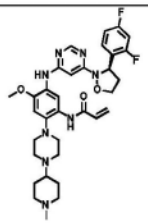
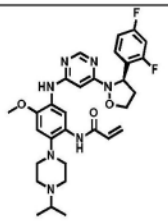
[0534]

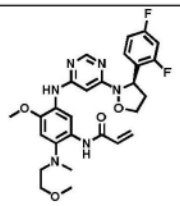
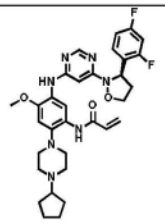
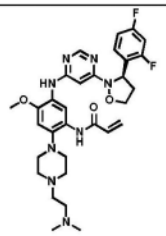
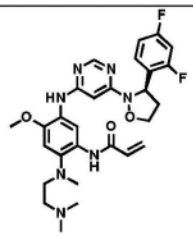
336		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.39 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 6.98 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.75 (d，*J* = 1.9 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.19 – 4.10 (m，1H)，4.10 – 4.01 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.10 – 3.02 (m，2H)，3.02 – 2.95 (m，1H)，2.95 – 2.81 (m，3H)，2.78 – 2.65 (m，2H)，2.45 – 2.35 (m，2H)，2.33 (s，3H)，2.32 – 2.27 (m，2H)，2.24 – 2.13 (m，1H)，2.12 – 1.99 (m，3H)，1.72 – 1.61 (m，2H)，1.11 (d，*J* = 6.2 Hz，3H) ； 649.5[M+H]$^+$	1.09
337		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.06 (s，1H)，8.65 (s，1H)，8.18 (d，*J* = 2.6 Hz，2H)，7.13 (ddd，*J* = 8.2，5.8，3.2 Hz，4H)，6.86 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.87 – 3.74 (m，9H)，2.87 – 2.70 (m，4H)，1.78 (s，2H)，1.11 (d，J = 6.2 Hz，4H)。； 553.3[M+H]$^+$	1.51
338		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.07 (s，1H)，8.71 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.13 (td，*J* = 7.7，7.1，3.1 Hz，3H)，6.86 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.2，1.9 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.8，5.0 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.82 (d，*J* = 7.8 Hz，8H)，2.93 – 2.71 (m，4H)，2.30 – 2.19 (m，1H)，1.91 (s，1H)，1.10 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)。； 553.4[M+H]$^+$	1.52
339		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.96 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.40 – 7.24 (m，2H)，7.20 (td，*J* = 8.1，4.6 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.80 – 5.68 (m，2H)，3.85 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.79 (s，	1.21

[0535]

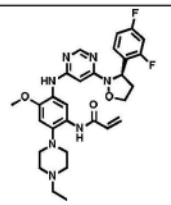
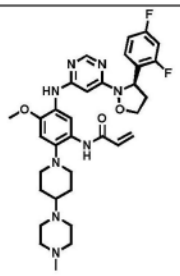
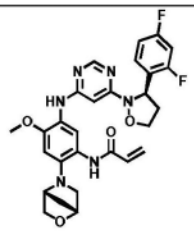
			3H)，3.06 (d，*J* = 11.3 Hz，3H)，2.88 – 2.75 (m，1H)，2.72 – 2.61 (m，2H)，2.41 – 2.29 (m，2H)，2.27 – 2.12 (m，2H)，1.99 (s，4H)，1.88 – 1.69 (m，5H)，1.67 (s，4H)，1.24 (s，5H)，0.89 – 0.79 (m，1H)。；663.5[M+H]$^+$	
340		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.39 – 7.24 (m，3H)，7.20 (td，*J* = 8.0，4.7 Hz，2H)，6.82 (s，1H)，6.64 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.73 (s，1H)，3.84 (dd，*J* = 9.0，7.2 Hz，3H)，3.80 (s，5H)，3.10 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，3.01 (d，*J* = 11.4 Hz，5H)，2.86 – 2.75 (m，4H)，2.73 – 2.58 (m，6H)，2.35 – 2.26 (m，2H)，2.25 – 2.15 (m，2H)，1.96 – 1.80 (m，5H)，1.72 – 1.52 (m，5H)，1.24 (s，2H)。；649.5[M+H]$^+$	1.10
341		N-(2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.00 (s，1H)，8.67 (s，1H)，8.25 – 8.09 (m，2H)，7.42 – 7.26 (m，2H)，7.26 – 7.11 (m，1H)，6.83 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.39 (s，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，1.9 Hz，1H)，5.75 (s，1H)，3.87 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.37 (s，8H)，3.14 (d，*J* = 10.2 Hz，3H)，2.88 – 2.65 (m，4H)，2.27 – 2.16 (m，2H)，2.08 (d，*J* = 7.8 Hz，2H)，1.91 (s，7H)。；656.5[M+H]$^+$	1.29
342		N-(5-((6-((R)-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-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.39 – 7.25 (m，3H)，7.20 (qd，*J* = 7.7，6.7，3.0 Hz，2H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 16.6，10.1 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.77 – 5.71 (m，2H)，4.16 (dt，*J* = 7.9，4.0 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.05 (d，*J* = 10.8 Hz，4H)，2.97 (td，*J* = 7.1，5.7 Hz，2H)，2.88 – 2.75 (m，3H)，2.71 – 2.61 (m，3H)，2.18 (dt，*J* = 14.4，7.3 Hz，8H)，2.09 (s，2H)，1.84 (d，*J* = 12.0 Hz，3H)，1.69 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，1.23 (s，3H)。；663.6[M+H]$^+$	1.19

[0536]

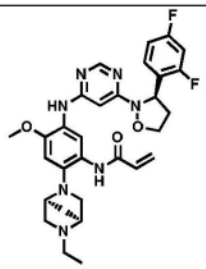
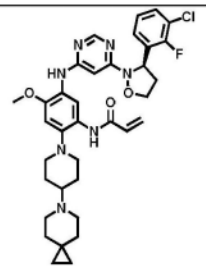
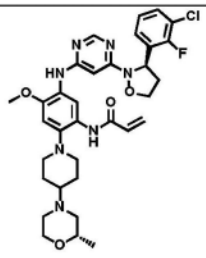
343		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.95 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.56 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，6.82 (s，2H)，6.74 (d，*J* = 14.8 Hz，2H)，6.38 (d，*J* = 16.6 Hz，1H)，6.31 – 6.22 (m，1H)，5.87 (s，1H)，5.76 (d，*J* = 11.1 Hz，1H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.80 (s，2H)，3.65 (s，2H)，2.89 (s，4H)，2.80 (d，*J* = 4.4 Hz，1H)，2.28 (d，*J* = 16.7 Hz，1H)，2.17 (s，3H)。；580.5 $[M+H]^+$	1.40
344		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.57 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.82 (d，*J* = 17.0 Hz，3H)，6.75 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，9.8 Hz，1H)，5.88 (s，1H)，5.75 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，4.11 (d，*J* = 16.8 Hz，2H)，3.82 (s，3H)，2.88 (s，4H)，2.82 (s，2H)，2.29 (m，2H)，1.74 (m，2H)，0.96 (dd，1H)，0.52 (d，*J* = 6.5 Hz，2H)，0.47 (d，*J* = 3.4 Hz，2H)。；578.4 $[M+H]^+$	1.21
345		N-(5-((6-((R)-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-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.55 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (d，*J* = 6.9 Hz，1H)，7.02 (s，1H)，6.78 (d，*J* = 29.1 Hz，4H)，6.39 – 6.22 (m，2H)，5.88 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 10.6 Hz，1H)，4.12 (s，2H)，3.83 (s，3H)，2.92 (s，6H)，2.75 (s，5H)，2.29 (s，5H)，1.99 (t，2H)，1.88 (d，2H)，1.65 (m，2H)。；635.5 $[M+H]^+$	1.06
346		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.57 (d，*J* = 6.6 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.88 – 6.74 (m，4H)，6.37 (d，*J* = 16.5 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.88 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，4.11 (d，*J* = 16.8 Hz，2H)，3.83 (s，3H)，2.93 (s，4H)，2.72 (s，6H)，2.25 (s，1H)，1.59 (s，6H)。；580.5 $[M+H]^+$	1.24

	347		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.13 (s，1H)，8.99 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.57 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.81 (m，*J* = 25.7 Hz，4H)，6.40 (d，*J* = 18.7 Hz，1H)，6.32 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，5.86 (m，1H)，5.69 (d，*J* = 11.7 Hz，1H)，4.11 (t，*J* = 7.8 Hz，2H)，3.85 (s，3H)，3.47 (d，*J* = 4.9 Hz，2H)，3.43 (s，3H)，2.97 (m，2H)，2.79 (s，1H)，2.76 (s，3H)，2.28 (s，1H)。；541.4 [M+H]$^+$	1.55
	348		N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.57 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.83 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 16.1 Hz，1H)，6.29 (m，1H)，5.86 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，4.16 – 4.04 (m，2H)，3.82 (s，3H)，2.94 (s，4H)，2.81 (d，*J* = 8.0 Hz，2H)，2.71 (s，2H)，2.62 – 2.58 (m，4H)，2.27 (m，1H)，1.92 (m，2H)，1.74 (m，2H)，1.52 – 1.40 (m，2H)。；606.5 [M+H]$^+$	1.25
[0537]	349		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.54 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.57 (m，1H)，6.94 (s，1H)，6.82 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 18.1 Hz，1H)，6.30 – 6.21 (m，1H)，5.89 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 11.3 Hz，1H)，4.10 (d，*J* = 13.1 Hz，2H)，3.84 (s，3H)，2.94 (s，4H)，2.82 (m，3H)，2.66 (s，6H)，2.37 (s，5H)，2.27 (dt，*J* = 8.3，4.4 Hz，2H)。；609.5 [M+H]$^+$	1.14
	350		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.11 (s，1H)，8.96 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.57 (td，*J* = 8.6，6.5 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.87 – 6.82 (m，1H)，6.80 (d，*J* = 1.3 Hz，3H)，6.40 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 9.9，1.9 Hz，1H)，4.15 – 4.09 (m，2H)，3.85 (s，3H)，2.87 (q，*J* = 2.6 Hz，2H)，2.72 (s，3H)，2.32 (t，*J* = 5.5 Hz，2H)，2.27 (s，6H)，1.26 (s，2H)。；554.5[M+H]	1.24

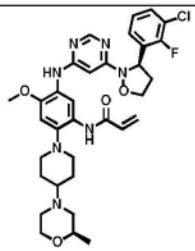
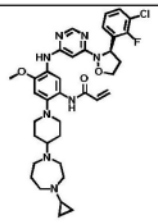
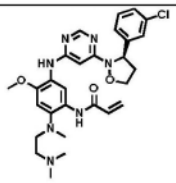
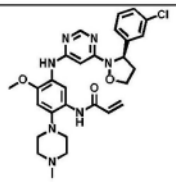
[0538]

351		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.61 – 7.53 (m，1H)，6.95 (s，1H)，6.87 – 6.78 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.40 – 6.33 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.6，4.3 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.15 – 4.04 (m，2H)，3.83 (s，3H)，2.93 (d，*J* = 5.0 Hz，4H)，2.52 (q，*J* = 7.2 Hz，2H)，1.61 (s，4H)，1.25 (s，2H)，1.15 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。；566.4[M+H]	1.21
352		N-(5-((6-((R)-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)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.56 (td，*J* = 8.6，6.5 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.87 – 6.77 (m，2H)，6.75 (d，*J* = 2.1 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.6，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.80 (dt，*J* = 11.6，3.6 Hz，1H)，2.76 – 2.71 (m，2H)，2.52 (s，2H)，2.32 (s，3H)，2.17 (s，1H)，2.08 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.66 (d，*J* = 19.2 Hz，8H)，1.26 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)。；635.5[M+H]	1.14
353		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.64 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.90 – 6.77 (m，3H)，6.73 (s，2H)，6.39 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，5.76 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.16 – 4.03 (m，3H)，3.86 (s，3H)，3.75 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.46 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，3.20 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.85 – 2.75 (m，1H)，2.33 – 2.23 (m，1H)，2.17 (s，1H)，2.09 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，2.00 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)。；551.4[M+H]	1.32

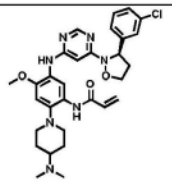
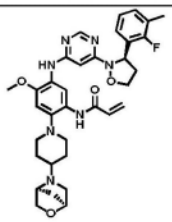
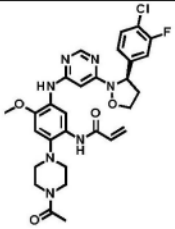
[0539]

354		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.58 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.55 (dt，*J* = 13.5，6.9 Hz，1H)，6.87 – 6.77 (m，3H)，6.67 (s，2H)，6.38 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.74 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，4.10 (dd，*J* = 8.1，4.6 Hz，1H)，4.03 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.72 (s，1H)，3.58 (s，1H)，3.45 (d，*J* = 9.6 Hz，1H)，3.11 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，2.82 (s，2H)，2.31 – 2.22 (m，1H)，2.17 (s，1H)，1.92 (t，*J* = 11.4 Hz，2H)，1.26 (s，2H)，1.12 (t，*J* = 7.1 Hz，3H)。；578.5[M+H]	1.16
355		N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.01 (s，1H)，8.17 (d，*J* = 12.9 Hz，2H)，7.56 – 7.48 (m，1H)，7.44 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.63 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.77 – 5.70 (m，2H)，4.24 – 4.14 (m，1H)，3.88 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.51 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，3.17 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，3.08 (q，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.88 – 2.81 (m，1H)，2.76 (t，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.26 – 2.16 (m，2H)，2.13 (d，*J* = 14.6 Hz，4H)，1.98 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，1.23 (s，1H)，1.17 (d，*J* = 13.8 Hz，2H)，0.51 – 0.36 (m，4H)。；662.5[M+H]+	1.40
356		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.03 (s，1H)，8.68 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.56 – 7.47 (m，1H)，7.47 – 7.39 (m，1H)，7.23 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 (s，1H)，6.23 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 8.9，4.9 Hz，2H)，4.18 (td，*J* = 8.0，3.7 Hz，1H)，4.05 (d，*J* = 12.7 Hz，1H)，3.87 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.62 (td，*J* = 6.7，4.0 Hz，1H)，3.14 (qd，*J* = 7.4，4.1 Hz，4H)，2.81 (dd，*J* = 8.1，4.1 Hz，2H)，2.78 – 2.68 (m，2H)，2.25 – 2.17 (m，1H)，2.15 (d，*J* = 9.8 Hz，2H)，1.91 (s，3H)，1.25 (q，*J* = 7.2，6.7 Hz，4H)，1.18 (d，*J* = 6.2 Hz，2H)。；652.4[M+H]+	1.32

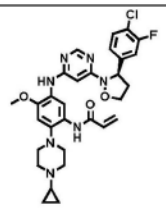
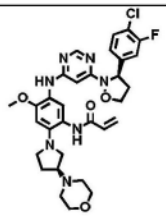
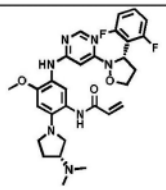
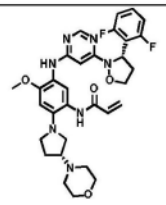
[0540]

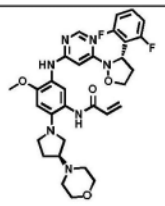
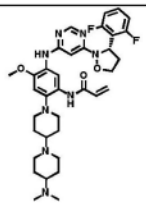
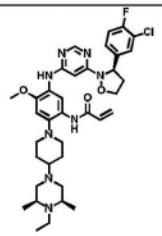
357		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 2H), 4.17 (dt, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.89 – 2.75 (m, 3H), 2.18 (dt, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H)。; 652.4[M+H]+	1.32
358		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 2H), 4.18 (td, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.13 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 14.8 Hz, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.91 (s, 5H), 0.48 (d, *J* = 30.7 Hz, 3H)。; 691.5[M+H]+	1.20
359		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.46 – 6.31 (m, 2H), 6.22 (dd, *J* = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.81 – 5.65 (m, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (dtd, *J* = 12.0, 7.8, 3.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.21 (s, 8H) ; 552.4 [M+H]$^+$	1.21
360		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (dt, *J* = 17.0, 3.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* =	1.16

[0541]

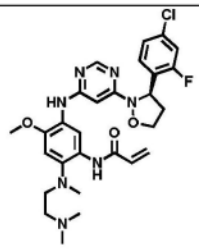
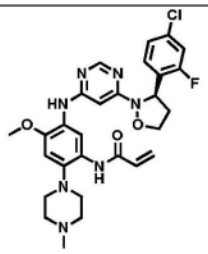
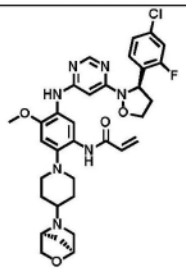
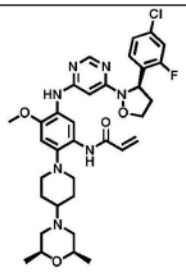
			7.9，3.7 Hz，1H），3.88 – 3.76 (m，4H），2.88 (t，*J* = 4.8 Hz，4H），2.77 (qq，*J* = 7.7，3.7 Hz，1H），2.55 (d，*J* = 10.5 Hz，3H），2.36 – 2.16 (m，5H）；550.4 $[M+H]^+$	
361		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 8.98 (s，1H），8.61 (s，1H），8.15 (d，*J* = 6.5 Hz，2H），7.47 – 7.30 (m，4H），6.83 (s，1H），6.65 (dd，*J* = 17.0，10.1 Hz，1H），6.35 (s，1H），6.23 (ddd，*J* = 17.0，12.9，2.0 Hz，1H），5.77 – 5.68 (m，1H），5.54 (dd，*J* = 8.7，5.1 Hz，1H），4.14 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H），3.80 (s，4H），3.09 – 3.03 (m，2H），2.77 (dtd，*J* = 12.0，7.9，3.7 Hz，1H），2.71 – 2.63 (m，2H），2.30 (s，6H），1.86 (d，*J* = 11.5 Hz，2H），1.78 – 1.64 (m，2H），1.13 – 1.02 (m，2H）；578.4 $[M+H]^+$	1.18
362		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H），8.46 (s，1H），8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H），7.44 – 7.33 (m，1H），7.11 – 7.03 (m，1H），6.99 (t，*J* = 7.6 Hz，1H），6.92 (s，1H），6.74 (d，*J* = 8.9 Hz，2H），6.41 – 6.16 (m，2H），5.91 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H），5.73 (dd，*J* = 9.8，1.6 Hz，1H），4.47 (s，1H），4.16 – 4.01 (m，3H），3.85 (s，3H），3.66 (dq，*J* = 13.3，7.3，6.6 Hz，2H），3.08 (dd，*J* = 15.6，8.1 Hz，3H），2.79 (dtdd，*J* = 20.3，11.7，8.3，3.4 Hz，4H），2.36 – 2.22 (m，4H），1.97 (d，*J* = 12.6 Hz，2H），1.55 – 1.41 (m，5H)。；630.5 $[M+H]^+$	1.15
363		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.95 (s，1H），8.44 (s，1H），8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H），7.36 (t，*J* = 7.9 Hz，1H），7.29 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H），7.19 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H），6.98 (s，1H），6.72 (s，2H），6.38 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H），6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H），5.77 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H），5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H），4.16 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H），4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H），3.85 (s，3H），3.80 (s，1H），3.65 (t，*J* = 5.0 Hz，2H），2.88 (td，*J* = 6.3，3.2 Hz，4H），2.77 (dtd，*J* = 12.2，8.0，4.2 Hz，1H），2.34 (dtd，*J* = 12.5，8.1，4.6 Hz，	1.44

[0542]

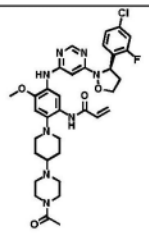
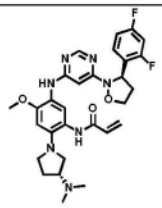
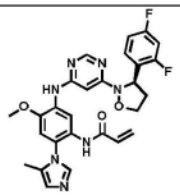
			1H)，2.17 (s，3H)，1.66 – 1.59 (m，1H)。；596.3 $[M+H]^+$	
364		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.35 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.29 (dd，*J* = 10.2，2.1 Hz，1H)，7.19 (dd，*J* = 8.3，2.0 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.79 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.7 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，2.92 – 2.71 (m，9H)，2.33 (dtd，*J* = 12.5，8.1，4.6 Hz，1H)，1.72 (tt，*J* = 6.6，3.7 Hz，1H)，0.57 – 0.38 (m，4H)。；594.4 $[M+H]^+$	1.28
365		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.71 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.35 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.29 (dd，*J* = 10.2，2.0 Hz，1H)，7.19 (dd，*J* = 8.3，2.0 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.45 – 6.20 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，4.04 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.76 (t，*J* = 4.7 Hz，3H)，3.24 – 2.94 (m，4H)，2.76 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.64 – 2.42 (m，4H)，2.33 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.5 Hz，1H)，2.26 – 2.13 (m，1H)，2.02 (s，3H)。；624.4 $[M+H]^+$	1.23
366		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	566.5 $[M+H]^+$	1.06
367		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.99 (s，1H)，7.55 (s，1H)，7.25 – 7.14 (m，1H)，6.83 (t，*J* = 8.4 Hz，2H)，6.52 (s，1H)，6.41 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.23 (d，*J* = 16.3 Hz，1H)，6.11 (s，1H)，5.63 (dd，*J* = 19.9，9.7 Hz，2H)，4.19 (dd，*J* = 7.7，6.1 Hz，1H)，3.80 – 3.74 (m，1H)，	1.05

				3.71 (s，3H)，3.64 (t，J = 4.0 Hz，4H)，3.45 (ddd，J = 17.1，11.1，5.4 Hz，2H)，3.21 (dt，J = 3.2，1.6 Hz，3H)，3.17 (d，J = 7.1 Hz，2H)，2.99 – 2.92 (m，1H)，2.70 – 2.46 (m，5H)，2.39 (dt，J = 11.7，7.7 Hz，2H)，2.12 (d，J = 4.8 Hz，1H)，1.88 (s，5H) ； 608.5 $[M+H]^+$	
	368		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.09 (s，1H)，7.64 (s，1H)，7.34 – 7.25 (m，1H)，6.93 (t，J = 8.4 Hz，2H)，6.62 (s，1H)，6.51 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.37 – 6.29 (m，1H)，6.22 (s，1H)，5.73 (dd，J = 17.8，9.8 Hz，2H)，4.29 (dd，J = 7.9，5.9 Hz，1H)，3.87 (dd，J = 11.6，6.3 Hz，2H)，3.82 (s，3H)，3.72 (t，J = 4.5 Hz，4H)，3.55 (ddd，J = 17.1，11.1，5.4 Hz，1H)，3.32 – 3.29 (m，2H)，3.24 (dd，J = 14.3，7.3 Hz，2H)，3.02 – 2.90 (m，1H)，2.75 (dt，J = 9.0，8.2 Hz，1H)，2.67 – 2.45 (m，4H)，2.25 – 2.14 (m，1H)，1.97 (s，4H) ； 608.5 $[M+H]^+$	1.07
[0543]	369		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)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)丙烯酰胺；	663.6 $[M+H]^+$	0.99
	370		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.80 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.52 (dd，J = 7.0，1.8 Hz，1H)，7.37 (s，1H)，7.34 – 7.29 (m，1H)，7.10 (t，J = 8.7 Hz，1H)，6.74 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.31 (dt，J = 16.9，13.1 Hz，2H)，5.75 (d，J = 10.8 Hz，1H)，5.63 (dd，J = 8.5，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，4.05 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.15 – 2.92 (m，8H)，2.81 – 2.65 (m，3H)，2.54 – 2.38 (m，3H)，2.38 – 2.26 (m，1H)，2.08 (d，J = 12.1 Hz，2H)，2.04 (s，4H)，1.72 (dd，J = 21.0，11.5 Hz，2H)，1.22 (d，J = 6.1 Hz，6H)，1.02 (t，J = 7.1 Hz，3H) ； 693.6 $[M+H]^+$	1.22

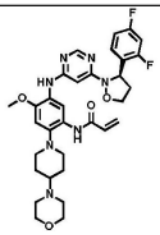
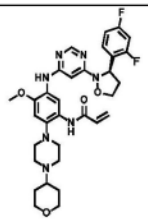
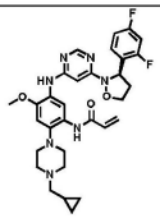
[0544]

371		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.87 (s，1H)，8.93 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.54 (t，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.18 (s，1H)，7.13 – 7.06 (m，2H)，6.78 (d，*J* = 2.2 Hz，2H)，6.40 (s，1H)，6.39 (s，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.68 (t，*J* = 5.9 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 8.0，6.5，3.1 Hz，2H)，3.85 (s，3H)，2.93 (dt，*J* = 5.6，2.9 Hz，2H)，2.86 – 2.79 (m，1H)，2.70 (s，3H)，2.44 (t，*J* = 5.7 Hz，2H)，2.33 (s，6H)，2.29 – 2.24 (m，1H)；570.4[M+H]$^+$	1.33
372		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (s，1H)，8.15 (d，*J* = 5.0 Hz，1H)，7.52 (t，*J* = 8.2 Hz，1H)，7.24 – 7.16 (m，2H)，6.92 (d，*J* = 13.1 Hz，1H)，6.53 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.48 (d，*J* = 3.7 Hz，1H)，6.35 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，5.80 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，3.99 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.88 (d，*J* = 2.3 Hz，3H)，3.04 (t，*J* = 4.9 Hz，4H)，2.99 – 2.88 (m，4H)，2.82 (ddd，*J* = 12.5，8.2，4.4 Hz，1H)，2.57 (d，*J* = 7.6 Hz，3H)，2.28 – 2.21 (m，1H)；568.4[M+H]$^+$	1.29
373		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.89 (s，1H)，9.23 (d，*J* = 30.9 Hz，1H)，8.26 (s，1H)，7.95 (d，*J* = 12.8 Hz，1H)，7.51 – 7.40 (m，2H)，7.30 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.88 (d，*J* = 5.6 Hz，1H)，6.59 (td，*J* = 15.9，10.2 Hz，1H)，6.24 (dt，*J* = 17.0，2.4 Hz，2H)，5.78 – 5.62 (m，2H)，4.72 – 4.54 (m，3H)，3.82 (d，*J* = 1.3 Hz，3H)，3.70 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，3.37 (d，*J* = 4.8 Hz，4H)，2.95 – 2.66 (m，4H)，2.34 – 2.17 (m，3H)，2.08 (d，*J* = 11.5 Hz，3H)。；650.3 [M+H]$^+$	1.38
374		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.36 (s，1H)，9.28 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.86 (s，1H)，7.50 (dd，*J* = 10.3，2.1 Hz，1H)，7.38 (t，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.31 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.72 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.15 (s，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.1，1.9 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.6，5.6 Hz，1H)，4.36 – 4.31 (m，1H)，	1.32

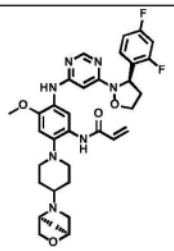
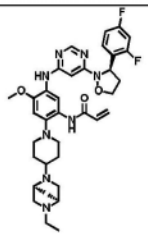
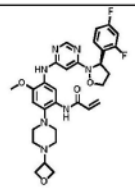
[0545]

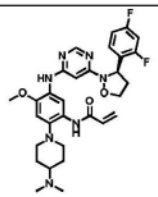
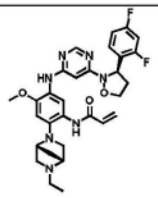
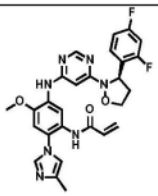
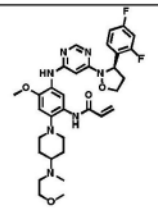
			4.17 (ddd，*J* = 9.8，6.8，3.4 Hz，2H)，4.08 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.36 (dd，*J* = 10.9，5.1 Hz，5H)，2.95 (dd，*J* = 7.9，4.1 Hz，1H)，2.81 (s，2H)，2.70 (d，*J* = 10.6 Hz，2H)，2.31 – 2.22 (m，3H)，2.16 – 2.05 (m，2H)，1.17 (d，*J* = 6.3 Hz，6H)。；666.3 $[M+H]^+$	
375		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.67 (s，1H)，9.15 (s，1H)，8.27 (s，1H)，7.96 (s，1H)，7.52 – 7.37 (m，2H)，7.30 (dd，*J* = 8.3，2.1 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.67 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.28 – 6.15 (m，2H)，5.80 – 5.63 (m，2H)，4.50 (d，*J* = 14.0 Hz，1H)，4.28 (s，1H)，4.01 (s，2H)，3.81 (s，3H)，3.49 (s，3H)，3.34 (s，2H)，3.18 (d，*J* = 10.4 Hz，4H)，3.05 – 2.88 (m，3H)，2.77 (s，2H)，2.17 (s，3H)，2.06 (s，3H)。；679.3 $[M+H]^+$	1.28
376		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.67 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，6.88 – 6.77 (m，3H)，6.74 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，6.41 – 6.35 (m，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 9.9，1.8 Hz，1H)，4.15 – 4.04 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.19 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.11 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)，2.90 – 2.75 (m，2H)，2.30 (s，6H)，1.62 (s，4H)。；566.4[M+H]	1.15
377		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.11 (s，1H)，8.45 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.21 (s，1H)，7.14 (d，*J* = 1.4 Hz，1H)，6.95 (d，*J* = 1.4 Hz，1H)，6.84 (dd，*J* = 19.1，9.0 Hz，3H)，6.75 (s，1H)，6.68 (s，1H)，6.27 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.03 (dd，*J* = 16.8，10.3 Hz，1H)，5.89 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，5.71 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，4.17 (dt，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.90 (s，3H)，2.25 (s，2H)，2.17 (s，3H)。；534.4[M+H]	1.26

[0546]

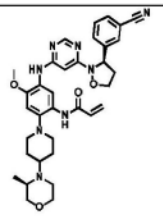
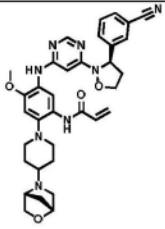
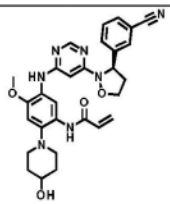
378		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.56 (td，*J* = 8.6，6.5 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.87 – 6.78 (m，2H)，6.75 (d，*J* = 1.8 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.78 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，3.07 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.80 (dt，*J* = 11.7，3.7 Hz，1H)，2.77 – 2.67 (m，2H)，2.62 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，2.29 (ddd，*J* = 12.5，9.8，5.8 Hz，2H)，2.08 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.70 – 1.61 (m，2H)。；622.5[M+H]	1.14
379		N-(5-((6-((R)-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-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.54 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.61 – 7.53 (m，1H)，6.96 (s，1H)，6.87 – 6.78 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.40 – 6.34 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.6，4.3 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.04 (m，4H)，3.83 (s，3H)，3.42 (dd，*J* = 12.7，10.7 Hz，2H)，2.93 (q，*J* = 3.9 Hz，4H)，2.83 – 2.74 (m，4H)，2.52 (ddd，*J* = 11.3，7.5，3.8 Hz，1H)，1.84 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，1.66 (dd，*J* = 12.1，4.4 Hz，4H)。；635.6[M+H]	1.20
380		N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 – 7.53 (m，1H)，6.94 (s，1H)，6.87 – 6.75 (m，4H)，6.40 – 6.33 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.05 (m，2H)，3.84 (s，3H)，2.94 (d，*J* = 5.1 Hz，4H)，2.80 (ddd，*J* = 12.8，8.4，4.7 Hz，2H)，2.36 (d，*J* = 6.6 Hz，2H)，2.28 (dq，*J* = 12.0，3.7 Hz，1H)，2.17 (s，4H)，0.60 – 0.54 (m，2H)，0.16 (q，*J* = 5.0 Hz，2H)。；592.5[M+H]	1.20

[0547]

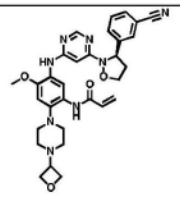
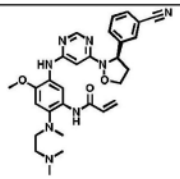
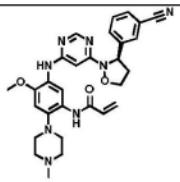
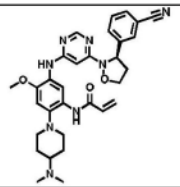
381		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.61 – 7.53 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.82 (dddd，*J* = 12.9，11.2，8.6，2.6 Hz，2H)，6.76 (d，*J* = 5.3 Hz，2H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.1，1.5 Hz，1H)，4.44 (s，1H)，4.09 (q，*J* = 7.9，7.3 Hz，3H)，3.86 (s，3H)，3.77 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)，3.66 (dd，*J* = 8.1，1.6 Hz，1H)，3.14 (dd，*J* = 9.9，1.8 Hz，1H)，3.03 (dd，*J* = 12.0，3.7 Hz，2H)，2.78 (ddd，*J* = 12.0，8.4，3.3 Hz，2H)，2.62 – 2.55 (m，1H)，2.50 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，2.27 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.04 (d，*J* = 13.1 Hz，1H)，2.00 – 1.89 (m，2H)，1.83 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，1.65 (dd，*J* = 22.6，11.4 Hz，3H)。；634.5[M+H]	1.15
382		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 8.2 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.87 – 6.77 (m，2H)，6.75 (d，*J* = 3.4 Hz，2H)，6.39 – 6.31 (m，1H)，6.29 – 6.19 (m，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.6，4.3 Hz，1H)，5.73 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.15 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.66 (s，1H)，3.02 (s，3H)，2.85 – 2.73 (m，4H)，2.30 – 2.23 (m，1H)，2.17 (s，3H)，2.06 (d，*J* = 12.8 Hz，1H)，1.90 (s，2H)，1.69 (d，*J* = 31.5 Hz，4H)，1.28 (d，*J* = 18.2 Hz，3H)，1.17 (s，2H)。；661.5[M+H]	1.07
383		N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.56 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，6.97 (s，1H)，6.79 (m，4H)，6.36 (d，*J* = 16.2 Hz，1H)，6.27 (m，1H)，5.88 (m，1H) 5.74 (d，*J* = 11.3 Hz，1H)，4.69 (td，*J* = 21.8 Hz，4H)，4.08 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.61 (m，1H)，2.96 (s，4H)，2.81 (m，1H) 2.54 (s，4H)，2.28 (s，1H)。；594.4 $[M+H]^+$	1.16

	384		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.57 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.79 (m，4H)，6.35 (d，*J* = 15.9 Hz，1H)，6.27 (m，1H)，5.87 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 11.3 Hz，1H)，4.08 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.80 (m，1H)，2.73 (m，2H)，2.36 (s，6H)，2.27 (m，2H)，2.06 (d，*J* = 13.9 Hz，2H)，1.66 (d，*J* = 9.9 Hz，2H)。；580.5 [M+H]$^+$	1.19
	385		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.56 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.96 (s，1H)，7.56 (m，1H)，6.85 (m，3H)，6.69 (s，2H)，6.38 (m，1H)，6.31 (m，1H)，5.89 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，4.15 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.73 (s，1H)，3.57 (s，1H)，3.49 (d，1H)，3.06 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，2.75 (m，4H)，2.60 (m，1H)，2.27 (m，1H)，1.91 (q，*J* = 10.6，10.0 Hz，2H)，1.13 (t，*J* = 7.1 Hz，3H)。；578.4 [M+H]$^+$	1.14
[0548]	386		N-(5-((6-((R)-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-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.96 (s，1H)，8.47 – 8.38 (m，1H)，7.61 – 7.52 (m，1H)，7.51 – 7.45 (m，1H)，7.15 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.90 – 6.72 (m，6H)，6.44 – 6.25 (m，1H)，6.13 (dd，*J* = 16.8，10.3 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，5.80 – 5.67 (m，1H)，4.17 (td，*J* = 8.0，4.3 Hz，1H)，4.09 – 4.03 (m，1H)，3.90 (s，3H)，2.90 – 2.77 (m，1H)，2.30 (s，3H)，1.82 (p，*J* = 7.0 Hz，1H)。；534.3 [M+H]$^+$	1.29
	387		N-(5-((6-((R)-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-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.62 – 7.51 (m，1H)，6.94 (s，1H)，6.89 – 6.71 (m，4H)，6.40 – 6.33 (m，1H)，6.31 – 6.22 (m，1H)，5.90 – 5.85 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.59 – 3.51 (m，2H)，3.39 (s，3H)，3.35 – 3.26 (m，1H)，3.07 (d，*J* = 11.1 Hz，2H)，2.87 – 2.67 (m，7H)，2.61 (s，2H)，2.44 (s，4H)。；624.5 [M+H]$^+$	1.19

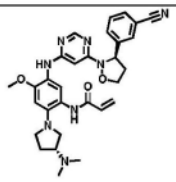
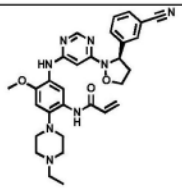
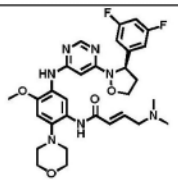
[0549]

388		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-3-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 – 6.23 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.9, 1.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.86 – 2.64 (m, 5H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 3H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H); 625.5[M+H]$^+$	1.08
389		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 – 6.20 (m, 2H), 5.77 – 5.69 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (td, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.53 – 2.47 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 2H); 623.5[M+H]$^+$	1.05
390		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.30 (dt, J = 16.9, 13.4 Hz, 2H), 5.78 – 5.70 (m, 2H), 4.17 (td, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H); 542.4[M+H]$^+$	1.21

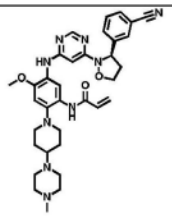
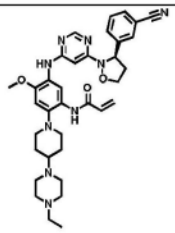
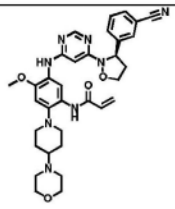
[0550]

391		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.50 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.79 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.75 – 7.67 (m，1H)，7.58 – 7.51 (m，1H)，7.45 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.79 – 5.69 (m，2H)，4.69 (dt，*J* = 21.4，6.3 Hz，4H)，4.22 – 4.14 (m，1H)，4.14 – 4.03 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.66 – 3.55 (m，1H)，3.02 – 2.91 (m，4H)，2.88 – 2.75 (m，1H)，2.63 – 2.43 (m，4H)，2.41 – 2.28 (m，1H) ；583.4[M+H]$^+$	1.09
392		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.12 (s，1H)，8.96 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.79 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.72 (dt，*J* = 8.0，1.7 Hz，1H)，7.54 (dt，*J* = 7.6，1.5 Hz，1H)，7.45 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，6.81 – 6.78 (m，2H)，6.40 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.34 – 6.22 (m，1H)，5.74 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.72 – 5.65 (m，1H)，4.19 – 4.10 (m，2H)，3.85 (s，3H)，2.91 – 2.86 (m，2H)，2.84 – 2.78 (m，1H)，2.72 (s，3H)，2.37 – 2.31 (m，3H)，2.29 (s，6H) ；543.5[M+H]$^+$	1.08
393		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.54 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.79 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.71 (dt，*J* = 7.8，1.7 Hz，1H)，7.55 (dt，*J* = 7.7，1.5 Hz，1H)，7.45 (t，*J* = 7.7 Hz，1H)，6.99 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 17.1，1.6 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.79 – 5.68 (m，2H)，4.22 – 4.13 (m，1H)，4.13 – 4.03 (m，1H)，3.84 (s，3H)，2.96 – 2.89 (m，4H)，2.86 – 2.77 (m，1H)，2.73 – 2.53 (m，4H)，2.40 (s，3H)，2.37 – 2.28 (m，1H) ；541.5[M+H]$^+$	1.02
394		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.79 (d，*J* = 1.9 Hz，1H)，7.74 – 7.67 (m，1H)，7.55 (dt，*J* = 7.8，1.5 Hz，1H)，7.45 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.95 (s，	1.05

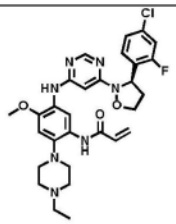
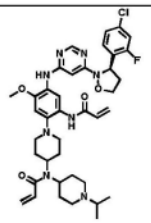
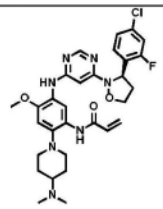
[0551]

		基)丙烯酰胺;	1H)，6.75 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.7 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.79 – 5.68 (m，2H)，4.22 – 4.14 (m，1H)，4.14 – 4.03 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.12 – 3.05 (m，2H)，2.86 – 2.77 (m，1H)，2.79 – 2.70 (m，2H)，2.45 (s，6H)，2.37 (dd，*J* = 8.1，4.5 Hz，1H)，2.34 – 2.29 (m，1H)，2.15 – 2.07 (m，2H)，1.80 – 1.68 (m，2H) ；569.5[M+H]$^+$	
395		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.67 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.79 (d，*J* = 1.7 Hz，1H)，7.71 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.55 (dt，*J* = 7.7，1.5 Hz，1H)，7.45 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.43 – 6.35 (m，1H)，6.30 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.77 – 5.69 (m，2H)，4.22 – 4.13 (m，1H)，4.13 – 4.03 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.24 – 3.15 (m，1H)，3.13 – 3.09 (m，2H)，2.95 – 2.74 (m，2H)，2.40 – 2.31 (m，1H)，2.31 (s，6H)，2.20 – 2.16 (m，1H)，2.01 – 1.88 (m，1H)，1.72 – 1.69 (m，1H) ；555.5[M+H]$^+$	1.00
396		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.79 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.71 (dt，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.55 (dt，*J* = 7.7，1.5 Hz，1H)，7.45 (t，*J* = 7.7 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.83 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.77 – 5.71 (m，2H)，4.22 – 4.14 (m，1H)，4.14 – 4.03 (m，1H)，3.83 (s，3H)，2.96 – 2.92 (m，4H)，2.86 – 2.77 (m，1H)，2.74 – 2.56 (m，4H)，2.52 (q，*J* = 7.2 Hz，2H)，2.39 – 2.30 (m，1H)，1.16 (t，*J* = 7.2 Hz，3H) ；555.5[M+H]$^+$	1.05
397		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.17 (s，2H)，7.12 (dq，*J* = 9.0，3.0 Hz，4H)，6.86 (s，1H)，6.74 – 6.61 (m，2H)，5.56 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，2H)，4.13 (td，*J* = 8.0，3.9 Hz，2H)，3.88 – 3.75 (m，9H)，2.85 (t，*J* = 4.6 Hz，4H)，2.76 (dtd，*J* = 12.2，7.8，	1.15

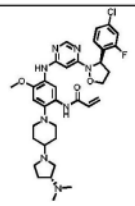
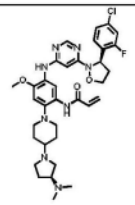
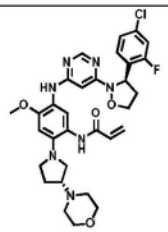
[0552]

			3.8 Hz，3H)，2.25 (ddt，*J* = 12.1，7.9，3.7 Hz，2H)，1.77 (s，3H)，1.23 (s，4H)。；596.4[M+H]$^+$	
398		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.79 – 7.72 (m，2H)，7.58 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.70 – 6.59 (m，1H)，6.36 (s，1H)，6.25 – 6.17 (m，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.7，5.1 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.07 (d，*J* = 11.4 Hz，3H)，2.98 – 2.59 (m，11H)，2.56 (s，1H)，2.30 – 2.21 (m，1H)，1.94 – 1.65 (m，5H)，1.25 (dd，*J* = 11.4，4.7 Hz，4H)。；624.4[M+H]$^+$	1.21
399		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.98 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.83 (d，*J* = 1.9 Hz，1H)，7.75 (dd，*J* = 8.8，6.9 Hz，2H)，7.58 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.67 (ddd，*J* = 19.8，16.8，10.3 Hz，2H)，6.36 (s，1H)，6.23 (q，*J* = 2.3 Hz，1H)，5.75 – 5.70 (m，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.6，5.1 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.58 (q，*J* = 5.1，3.4 Hz，2H)，2.78 (dq，*J* = 8.2，4.2 Hz，3H)，2.60 (s，3H)，2.31 – 2.21 (m，2H)，1.78 – 1.64 (m，3H)，1.26 (t，*J* = 7.1 Hz，15H)，1.16 (s，3H)。；638.5[M+H]$^+$	1.21
400		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.62 (s，1H)，8.16 (d，*J* = 2.9 Hz，2H)，7.83 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.79 – 7.72 (m，2H)，7.58 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.59 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.59 (t，*J* = 4.5 Hz，4H)，3.33 (s，6H)，3.05 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.78 (dtd，*J* = 12.1，7.9，3.8 Hz，1H)，2.66 (ddd，*J* = 12.4，9.5，3.9 Hz，2H)，2.26 (dtd，*J* = 12.6，8.2，4.9 Hz，2H)，1.91 – 1.80 (m，2H)，1.75 – 1.62 (m，2H)，1.24	1.22

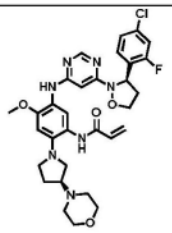
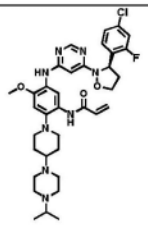
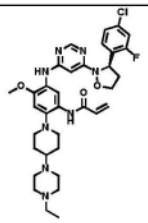
[0553]

			(d，J = 3.4 Hz，2H)，0.85 (td，J = 8.1，7.4，3.1 Hz，1H)。；611.4[M+H]$^+$	
401		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.34 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.53 (t，J = 8.2 Hz，1H)，7.18 (s，1H)，7.13 – 7.06 (m，2H)，6.82 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.26 (dd，J = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.11 (td，J = 7.2，6.2，3.5 Hz，1H)，4.06 (q，J = 8.0，7.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.02 – 2.90 (m，4H)，2.84 – 2.78 (m，1H)，2.76 – 2.58 (m，4H)，2.56 (q，J = 7.2 Hz，2H)，2.30 – 2.23 (m，1H)，1.16 (t，J = 7.2 Hz，3H)；582.4[M+H]$^+$	1.25
402		N-(1-(2-丙烯酰胺基-4-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.10 (s，1H)，9.48 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.51 – 7.47 (m，1H)，7.40 (t，J = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，J = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.90 (d，J = 38.7 Hz，2H)，6.25 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，2H)，6.08 (d，J = 16.5 Hz，1H)，5.82 – 5.59 (m，4H)，4.30 (dd，J = 7.7，4.1 Hz，2H)，4.06 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.43 (s，2H)，3.39 – 3.24 (m，6H)，3.19 (d，J = 16.3 Hz，2H)，3.04 – 2.87 (m，4H)，2.30 – 2.21 (m，1H)，1.69 (s，5H)，1.29 (d，J = 6.6 Hz，6H)。；747.3 [M+H]$^+$	1.5
403		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.79 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.32 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.52 (t，J = 8.3 Hz，1H)，7.33 (s，1H)，7.13 – 7.06 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.42 – 6.27 (m，2H)，5.86 (dd，J = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 9.0，2.5 Hz，1H)，4.12 (dt，J = 8.0，4.0 Hz，1H)，4.09 – 4.01 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.11 (d，J = 11.9 Hz，2H)，2.73 (d，J = 12.3 Hz，4H)，2.54 (s，6H)，2.30 – 2.24 (m，1H)，2.12 (d，J = 12.8 Hz，2H)，1.88 – 1.79 (m，2H)；596.4[M+H]$^+$	1.24

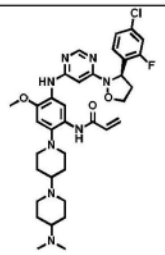
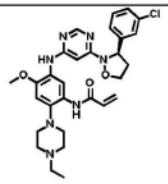
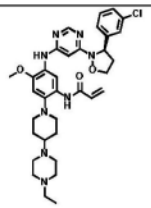
[0554]

404		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.05 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.28 (t，J = 8.2 Hz，1H)，7.15 – 7.07 (m，2H)，6.83 (s，1H)，6.49 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.30 – 6.23 (m，1H)，6.08 (s，1H)，5.69 (d，J = 10.8 Hz，1H)，5.62 (dd，J = 8.4，5.6 Hz，1H)，4.23 (td，J = 7.6，4.3 Hz，1H)，4.14 – 4.07 (m，1H)，4.02 (dd，J = 15.4，8.0 Hz，1H)，3.85 (s，2H)，3.76 (s，3H)，3.69 (s，1H)，3.43 (d，J = 5.8 Hz，1H)，3.29 (s，1H)，3.25 – 3.18 (m，3H)，3.13 (d，J = 11.3 Hz，2H)，2.89 (s，7H)，2.76 (t，J = 12.4 Hz，2H)，2.62 – 2.50 (m，1H)，2.28 (td，J = 12.6，5.2 Hz，2H)，2.18 (d，J = 9.5 Hz，2H)，1.98 (d，J = 11.4 Hz，2H)，1.89 (s，2H) ；665.5 $[M+H]^+$	1.18
405		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 11.08 (s，1H)，8.36 (d，J = 9.3 Hz，2H)，8.08 (s，1H)，7.23 (t，J = 8.3 Hz，1H)，7.15 – 7.08 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.35 (d，J = 4.3 Hz，2H)，6.09 (s，1H)，5.75 (dd，J = 8.5，4.9 Hz，2H)，4.22 (dd，J = 12.7，7.4 Hz，1H)，4.08 (dd，J = 15.3，7.6 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.12 (s，2H)，2.93 (s，6H)，2.81 (d，J = 10.1 Hz，2H)，2.35 (dt，J = 12.5，7.2 Hz，1H)，2.20 (s，3H)，2.06 (s，2H) ；665.5 $[M+H]^+$	1.20
406		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 9.29 (s，1H)，8.70 (s，1H)，8.17 (s，2H)，7.37 (t，J = 8.1 Hz，1H)，7.11 (d，J = 9.1 Hz，2H)，6.69 – 6.58 (m，2H)，6.42 – 6.30 (m，2H)，5.79 (dd，J = 8.4，4.6 Hz，1H)，5.71 (d，J = 10.3 Hz，1H)，4.18 (dd，J = 12.5，7.7 Hz，1H)，4.06 (dd，J = 15.8，7.9 Hz，1H)，3.97 (d，J = 3.1 Hz，4H)，3.81 (s，3H)，3.74 (d，J = 11.0 Hz，1H)，3.51 (s，1H)，3.23 (d，J = 7.0 Hz，2H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.83 (ddd，J = 24.6，12.9，7.1 Hz，2H)，2.41 (d，J = 6.5 Hz，1H)，2.38 – 2.24 (m，2H)，2.06 (s，2H) ；624.4 $[M+H]^+$	1.29

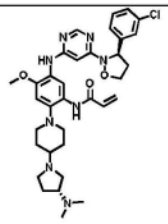
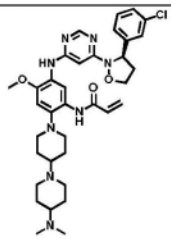
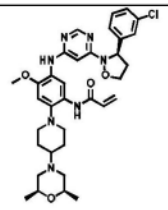
[0555]

407		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.76 – 5.65 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 12.8, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 5H), 3.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.98 (dd, J = 16.5, 8.2 Hz, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 2.45 – 2.28 (m, 3H), 2.06 (s, 2H) ; 624.5 $[M+H]^+$	1.29
408		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 2H), 5.71 (ddd, J = 35.7, 8.4, 4.3 Hz, 2H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 4.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.21 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.29 – 2.02 (m, 6H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。; 679.3 $[M+H]^+$	1.41
409		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 – 6.64 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 2H), 5.83 – 5.62 (m, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 4H), 4.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.30 – 2.01 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。; 665.3 $[M+H]^+$	1.4

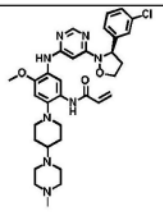
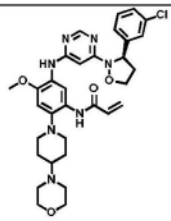
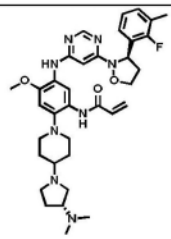
[0556]

410		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.28 – 6.14 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 24.9, 3.9 Hz, 2H), 4.31 (td, J = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.23 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.30 (d, J = 8.8 Hz, 5H), 2.18 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 11.9 Hz, 2H)。; 679.3 $[M+H]^+$	1.33
411		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 2H), 7.47 – 7.29 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 4H), 2.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.77 (dtd, J = 12.0, 7.8, 3.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; 564.5 $[M+H]^+$	1.15
412		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.66 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 4H), 3.05 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.77 (dtd, J = 11.6, 7.8, 3.5 Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 – 2.17 (m, 8H), 1.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; 647.5 $[M+H]^+$	1.14

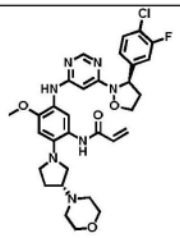
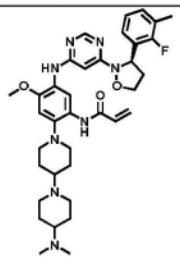
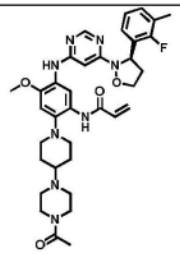
[0557]

413		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 4H), 3.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 2H), 2.67 (t, J = 10.6 Hz, 4H), 2.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.97 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.52 (m, 4H) ; 647.5 [M+H]$^+$	1.06
414		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 4H), 3.01 (dd, J = 31.8, 11.2 Hz, 4H), 2.77 (dtd, J = 11.9, 7.8, 3.6 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.17 (q, J = 11.9, 9.8 Hz, 4H), 1.85 – 1.65 (m, 6H), 1.37 (d, J = 11.9 Hz, 2H)) ; 661.5 [M+H]$^+$	1.04
415		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 2H), 5.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.89 (d, J = 22.7 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.18 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.3 Hz, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.15 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.77 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 5H)。 ; 648.5[M+H]+	1.25

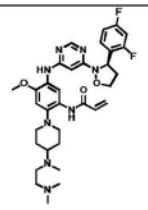
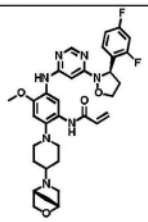
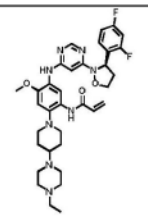
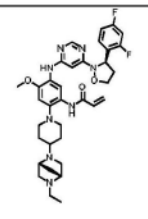
[0558]

416		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)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)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 11.7 Hz, 8H), 2.93 – 2.82 (m, 4H), 2.76 (t, *J* = 10.9 Hz, 3H), 2.30 (dd, *J* = 15.8, 10.4 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H)。; 633.5[M+H]+	1.13
417		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.32 – 6.16 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.5 Hz, 4H), 2.90 – 2.67 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H)。; 620.5[M+H]+	1.16
418		N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 6.27 – 6.20 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.09 – 2.88 (m, 7H), 2.83 – 2.62 (m, 4H), 2.51 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.93 – 1.66 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。; 645.6[M+H]$^+$	1.05

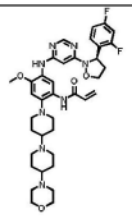
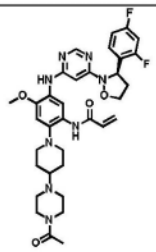
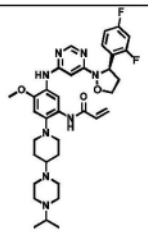
[0559]

419		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.65 (s，1H)，8.34 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.35 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.31 – 7.28 (m，1H)，7.18 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.43 – 6.23 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 9.7，1.8 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.05 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.76 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，3.25 – 3.05 (m，4H)，2.98 (p，*J* = 7.4 Hz，1H)，2.76 (dtd，*J* = 12.3，8.1，4.2 Hz，1H)，2.53 (ddt，*J* = 39.6，11.1，4.6 Hz，4H)，2.33 (ddt，*J* = 11.9，7.9，4.0 Hz，1H)，2.19 (ddt，*J* = 12.1，7.6，4.3 Hz，1H)，1.99 – 1.91 (m，1H)。；624.4[M+H]$^+$	1.15
420		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.19 (dt，*J* = 24.4，7.6 Hz，3H)，7.08 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.72 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.48 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.10 (s，1H)，5.90 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，5.73 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)，4.44 (td，*J* = 7.5，4.4 Hz，1H)，4.23 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.93 (d，*J* = 8.2 Hz，5H)，3.79 – 3.64 (m，2H)，3.53 (ddq，*J* = 12.7，8.5，4.1 Hz，2H)，3.37 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，3.30 – 3.22 (m，1H)，3.07 (ddd，*J* = 13.4，8.5，5.5 Hz，1H)，2.97 (s，6H)，2.91 (d，*J* = 3.6 Hz，2H)，2.48 (dd，*J* = 19.1，12.2 Hz，5H)，2.39 – 2.24 (m，7H)。；659.6[M+H]$^+$	1.06
421		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.39 (td，*J* = 7.4，1.9 Hz，1H)，7.07 (dt，*J* = 7.4，3.8 Hz，1H)，7.02 – 6.91 (m，2H)，6.73 (d，*J* = 8.9 Hz，2H)，6.45 – 6.20 (m，2H)，5.90 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.78 – 5.71 (m，1H)，4.17 – 4.03 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.66 (t，*J* = 5.0 Hz，2H)，3.51 (t，*J* = 5.0 Hz，2H)，3.12 – 3.03 (m，2H)，2.84 (td，*J* = 8.1，4.3 Hz，1H)，2.73 (qd，*J* = 11.9，2.2 Hz，2H)，2.61 (dt，*J* = 13.8，5.0 Hz，4H)，2.28 (d，*J* = 2.0 Hz，3H)，2.11 (s，3H)，2.06 – 2.00 (m，2H)，1.67 (qd，*J* = 12.0，	1.15

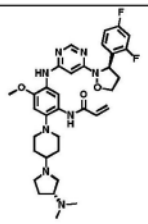
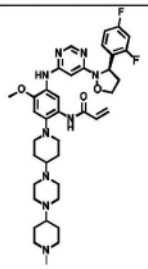
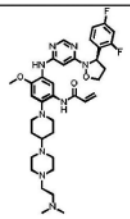
[0560]

			3.9 Hz，2H)，1.43 (d，J = 6.6 Hz，2H)。；659.5[M+H]$^+$	
422		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.88 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (dt，J = 14.8，7.4 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.87 – 6.70 (m，4H)，6.40 – 6.22 (m，2H)，5.88 (dd，J = 8.9，4.3 Hz，1H)，5.80 – 5.71 (m，1H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，J = 11.6 Hz，2H)，2.86 – 2.62 (m，5H)，2.37 (s，3H)，2.30 (s，6H)，1.99 (d，J = 12.5 Hz，2H)，1.80 – 1.68 (m，6H)。；637.6 [M+H]$^+$	1.06
423		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 – 8.85 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (d，J = 8.6 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.80 (m，4H)，6.35 (d，J = 16.6 Hz，1H)，6.26 (m，1H)，5.88 (m，1H)，5.73 (d，J = 11.0 Hz，1H)，4.44 (s，1H)，4.09 (m，4H)，3.86 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.67 (d，J = 7.7 Hz，1H)，3.14 (d，J = 9.6 Hz，1H)，3.03 (d，J = 11.8 Hz，2H)，2.78 (m，4H)，2.58 (m，1H)，2.50 (d，J = 9.8 Hz，1H)，2.27 (m，1H)，2.06 (m 1H)，1.92 (d，J = 11.3 Hz，2H)，1.84 (s，1H)。；634.5 [M+H]$^+$	1.16
424		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.83 (q，2H)，6.75 (s，2H)，6.35 (d，J = 16.8 Hz，1H)，6.26 (m，1H)，5.87 (m，1H)，5.73 (d，J = 10.3 Hz，1H)，4.10 (s，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.86 – 2.63 (m，8H)，2.54 (s，3H)，2.44 (m，3H)，2.30 (m，3H)，2.09 (d，J = 5.0 Hz，2H)，1.11 (s，3H)。；649.5 [M+H]$^+$	1.10
425		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 m，1H)，6.91 (s，1H)，6.80 m，4H)，6.34 (d，J = 16.9 Hz，1H)，6.25 (m，1H)，5.86 (m，1H)，5.72 (d，J = 11.0 Hz，1H)，4.09 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.61 (s，1H)，3.36 (s，1H)，3.00 (m，3H)，2.88 (d，J = 9.9 Hz，2H)，2.76 (d，J = 23.4 Hz，3H)，2.58 (m，6H)，2.27 (m，	1.07

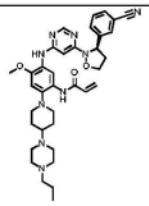
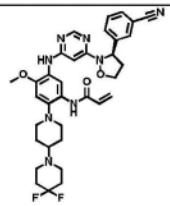
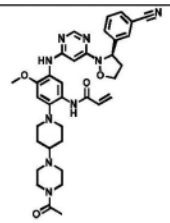
[0561]

			1H)，2.02 (m，1H)，1.91 (m，1H)，1.80 (m，2H)，1.10 (t，3H)。；661.5 $[M+H]^+$	
426		N-(5-((6-((R)-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-吗啉代-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.82 (m，2H)，6.75 (m，2H)，6.36 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，6.27 (m，1H)，5.87 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 10.9 Hz，1H)，4.10 (d，*J* = 11.3 Hz，3H)，3.85 (s，3H)，3.73 (m，4H)，3.15 – 3.02 (m，4H)，2.79 (m，2H)，2.72 (m，2H)，2.57 (m，4H)，2.38 (m，2H)，2.22 (m，5H)，2.03 (d，*J* = 14.6 Hz，2H)，1.87 (d，*J* = 13.5 Hz，2H)。；705.6 $[M+H]^+$	1.12
427		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.41 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.56 (q，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.87 – 6.78 (m，2H)，6.75 (s，2H)，6.40 – 6.33 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.14 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.67 (t，*J* = 5.1 Hz，2H)，3.52 (t，*J* = 5.1 Hz，2H)，3.07 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，2.81 (dd，*J* = 8.2，4.2 Hz，1H)，2.77 – 2.68 (m，2H)，2.61 (dt，*J* = 13.9，5.0 Hz，4H)，2.44 – 2.36 (m，1H)，2.32 – 2.23 (m，1H)，2.11 (s，3H)，2.04 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.69 (t，*J* = 11.8 Hz，2H)。；663.5[M+H]	1.33
428		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (td，*J* = 8.6，6.5 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.87 – 6.77 (m，2H)，6.75 (d，*J* = 2.4 Hz，2H)，6.39 – 6.32 (m，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.8，4.3 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 9.9，1.5 Hz，1H)，4.15 – 4.05 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，2.82 – 2.61 (m，10H)，2.35 – 2.22 (m，2H)，2.10 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.72 – 1.60 (m，4H)，1.08 (d，*J* = 6.5 Hz，6H)。；663.6[M+H]	1.09

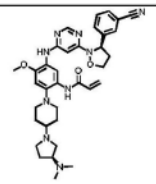
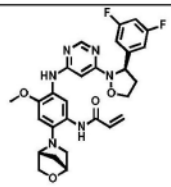
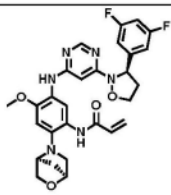
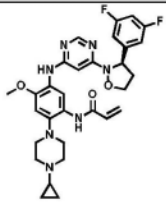
[0562]

429		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 1H), 6.30 – 6.12 (m, 2H), 5.87 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 5.75 – 5.70 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 16.2 Hz, 5H), 2.87 – 2.60 (m, 5H), 2.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.07 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.75 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 2H)。; 649.5[M+H]	1.04
430		N-(5-((6-((R)-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-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.35 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.19 – 3.16 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H)。; 718.6[M+H]	1.13
431		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 4H), 3.22 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.18 (dd, *J* = 7.3, 5.5 Hz, 4H), 2.60 – 2.55 (m, 8H), 2.39 (s, 6H), 1.77 – 1.72 (m, 4H)。; 692.6[M+H]	1.12

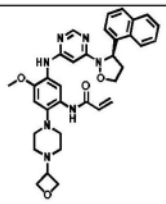
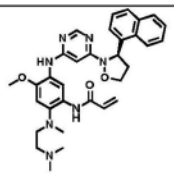
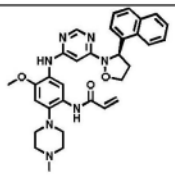
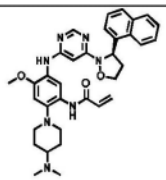
[0563]

432		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (pd, J = 6.6, 3.9 Hz, 7H), 3.34 (s, 14H), 3.11 (dt, J = 7.4, 3.7 Hz, 6H), 2.08 (s, 3H)。; 652.5[M+H]$^+$	1.10
433		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (s, 5H), 3.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.78 (dtd, J = 12.0, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 6H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.95 (tt, J = 13.8, 5.4 Hz, 4H), 1.84 – 1.70 (m, 4H)。; 645.4 [M+H]$^+$	1.18
434		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 33.1, 2.0 Hz, 2H), 5.72 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 – 3.21 (m, 8H), 3.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.78 (dtd, J = 12.0, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 10.4, 9.6, 6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 2H)。; 652.5[M+H]$^+$	1.10

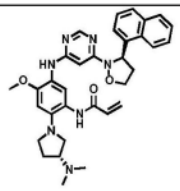
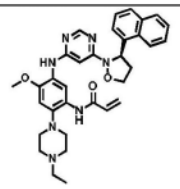
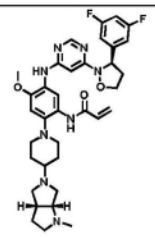
[0564]

435		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	638.6[M+H]$^+$	1.01
436		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.41 – 6.26 (m, 2H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.98 – 3.84 (m, 5H), 3.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.33 (dt, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H)。; 551.4[M+H]$^+$	1.38
437		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.1, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.41 – 6.33 (m, 2H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 5H), 3.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H)。; 551.4[M+H]$^+$	1.37
438		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.1, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.58 – 6.46 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 2.97 – 2.78 (m, 9H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 0.52 (ddd, J = 14.7, 10.7, 6.9 Hz, 4H)。; 578.4 [M+H]$^+$	1.26

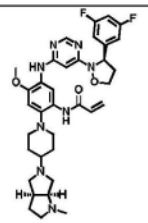
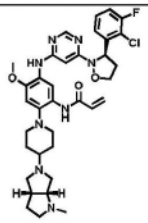
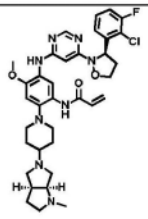
[0565]

439		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.96 (s，1H)，8.50 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，8.15 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.92 – 7.85 (m，1H)，7.77 (dd，*J* = 7.7，4.6 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.95 (s，1H)，6.81 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，6.45 – 6.32 (m，2H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.69 (dt，*J* = 20.7，6.3 Hz，4H)，4.22 – 4.12 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.61 (p，*J* = 6.4 Hz，1H)，3.03 – 2.90 (m，5H)，2.63 – 2.43 (m，4H)，2.46 – 2.37 (m，1H)。；608.5 [M+H]$^+$	1.25
440		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.10 (s，1H)，9.00 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.16 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.88 (dd，*J* = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.78 (dd，*J* = 10.6，7.7 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.96 (s，1H)，6.86 – 6.77 (m，2H)，6.45 – 6.36 (m，2H)，6.29 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 9.9，2.0 Hz，1H)，4.27 – 4.11 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.04 – 2.92 (m，1H)，2.92 – 2.84 (m，2H)，2.72 (s，3H)，2.45 – 2.37 (m，1H)，2.36 – 2.30 (m，2H)，2.28 (s，6H)。；568.4 [M+H]$^+$	1.29
441		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.95 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.15 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.92 – 7.85 (m，1H)，7.77 (t，*J* = 6.9 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.95 (s，1H)，6.79 (d，*J* = 6.6 Hz，2H)，6.45 – 6.33 (m，2H)，6.27 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.24 – 4.11 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.03 – 2.90 (m，5H)，2.74 – 2.50 (m，4H)，2.47 – 2.35 (m，4H)。；566.4 [M+H]$^+$	1.23
442		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，8.15 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.88 (dd，*J* = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.77 (t，*J* = 6.8 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.93 (s，1H)，6.77 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，6.45 – 6.40 (m，1H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J*	1.24

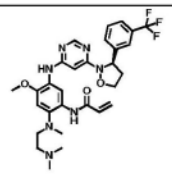
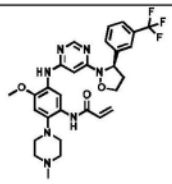
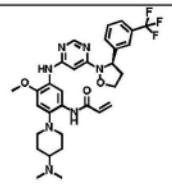
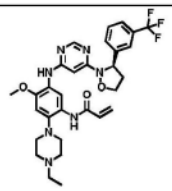
[0566]

			= 10.0，1.6 Hz，1H)，4.25 – 4.11 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，3.01 – 2.92 (m，1H)，2.80 – 2.67 (m，2H)，2.45 – 2.40 (m，1H)，2.39 (s，6H)，2.35 – 2.24 (m，1H)，2.11 – 2.03 (m，2H)，1.72 – 1.62 (m，2H)。；594.5 $[M+H]^+$	
443		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.71 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.18 – 8.12 (m，2H)，7.88 (dd，*J* = 7.9，1.5 Hz，1H)，7.81 – 7.73 (m，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.88 (s，1H)，6.76 (d，*J* = 2.1 Hz，2H)，6.45 – 6.34 (m，2H)，6.29 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 9.9，1.8 Hz，1H)，4.24 – 4.13 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.24 – 3.15 (m，1H)，3.13 – 3.10 (m，2H)，3.00 – 2.93 (m，1H)，2.93 – 2.86 (m，1H)，2.47 – 2.35 (m，1H)，2.30 (s，6H)，2.19 (d，*J* = 7.5 Hz，1H)，2.01 – 1.87 (m，2H)。；580.5 $[M+H]^+$	1.21
444		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.95 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，8.15 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.88 (dd，*J* = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.81 – 7.73 (m，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.95 (s，1H)，6.81 (d，*J* = 13.3 Hz，2H)，6.45 – 6.32 (m，2H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.24 – 4.11 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.03 – 2.88 (m，5H)，2.76 – 2.53 (m，4H)，2.51 (t，*J* = 7.2 Hz，2H)，2.47 – 2.35 (m，1H)，1.16 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。；580.4 $[M+H]^+$	1.25
445		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.80 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.23 (s，1H)，7.04 – 6.96 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.72 – 6.64 (m，2H)，6.39 – 6.23 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 9.7，1.7 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 16.0，8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.18 – 3.10 (m，2H)，3.07 – 2.97 (m，3H)，2.85 – 2.67 (m，5H)，2.63 – 2.56 (m，1H)，2.55 – 2.48 (m，2H)，2.46 (s，3H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，2.26 – 2.18 (m，1H)，2.13	1.14

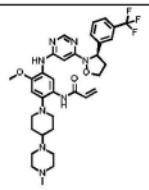
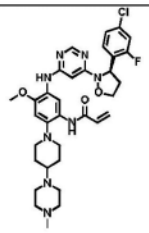
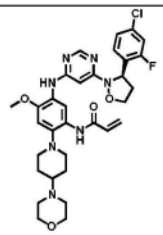
[0567]

			– 1.95 (m，3H)，1.87 – 1.65 (m，3H)；661.50[M+H]$^+$	
446		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.81 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.20 (s，1H)，7.03 – 6.97 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.71 – 6.65 (m，2H)，6.38 – 6.23 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 9.7，1.6 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 8.1，4.3 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.16 – 3.07 (m，2H)，3.05 – 2.99 (m，3H)，2.83 – 2.67 (m，5H)，2.60 – 2.53 (m，1H)，2.51 – 2.40 (m，5H)，2.38 – 2.29 (m，1H)，2.25 – 2.16 (m，1H)，2.11 – 2.00 (m，3H)，1.86 – 1.64 (m，3H)；661.50[M+H]$^+$	1.14
447		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.80 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.24 – 7.18 (m，2H)，7.05 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.75 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.38 – 6.23 (m，2H)，5.95 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.7，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.15 – 3.07 (m，2H)，3.05 – 2.98 (m，3H)，2.97 – 2.89 (m，1H)，2.85 – 2.64 (m，5H)，2.60 – 2.53 (m，1H)，2.51 – 2.45 (m，2H)，2.44 (s，3H)，2.27 – 2.18 (m，2H)，2.11 – 2.00 (m，2H)，1.86 – 1.66 (m，3H)；677.56[M+H]$^+$	1.19
448		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.81 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.24 – 7.17 (m，2H)，7.12 (s，1H)，7.05 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.76 – 6.71 (m，2H)，6.38 – 6.22 (m，2H)，5.95 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.77 – 5.71 (m，1H)，4.14 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.13 – 3.05 (m，1H)，3.05 – 2.90 (m，5H)，2.81 – 2.64 (m，5H)，2.52 – 2.40 (m，5H)，2.28 – 2.12 (m，2H)，2.04 – 1.99 (m，2H)，1.84 – 1.72 (m，2H)，1.69 – 1.62 (m，1H)；677.47[M+H]$^+$	1.18

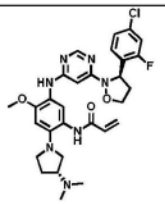
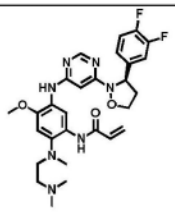
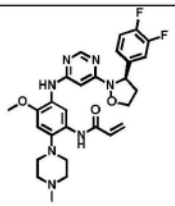
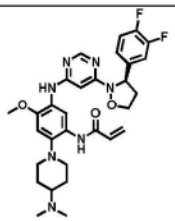
[0568]

449		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 6.40 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 – 3.14 (m, 4H), 3.09 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 1.54 (t, J = 7.4 Hz, 4H) ; 586.4[M+H]$^+$	1.31
450		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 15.5, 7.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.45 – 6.32 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 16.1, 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.10 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.09 – 3.02 (m, 4H), 2.86 – 2.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 1.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 584.4[M+H]$^+$	1.31
451		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 9.6 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 9.7, 6.6, 3.3 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 4H), 2.44 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 2.38 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.74 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 2H); 612.5[M+H]$^+$	1.29
452		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 2H), 5.78 – 5.72 (m, 2H), 4.17	1.30

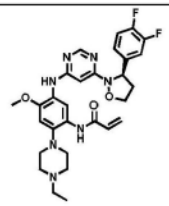
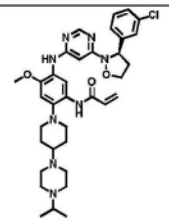
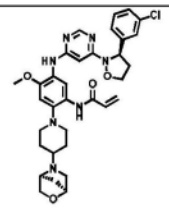
[0569]

			(td，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.07 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.04 (d，J = 13.0 Hz，4H)，2.81 (dtd，J = 12.1，8.1，4.3 Hz，4H)，2.66 (dd，J = 13.9，6.8 Hz，2H)，2.41 – 2.32 (m，1H)，1.23 (t，J = 7.2 Hz，3H)；598.4[M+H]$^+$	
453		N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	667.5[M+H]$^+$	1.21
454		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.34 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.53 (t，J = 8.2 Hz，1H)，7.09 (td，J = 7.1，6.6，4.0 Hz，3H)，6.75 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.86 (dd，J = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.13 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.82 (dd，J = 8.1，4.4 Hz，1H)，2.80 – 2.53 (m，10H)，2.40 (d，J = 11.1 Hz，1H)，2.35 (s，3H)，2.30 – 2.25 (m，1H)，2.12 – 2.06 (m，2H)，1.68 (d，J = 11.5 Hz，2H)；651.5[M+H]$^+$	1.18
455		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.81 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.52 (t，J = 8.5 Hz，1H)，7.33 (s，1H)，7.14 – 7.05 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.86 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.07 (m，1H)，4.09 – 4.03 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.79 (t，J = 4.7 Hz，4H)，3.08 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.88 – 2.77 (m，1H)，2.74 (q，J = 12.3 Hz，2H)，2.65 (t，J = 4.7 Hz，4H)，2.41 – 2.31 (m，1H)，2.32 – 2.20 (m，1H)，2.13 – 2.08 (m，2H)，1.69 (qd，J = 13.7，13.0，3.6 Hz，2H)；638.4[M+H]$^+$	1.27

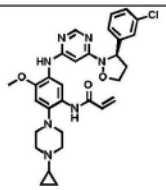
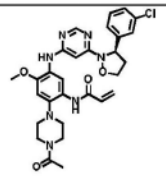
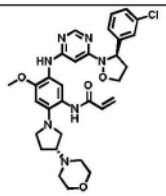
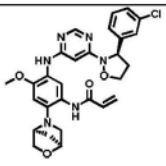
[0570]

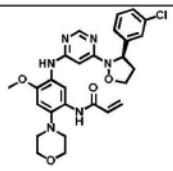
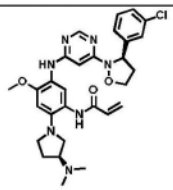
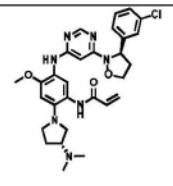
456		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.37 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 1H) ; 582.4[M+H]$^+$	1.26
457		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.45 (tdd, J = 10.4, 7.3, 4.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.26 – 6.11 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.34 (ddd, J = 9.9, 7.7, 5.2 Hz, 1H)。; 554.3 [M+H]$^+$	1.26
458		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 1H), 6.28 – 6.12 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 4.5, 4.0 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.31 (dt, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H)。; 552.3 [M+H]$^+$	1.20
459		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.79 – 5.72 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (td, J = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 4.04	1.22

[0571]

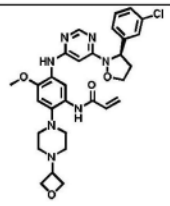
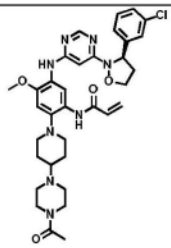
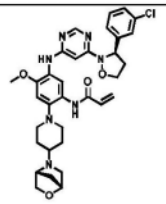
			(q，J = 7.7 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.33 – 3.16 (m，3H)，2.97 – 2.88 (m，1H)，2.80 (d，J = 11.8 Hz，2H)，2.75 (d，J = 5.0 Hz，6H)，2.33 (ddd，J = 13.0，8.5，5.4 Hz，1H)，2.12 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.01 (d，J = 12.1 Hz，2H)。；580.3 $[M+H]^+$	
460		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.80 (s，1H)，9.22 (s，1H)，8.29 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.44 (tdd，J = 10.8，6.8，4.0 Hz，2H)，7.23 (dq，J = 7.7，2.6 Hz，1H)，6.83 (d，J = 27.4 Hz，2H)，6.27 – 6.14 (m，2H)，5.78 – 5.70 (m，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，5.3 Hz，1H)，4.27 (d，J = 4.4 Hz，1H)，4.02 (t，J = 7.8 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.52 (d，J = 11.3 Hz，2H)，3.33 (s，2H)，3.19 (ddd，J = 19.8，7.7，4.1 Hz，6H)，2.94 – 2.82 (m，1H)，2.31 (dd，J = 12.8，5.1 Hz，1H)，1.32 (t，J = 7.2 Hz，3H)。；566.3 $[M+H]^+$	1.21
461		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.05 (s，1H)，8.21 (s，1H)，8.09 (s，1H)，7.43 (d，J = 5.9 Hz，1H)，7.41 – 7.32 (m，3H)，6.84 (s，1H)，6.62 (dd，J = 17.1，10.3 Hz，1H)，6.31 – 6.25 (m，1H)，6.21 (d，J = 2.0 Hz，1H)，5.74 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.6，5.2 Hz，1H)，4.20 (td，J = 7.8，3.8 Hz，2H)，3.95 – 3.86 (m，2H)，3.81 (s，3H)，3.16 (d，J = 11.2 Hz，6H)，2.89 – 2.64 (m，5H)，2.39 – 2.16 (m，2H)，2.10 – 1.96 (m，2H)，1.87 (t，J = 15.5 Hz，3H)，1.26 (d，J = 6.5 Hz，7H)。；661.5[M+H]+	1.10
462		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.10 (d，J = 17.9 Hz，1H)，8.24 (d，J = 6.0 Hz，1H)，8.02 (s，1H)，7.43 (d，J = 2.7 Hz，1H)，7.41 – 7.31 (m，3H)，6.85 (s，1H)，6.62 – 6.50 (m，1H)，6.23 (dd，J = 16.3，3.1 Hz，2H)，5.79 – 5.69 (m，1H)，5.53 (dd，J = 8.6，5.3 Hz，1H)，4.72 (s，1H)，4.66 (d，J = 7.7 Hz，2H)，4.22 (dd，J = 9.0，5.0 Hz，2H)，3.96 (dt，J = 23.7，8.8 Hz，2H)，3.81 (s，3H)，3.75 (t，J = 9.8 Hz，1H)，3.55 – 3.36 (m，2H)，3.28 – 3.10 (m，3H)，2.93 – 2.65 (m，3H)，2.38 – 2.21 (m，1H)，2.21 – 1.99 (m，3H)，	1.14

[0572]

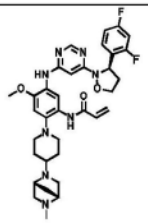
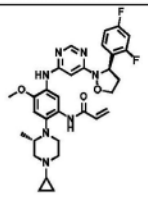
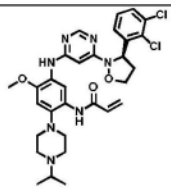
			1.88 (d，J = 21.4 Hz，2H)。；632.5[M+H]+	
463		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.13 (s，2H)，8.22 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.43 (q，J = 3.9，3.0 Hz，1H)，7.37 (dt，J = 12.7，7.3 Hz，3H)，6.90 (s，1H)，6.67 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.25 (d，J = 1.9 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，2.0 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.6，5.3 Hz，1H)，4.21 (td，J = 7.7，3.9 Hz，4H)，3.92 (q，J = 7.9 Hz，3H)，3.80 (s，3H)，3.65 (q，J = 5.9，5.3 Hz，4H)，2.84 (dt，J = 16.2，5.0 Hz，4H)，2.34 – 2.20 (m，1H)，2.05 (s，3H)。；576.4[M+H]+	1.25
464		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.83 (d，J = 26.2 Hz，2H)，8.26 – 8.15 (m，1H)，7.43 (d，J = 8.1 Hz，1H)，7.35 (dt，J = 19.1，6.1 Hz，4H)，6.96 – 6.74 (m，1H)，6.39 (d，J = 33.6 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.9，5.4 Hz，1H)，4.17 (s，1H)，3.83 (qd，J = 11.6，11.0，6.0 Hz，5H)，3.30 (s，3H)，3.17 (s，2H)，3.13 – 3.00 (m，3H)，2.88 – 2.74 (m，2H)，2.33 – 2.19 (m，2H)，1.91 (s，3H)。；578.4[M+H]+	1.41
465		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.67 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.47 (t，J = 1.9 Hz，1H)，7.34 (dt，J = 7.5，1.6 Hz，1H)，7.29 – 7.18 (m，2H)，6.93 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.42 – 6.23 (m，2H)，5.73 (dd，J = 9.9，1.8 Hz，1H)，5.67 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.21 – 3.99 (m，2H)，3.83 (s，3H)，3.76 (t，J = 4.7 Hz，4H)，3.26 – 3.05 (m，4H)，2.98 (p，J = 7.4 Hz，1H)，2.76 (dtd，J = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.53 (ddt，J = 39.6，10.6，4.6 Hz，4H)，2.35 (dtd，J = 12.4，8.1，4.5 Hz，1H)，2.19 (dtd，J = 12.1，7.5，4.5 Hz，1H)，2.02 – 1.88 (m，1H)。；606.3[M+H]$^+$	1.18
466		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.67 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.97 (s，1H)，7.47 (d，J = 2.0 Hz，1H)，7.34 (dt，J = 7.6，1.7 Hz，1H)，7.29 – 7.19 (m，2H)，6.90 (s，1H)，6.66 (d，J = 29.6 Hz，2H)，6.32 (tq，J = 26.5，16.6，15.3 Hz，2H)，5.75	1.37

			酰胺;	(dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.67 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.13 (qd，J = 9.0，8.5，5.7 Hz，1H)，4.03 (dd，J = 15.5，7.9 Hz，2H)，3.86 (s，3H)，3.42 (d，J = 10.1 Hz，1H)，3.24 (d，J = 10.1 Hz，1H)，2.76 (dtd，J = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.61 (s，2H)，2.35 (dtd，J = 12.5，8.1，4.6 Hz，1H)，2.08 (d，J = 9.9 Hz，1H)，1.99 (d，J = 10.3 Hz，1H)。；549.3[M+H]$^+$	
[0573]	467		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.93 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.38 (d，J = 0.9 Hz，1H)，7.47 (d，J = 1.9 Hz，1H)，7.34 (dt，J = 7.7，1.6 Hz，1H)，7.28 – 7.19 (m，2H)，7.00 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.43 – 6.20 (m，2H)，5.76 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，5.68 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.21 – 4.01 (m，2H)，3.88 (t，J = 4.5 Hz，4H)，3.86 (s，3H)，2.89 (td，J = 4.1，1.7 Hz，4H)，2.77 (dtd，J = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.36 (dtd，J = 12.5，8.1，4.6 Hz，1H)。；537.2[M+H]$^+$	1.51
	468		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.62 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.47 (t，J = 1.9 Hz，1H)，7.37 – 7.28 (m，1H)，7.27 – 7.15 (m，2H)，7.01 (s，1H)，6.68 (d，J = 29.5 Hz，1H)，6.47 – 6.38 (m，1H)，6.24 – 6.08 (m，1H)，5.82 – 5.55 (m，2H)，4.14 (tt，J = 7.2，3.7 Hz，1H)，4.02 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.60 (p，J = 6.7 Hz，1H)，3.24 (ddt，J = 21.5，8.6，4.7 Hz，2H)，3.14 – 3.06 (m，2H)，3.03 (q，J = 7.4 Hz，2H)，2.76 (dtd，J = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.63 (dd，J = 25.4，15.0 Hz，1H)，2.41 (s，4H)，2.21 (td，J = 12.3，6.6 Hz，1H)，1.43 (d，J = 15.6 Hz，3H)。；564.4[M+H]$^+$	1.17
	469		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.91 (s，1H)，9.33 (s，1H)，8.87 (s，1H)，8.19 (s，1H)，7.60 (s，1H)，7.49 – 7.31 (m，4H)，6.64 (s，1H)，6.51 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 – 6.20 (m，1H)，5.80 – 5.69 (m，1H)，5.53 (dd，J = 8.7，5.2 Hz，1H)，4.17 (td，J = 7.7，3.8 Hz，	1.19

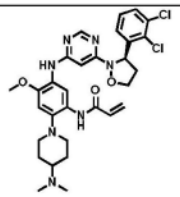
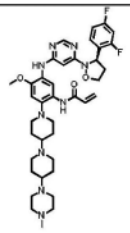
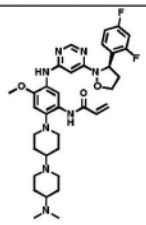
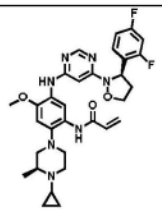
[0574]

			1H)，3.93 (q，J = 7.1，6.5 Hz，1H)，3.90 – 3.77 (m，4H)，3.47 – 3.40 (m，2H)，3.32 (t，J = 4.6 Hz，1H)，3.22 (q，J = 8.2 Hz，1H)，2.84 (t，J = 5.7 Hz，7H)，2.39 – 2.20 (m，2H)，2.12 (dt，J = 13.4，7.3 Hz，1H)。；564.4[M+H]$^+$	
470		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.05 (s，1H)，8.75 (s，1H)，8.25 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.46 – 7.30 (m，4H)，6.84 (s，1H)，6.63 (dd，J = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.39 (s，1H)，6.23 (dd，J = 17.1，2.0 Hz，1H)，5.74 (d，J = 9.7 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.7，5.1 Hz，1H)，4.76 (s，4H)，4.20 – 4.10 (m，1H)，3.84 (s，4H)，3.63 (s，4H)，3.42 – 3.35 (m，1H)，3.17 (s，4H)，2.83 – 2.73 (m，1H)，2.30 – 2.18 (m，1H)；592.4[M+H]$^+$	1.22
471		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.53 (s，1H)，9.20 (s，1H)，9.08 (s，1H)，8.25 (s，1H)，8.10 (s，1H)，7.48 – 7.30 (m，4H)，6.87 (s，1H)，6.66 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.30 – 6.23 (m，1H)，5.82 – 5.66 (m，1H)，5.54 (dd，J = 8.6，5.3 Hz，1H)，4.21 (td，J = 7.8，3.9 Hz，1H)，4.06 (s，1H)，3.93 (t，J = 7.9 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.52 (s，3H)，3.39 (dq，J = 11.7，7.6，6.2 Hz，2H)，3.18 (d，J = 11.5 Hz，3H)，3.10 – 2.91 (m，2H)，2.85 (tt，J = 8.1，4.0 Hz，1H)，2.77 (t，J = 12.8 Hz，2H)，2.32 – 2.20 (m，1H)，2.12 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.08 (s，3H)，2.00 (dt，J = 12.1，6.4 Hz，2H)。；661.4[M+H]$^+$	1.22
472		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.08 (d，J = 16.7 Hz，1H)，8.71 (s，1H)，8.18 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.47 – 7.29 (m，4H)，6.82 (s，1H)，6.52 (dt，J = 19.2，10.2 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.22 (d，J = 16.9 Hz，1H)，5.74 (d，J = 10.1 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.6，5.2 Hz，1H)，4.76 – 4.61 (m，2H)，4.15 (dd，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.90 – 3.79 (m，4H)，3.75 (t，J = 10.5 Hz，2H)，3.44 – 3.36 (m，3H)，3.23 (d，J = 11.8 Hz，1H)，3.18 – 3.07 (m，2H)，2.81 – 2.73 (m，2H)，2.65 (d，J =	1.24

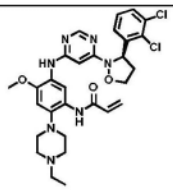
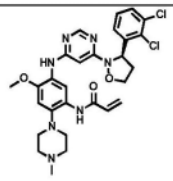
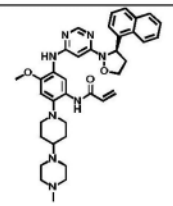
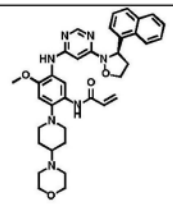
[0575]

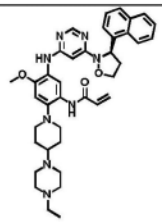
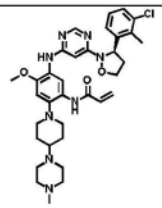
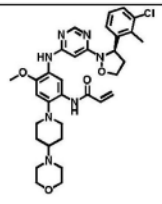
			12.3 Hz，1H)，2.33 (s，1H)，2.29 – 2.20 (m，1H)，2.16 (d，*J* = 14.6 Hz，1H)，2.01 (d，*J* = 11.4 Hz，1H)，1.87 – 1.73 (m，2H)。；632.5[M+H]$^+$	
473		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (q，*J* = 8.3 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.87 – 6.73 (m，4H)，6.38 – 6.31 (m，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 8.7，4.3 Hz，1H)，5.73 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.14 – 4.05 (m，2H)，3.86 (s，3H)，3.02 (s，2H)，2.78 (q，*J* = 11.7，9.9 Hz，4H)，2.50 (d，*J* = 9.6 Hz，2H)，2.32 – 2.24 (m，1H)，2.06 (d，*J* = 10.5 Hz，2H)，1.90 (s，2H)，1.25 (s，3H)。；647.5[M+H]	1.13
474		N-(2-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.02 (s，1H)，8.96 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.57 (q，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.07 (s，1H)，6.81 (dd，*J* = 12.2，8.4 Hz，4H)，6.35 – 6.23 (m，2H)，5.88 (dd，*J* = 8.7，4.1 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.6，1.9 Hz，1H)，4.15 – 4.08 (m，2H)，3.80 (s，3H)，3.16 – 2.97 (m，4H)，2.85 – 2.79 (m，2H)，2.53 – 2.45 (m，1H)，2.31 – 2.24 (m，1H)，2.20 (t，*J* = 10.4 Hz，1H)，1.70 (d，*J* = 4.1 Hz，1H)，0.82 (d，*J* = 6.1 Hz，3H)，0.50 (dd，*J* = 17.3，5.1 Hz，4H)。；592.4[M+H]	1.31
475		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.60 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.39 – 7.34 (m，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.84 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.7 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.97 (dd，*J* = 8.9，4.4 Hz，1H)，5.77 – 5.72 (m，1H)，4.10 (dt，*J* = 10.3，6.3 Hz，2H)，3.83 (s，3H)，2.94 (dt，*J* = 8.1，4.1 Hz，4H)，2.78 – 2.67 (m，4H)，2.23 (dtd，*J* = 12.6，8.2，4.4 Hz，1H)，1.64 (s，2H)，1.13 (d，*J* = 6.4 Hz，6H)。；612.3[M+H]	1.37

[0576]

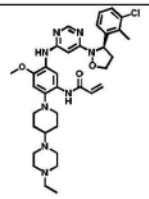
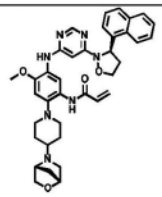
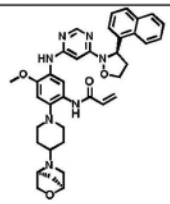
476		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.59 (dd，*J* = 7.8，1.6 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.05 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.36 – 6.26 (m，2H)，6.16 (dd，*J* = 17.3，10.1 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.73 (ddd，*J* = 16.3，9.8，2.0 Hz，1H)，4.16 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，2.96 (ddt，*J* = 12.2，8.1，4.0 Hz，2H)，2.81 – 2.71 (m，2H)，2.53 (s，6H)，2.23 (dq，*J* = 12.2，3.8 Hz，1H)，1.88 – 1.76 (m，2H)，1.33 – 1.22 (m，4H)。；612.4[M+H]	1.34
477		N-(5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.56 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.84 (m，2H)，6.75 (m，2H)，6.34 (m，1H)，6.27 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，5.89 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 11.1 Hz，1H)，4.08 (d，*J* = 16.0 Hz，2H)，3.85 (s，3H)，3.12 (m，5H)，2.79 (m，2H)，2.72 m，2H)，2.63 (m，5H)，2.50 (m，3H)，2.30 (m，5H)，2.02(m，3H)，1.86 (m，3H)，1.71 (m，3H)。；718.6 $[M+H]^+$	1.11
478		N-(5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)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)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.25 (s，1H)，8.86 (s，1H)，8.43 (s，2H)，8.36 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.54 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 17.4 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.7，10.4 Hz，1H)，5.83 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，4.14 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.78 – 3.69 (m，4H)，3.44 – 3.36 (m，3H)，3.31 – 3.26 (m，5H)，2.40 (s，6H)，1.81 – 1.73 (m，4H)，1.71 – 1.56 (m，4H)。；663.5 $[M+H]^+$	1.11
479		N-(2-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.56 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.80 (m，4H)，6.35 (m，1H)，6.28 (m，1H)，5.89 (m，1H)，5.75 (d，*J* = 11.0 Hz，1H)，4.11 (m,2H)，3.82 (s，3H)，3.12 (d，*J* = 11.7 Hz，1H)，2.89 (m，2H)，2.82 (m，2H)，2.69 (m，1H)，2.64 – 2.55 (m，1H)，2.27 (m，1H)，1.66 (s，1H)，1.57 (s，1H)，	1.24

[0577]

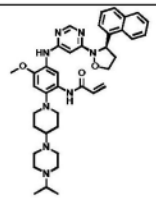
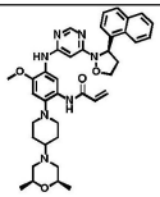
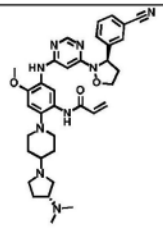
			1.26 (d，J = 6.2 Hz，3H)，0.65 (d，J = 32.1 Hz，2H)，0.50 (m，1H)，0.36 (m，1H)。；592.4 $[M+H]^+$	
480		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.60 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.37 (d，J = 9.0 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.36 (d，J = 16.2Hz，1H)，6.29 (d，J = 10.0 Hz，1H)，5.98 (m，1H)，5.75 (d，J = 11.1 Hz，1H)，4.09 (m，2H)，3.84 (s，3H),3.07 (m，1H)，2.94 (m，5H)，2.66 (s，3H)，2.53 (m，2H)，2.24 (m，1H)，1.16 (t，J = 7.2 Hz，3H)。；598.3 $[M+H]^+$	1.35
481		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 11.33 (s，1H)，8.92 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.38 (s,1H)，7.19 (s，1H)，6.98 (s，1H)，6.81 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.36 (s，1H)，6.30 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.98 (m,1H)，5.75 (d，J = 11.1 Hz，1H)，4.08 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.65 (m，2H)，3.08 (m，2H)，2.91 (m，2H)，2.49(m，2H)，2.22 (m，2H)，1.45 (d，J = 6.6 Hz，3H)。；584.3 $[M+H]^+$	1.33
482		N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.89 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，8.14 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.88 (dd，J = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.57 – 7.42 (m，4H)，6.98 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.43 – 6.37 (m，2H)，6.34 (d，J = 1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.16 (d，J = 6.5 Hz，2H)，3.84 (s，4H)，3.35 – 3.17 (m，2H)，3.16 – 3.00 (m，4H)，2.84 (s，1H)，2.72 (tdd，J = 11.6，9.3，8.8，4.5 Hz，8H)，2.67 – 2.50 (m，5H)，2.07 (d，J = 12.9 Hz，2H)，1.71 – 1.65 (m，2H)。；649.5$[M+H]^+$	1.20
483		N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.89 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，8.14 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.87 (dd，J = 7.9，1.4 Hz，1H)，7.63 – 7.36 (m，4H)，7.00 (s，1H)，6.76 (d，J = 10.8 Hz，2H)，6.43 – 6.18 (m，4H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.16 (d，J = 7.0 Hz，1H)，3.84	1.23

				(s，3H)，3.77 (t，J = 4.6 Hz，4H)，3.06 (dq，J = 9.4，3.3 Hz，2H)，3.01 – 2.89 (m，1H)，2.79 – 2.66 (m，2H)，2.61 (dd，J = 7.6，3.3 Hz，5H)，2.40 (dtd，J = 11.8，7.8，3.9 Hz，1H)，2.30 (tt，J = 11.1，3.8 Hz，1H)，2.07 (d，J = 12.7 Hz，3H)，1.65 (qd，J = 12.1，3.9 Hz，3H)，1.33 – 1.22 (m，2H)。；363.5[M+H]$^+$	
	484		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.02 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.27 (d，J = 8.2 Hz，1H)，8.16 (d，J = 9.4 Hz，2H)，7.99 – 7.94 (m，1H)，7.84 (d，J = 8.2 Hz，1H)，7.64 (d，J = 7.2 Hz，1H)，7.63 – 7.52 (m，2H)，7.48 (t，J = 7.7 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.73 – 6.66 (m，1H)，6.26 – 6.20 (m，2H)，5.76 (s，2H)，3.95 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.57 (p，J = 6.6 Hz，3H)，3.05 – 2.96 (m，4H)，2.22 (ddt，J = 12.1，8.0，4.2 Hz，1H)，1.32 – 1.25 (m，12H)，1.21 (d，J = 6.8 Hz，4H)，1.08 (td，J = 7.4，5.2 Hz，3H)。；663.5[M+H]$^+$	1.14
[0578]	485		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.82 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.48 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.16 – 7.07 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.39 – 6.31 (m，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.83 (dd，J = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.13 (dd，J = 8.0，4.2 Hz，2H)，3.84 (s，4H)，3.06 (d，J = 11.6 Hz，3H)，2.90 – 2.52 (m，13H)，2.47 (s，4H)，2.37 (s，4H)，2.17 (dtd，J = 12.5，8.1，4.5 Hz，2H)，2.06 (d，J = 12.0 Hz，3H)，1.68 (qd，J = 12.1，3.9 Hz，3H)。；647.5[M+H]$^+$	1.24
	486		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.33 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.49 (dd，J = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.15 – 7.05 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.70 (d，J = 1.1 Hz，1H)，6.36 (dd，J = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.84 (dd，J = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.14 (td，J = 8.1，4.2 Hz，1H)，3.84 (s，	1.27

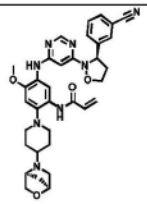
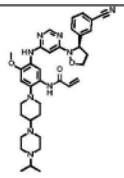
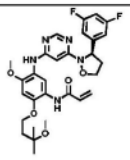
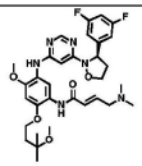
[0579]

			3H)，3.78 (t，J = 4.7 Hz，4H)，3.07 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.87 – 2.66 (m，4H)，2.63 (t，J = 4.6 Hz，4H)，2.47 (s，4H)，2.31 (dtd，J = 12.9，9.2，8.3，4.6 Hz，3H)，2.18 (dtd，J = 12.5，8.1，4.5 Hz，3H)，1.72 – 1.60 (m，3H)。；634.4[M+H]$^+$	
487		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	661.5[M+H]$^+$	1.25
488		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (d，J = 0.9 Hz，1H)，8.15 (d，J = 8.4 Hz，1H)，7.88 (d，J = 8.0 Hz，1H)，7.81 – 7.73 (m，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.92 (s，1H)，6.78 (d，J = 8.9 Hz，2H)，6.45 – 6.40 (m，1H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.73 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.44 (s，1H)，4.25 – 4.12 (m，2H)，4.09 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.67 (dd，J = 7.9，1.6 Hz，1H)，3.14 (dd，J = 9.8，1.7 Hz，1H)，3.07 – 3.00 (m，2H)，2.99 – 2.92 (m，1H)，2.83 – 2.70 (m，2H)，2.61 – 2.56 (m，1H)，2.51 (d，J = 9.9 Hz，1H)，2.47 – 2.35 (m，1H)，2.04 (d，1H)，2.00 – 1.88 (m，2H)，1.83 (d，J = 9.8 Hz，1H)，1.72 – 1.62 (m，2H)。；648.5 [M+H]$^+$	1.25
489		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.15 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.88 (d，J = 8.0 Hz，1H)，7.77 (dd，J = 7.6，5.7 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.92 (s，1H)，6.78 (d，J = 7.5 Hz，2H)，6.45 – 6.31 (m，2H)，6.24 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.73 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.44 (s，1H)，4.24 – 4.12 (m，2H)，4.09 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.67 (dd，J = 7.9，1.6 Hz，1H)，3.14 (dd，J = 10.0，1.8 Hz，1H)，3.07 – 2.99 (m，2H)，2.99 – 2.92 (m，1H)，2.82 – 2.71 (m，2H)，2.61 – 2.56 (m，1H)，2.51	1.25

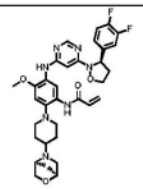
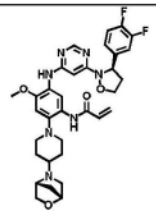
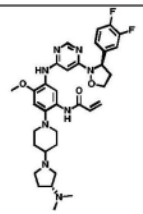
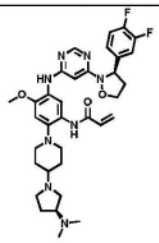
[0580]

			(d，J = 9.9 Hz，1H)，2.47 – 2.35 (m，1H)，2.04 (d，J = 13.7 Hz，1H)，1.99 – 1.88 (m，2H)，1.83 (d，J = 9.8 Hz，1H)，1.73 – 1.64 (m，2H)。；648.5 $[M+H]^+$	
490		N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.15 (d，J = 8.4 Hz，1H)，7.91 – 7.85 (m，1H)，7.81 – 7.73 (m，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.91 (s，1H)，6.77 (d，J = 10.2 Hz，2H)，6.43 – 6.31 (m，2H)，6.24 (dd，J = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.24 – 4.11 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，J = 9.6 Hz，2H)，3.01 – 2.92 (m，1H)，2.82 – 2.53 (m，11H)，2.45 – 2.36 (m，1H)，2.30 (d，J = 10.9 Hz，1H)，2.10 (d，J = 12.5 Hz，2H)，1.73 – 1.64 (m，2H)，1.08 (d，J = 6.5 Hz，6H)。；677.5 $[M+H]^+$	1.22
491		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.15 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.88 (dd，J = 7.7，1.4 Hz，1H)，7.77 (dd，J = 7.7，5.2 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.92 (s，1H)，6.77 (d，J = 12.4 Hz，2H)，6.45 – 6.33 (m，2H)，6.26 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.24 – 4.11 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.78 – 3.65 (m，2H)，3.06 (s，2H)，3.03 – 2.91 (m，1H)，2.88 (d，J = 10.8 Hz，2H)，2.72 (dt，J = 12.7，10.3 Hz，2H)，2.41 (dtd，J = 11.9，7.9，3.9 Hz，1H)，2.29 (d，J = 4.0 Hz，1H)，2.07 (d，J = 12.4 Hz，2H)，1.90 (t，J = 10.6 Hz，2H)，1.67 (dt，J = 12.2，6.0 Hz，2H)，1.21 (d，J = 6.2 Hz，6H)。；664.5 $[M+H]^+$	1.30
492		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.85 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.79 (s，1H)，7.71 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.54 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.45 (t，J = 7.8 Hz，1H)，7.01 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.38 – 6.12 (m，2H)，5.75 – 5.65 (m，2H)，4.16 (td，J = 8.0，4.1 Hz，1H)，4.08 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.13 – 3.06 (m，1H)，3.06 – 2.98 (m，2H)，2.98 – 2.90 (m，2H)，2.85 –	0.99

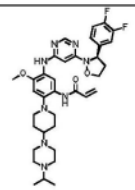
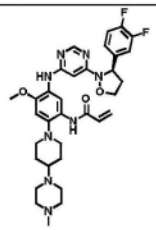
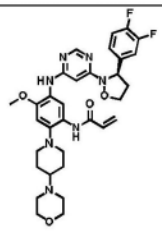
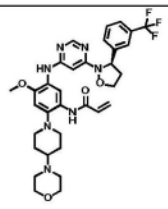
[0581]

			2.69 (m，3H)，2.68 – 2.62 (m，1H)，2.54 – 2.47 (m，1H)，2.38 – 2.23 (m，8H)，2.13 – 2.02 (m，3H)，1.90 – 1.68 (m，3H)；638.56[M+H]$^+$	
493		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	；623.60[M+H]$^+$	1.11
494		N-(5-((6-((R)-3-(3-氰基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.79 (s，1H)，7.71 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.54 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.45 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.38 – 6.20 (m，2H)，5.76 – 5.69 (m，2H)，4.16 (td，J = 8.0，4.1 Hz，1H)，4.08 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.10 – 3.02 (m，2H)，2.86 – 2.68 (m，7H)，2.38 – 2.29 (m，2H)，2.14 – 2.06 (m，2H)，1.73 – 1.60 (m，7H)，1.10 (s，3H)，1.08 (s，3H)；652.68[M+H]$^+$	1.07
495		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.79 (s，1H)，8.33 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.03 – 6.97 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.71 – 6.64 (m，1H)，6.61 (s，1H)，6.58 (s，1H)，6.42 – 6.26 (m，2H)，5.72 (dd，J = 9.7，1.9 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.18 – 4.09 (m，3H)，4.06 – 3.99 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.27 (s，3H)，2.80 – 2.72 (m，1H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，2.04 (t，J = 6.5 Hz，2H)，1.29 (s，6H)；570.38[M+H]$^+$	1.60
496		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯基)-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.75 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.99 (s，1H)，7.04 – 6.85 (m，4H)，6.70 – 6.64 (m，1H)，6.60 (s，1H)，6.57 (s，1H)，6.15 (d，J = 15.3 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.18 – 4.09 (m，3H)，4.03 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.27 (s，3H)，3.15 (d，J = 6.1 Hz，2H)，2.80 – 2.71 (m，1H)，2.35 – 2.28 (m，7H)，2.07 – 2.02 (m，2H)，1.29 (s，6H)；627.53[M+H]$^+$	1.29

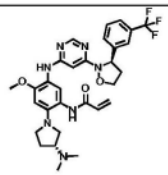
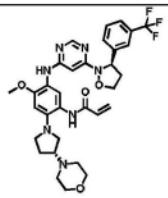
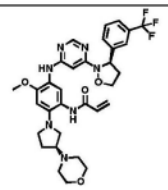
[0582]

497		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	634.4[M+H]$^+$	1.21
498		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	634.5[M+H]$^+$	1.22
499		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.79 – 6.68 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.17 – 6.08 (m, 1H), 5.80 – 5.76 (m, 1H), 5.58 – 5.54 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 9H), 2.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.21 (d, J = 25.6 Hz, 4H)。; 631.3 [M+H]$^+$	1.17
500		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dtd, J = 10.5, 8.5, 7.2, 3.0 Hz, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 3.2 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 18.6, 11.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 2H), 3.39 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.3, 9.0, 5.0 Hz, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 8H), 2.47 – 2.39	1.1

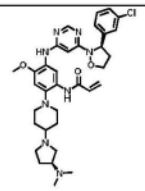
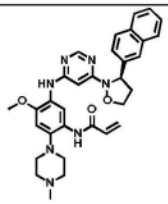
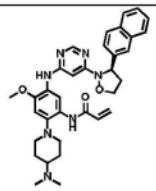
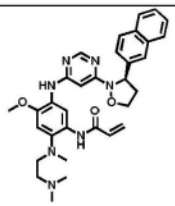
[0583]

			(m，1H)，2.36 – 2.28 (m，1H)，2.24 – 2.05 (m，4H)。；631.3 $[M+H]^+$	
501		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	663.5$[M+H]^+$	1.16
502		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)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)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.19 (s，1H)，9.24 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.48 – 7.41 (m，2H)，7.25 – 7.19 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 – 6.67 (m，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.11 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.0，2.0 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.31 (d，J = 4.5 Hz，1H)，4.06 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.76 (d，J = 18.4 Hz，3H)，3.62 (d，J = 8.9 Hz，5H)，3.44 (s，1H)，3.24 (d，J = 11.3 Hz，2H)，2.92 (dd，J = 8.2，4.4 Hz，1H)，2.83 (d，J = 14.2 Hz，5H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，2.23 – 2.06 (m，4H)。；635.3 $[M+H]^+$	1.13
503		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.11 (s，1H)，9.23 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.44 (ddq，J = 11.4，6.3，3.0，2.3 Hz，2H)，7.26 – 7.20 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.11 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.1，1.9 Hz，1H)，5.56 – 5.52 (m，1H)，4.29 (dd，J = 7.6，4.4 Hz，1H)，4.08 – 4.03 (m，1H)，3.99 (d，J = 7.5 Hz，4H)，3.44 (d，J = 12.0 Hz，2H)，3.24 (d，J = 11.3 Hz，3H)，3.17 – 3.08 (m，2H)，2.97 – 2.87 (m，1H)，2.79 (t，J = 11.8 Hz，2H)，2.33 (ddd，J = 10.0，7.8，5.2 Hz，1H)，2.22 (d，J = 10.3 Hz，2H)，2.13 – 2.01 (m，2H)。；622.3 $[M+H]^+$	1.17
504		N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.74 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.75 (s，1H)，7.71 (s，1H)，7.65 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.48 (dt，J = 15.3，7.7 Hz，2H)，6.75 (s，1H)，6.66 (s，1H)，6.40 – 6.33 (m，1H)，6.28 (dd，J = 16.9，9.7	1.29

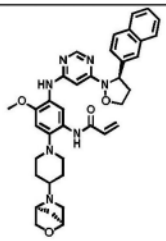
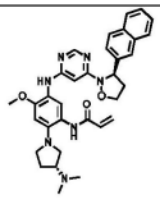
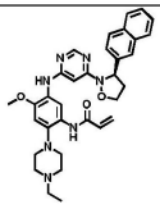
[0584]

		苯基)丙烯酰胺;	Hz，1H)，5.74 (dt，J = 9.0，2.4 Hz，2H)，4.15 (td，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.07 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.81 (t，J = 4.7 Hz，4H)，3.08 (t，J = 8.8 Hz，2H)，2.83 (tt，J = 8.1，4.0 Hz，1H)，2.77 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.73 (d，J = 3.8 Hz，4H)，2.45 (tt，J = 11.2，3.8 Hz，1H)，2.36 (dq，J = 11.9，3.5 Hz，1H)，2.12 – 2.07 (m，2H)，1.74 (qd，J = 12.1，4.0 Hz，2H)；654.5[M+H]$^+$	
505		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	598.4[M+H]$^+$	1.24
506		N-(4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (d，J = 0.5 Hz，1H)，7.78 – 7.69 (m，3H)，7.60 – 7.53 (m，2H)，6.71 (s，1H)，6.58 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.41 – 6.32 (m，2H)，5.80 (dd，J = 10.3，1.4 Hz，1H)，5.65 (dd，J = 8.5，4.8 Hz，1H)，4.17 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，4.01 – 3.94 (m，1H)，3.88 (s，3H)，3.84 (t，J = 4.4 Hz，4H)，3.39 – 3.29 (m，8H)，2.95 – 2.83 (m，4H)，2.40 – 2.28 (m，2H)，2.05 (t，J = 15.6 Hz，1H)；640.4 [M+H]$^+$	1.25
507		N-(4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.14 (s，1H)，7.73 (t，J = 11.3 Hz，3H)，7.60 – 7.51 (m，2H)，6.67 (s，1H)，6.54 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.40 – 6.31 (m，2H)，5.79 (dd，J = 10.3，1.5 Hz，1H)，5.64 (dd，J = 8.5，4.8 Hz，1H)，4.15 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.97 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.87 (s，3H)，3.77 (t，J = 4.6 Hz，4H)，3.39 – 3.25 (m，7H)，3.11 – 3.01 (m，1H)，2.91 – 2.78 (m，1H)，2.76 – 2.56 (m，4H)，2.40 – 2.30 (m，1H)，2.25 (dtd，J = 12.9，6.5，3.3 Hz，1H)，2.01 – 1.86 (m，1H)；640.4 [M+H]$^+$	1.22

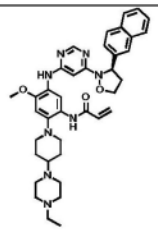
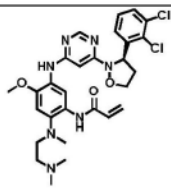
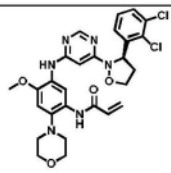
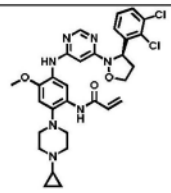
[0585]

508		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	; 647.5[M+H]+	1.14
509		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.44 (td, *J* = 7.4, 6.7, 3.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 24.0 Hz, 2H), 6.44 – 6.22 (m, 2H), 5.85 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.94 – 2.90 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H)。; 566.4[M+H]$^+$	1.21
510		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 2H), 7.44 (ddt, *J* = 9.1, 6.8, 3.3 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.41 – 6.27 (m, 2H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 2H), 3.55 (h, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.09 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.76 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H)。; 594.4[M+H]$^+$	1.21
511		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.57 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 3H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dq, *J* = 7.6, 5.3, 3.9 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 28.7 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz,	1.28

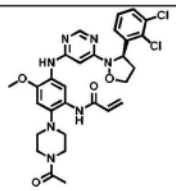
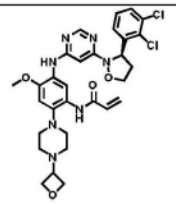
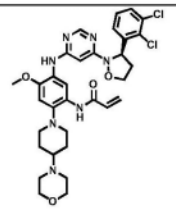
[0586]

			1H)，4.15 (t，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.69 – 3.62 (m，2H)，3.23 – 3.19 (m，2H)，3.12 – 3.07 (m，2H)，2.99 (s，1H)，2.72 (s，3H)，2.70 (s，6H)。；568.4[M+H]$^+$	
512		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.80 (s，1H)，8.52 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.93 (d，J = 1.7 Hz，1H)，7.86 – 7.79 (m，3H)，7.56 (dd，J = 8.5，1.8 Hz，1H)，7.45 (qd，J = 7.4，3.6 Hz，2H)，6.70 (d，J = 3.7 Hz，2H)，6.54 – 6.34 (m，2H)，5.83 (dd，J = 8.7，4.7 Hz，1H)，5.77 (dd，J = 9.6，2.0 Hz，1H)，4.61 (s，1H)，4.39 (s，1H)，4.22 (tt，J = 7.9，4.6 Hz，2H)，4.11 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.83 (d，J = 4.7 Hz，3H)，3.69 – 3.62 (m，3H)，3.12 (d，J = 8.5 Hz，3H)，2.89 – 2.68 (m，4H)，2.60 – 2.38 (m，4H)，2.07 (dt，J = 33.4，13.3 Hz，3H)。；648.6[M+H]$^+$	1.24
513		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.33 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.90 (td，J = 7.5，6.8，3.3 Hz，4H)，7.61 – 7.44 (m，4H)，6.59 (s，1H)，6.49 (dd，J = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.30 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.1，2.1 Hz，1H)，5.70 (dq，J = 11.1，5.1，3.6 Hz，2H)，4.18 (td，J = 7.8，3.7 Hz，1H)，3.90 – 3.79 (m，4H)，3.32 (s，6H)，2.83 (dtd，J = 12.1，8.1，3.8 Hz，2H)，2.65 (d，J = 19.7 Hz，3H)，2.39 – 2.31 (m，2H)，2.25 (s，1H)，1.97 (s，1H)。；580.4[M+H]$^+$	1.19
514		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.54 (s，1H)，9.06 (s，1H)，8.86 (s，1H)，8.26 (s，1H)，8.20 (s，1H)，7.94 – 7.88 (m，3H)，7.56 (dd，J = 8.5，1.7 Hz，1H)，7.50 (tt，J = 8.1，3.7 Hz，2H)，6.84 (s，1H)，6.66 (dd，J = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.38 (s，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.79 – 5.74 (m，1H)，5.70 (dd，J = 8.6，5.3 Hz，1H)，4.23 (d，J = 3.9 Hz，1H)，3.92 (t，J = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.58 (d，J = 11.6 Hz，2H)，3.22 (d，J = 11.8 Hz，6H)，3.04 (t，J = 12.5 Hz，2H)，2.91 – 2.82 (m，1H)，2.36 (dt，J =	1.25

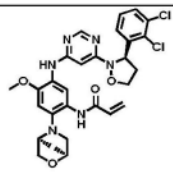
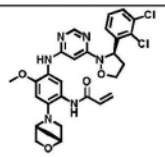
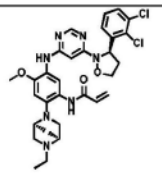
[0587]

			8.8，5.1 Hz，1H)，1.28 (t，J = 7.2 Hz，3H)。；580.4[M+H]$^+$	
515		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.01 (s，1H)，8.76 (s，1H)，8.16 (d，J = 16.7 Hz，2H)，7.95 – 7.86 (m，4H)，7.56 (dd，J = 8.4，1.8 Hz，1H)，7.50 (qd，J = 7.6，6.9，3.7 Hz，2H)，6.83 (s，1H)，6.63 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.23 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.77 – 5.62 (m，2H)，4.21 (dd，J = 7.7，3.9 Hz，1H)，3.91 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.51 (s，3H)，3.31 (s，2H)，3.11 (d，J = 11.6 Hz，4H)，2.94 (s，1H)，2.91 – 2.81 (m，2H)，2.72 (t，J = 11.8 Hz，3H)，2.41 – 2.32 (m，2H)，1.94 (s，2H)，1.79 (s，2H)，1.20 (t，J = 7.2 Hz，3H)。；663.5[M+H]$^+$	1.2
516		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 11.32 (s，1H)，9.96 (s，1H)，8.92 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.60 (d，J =8.9 Hz，1H)，7.37 (d，J = 9.4 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.77 (s，1H),6.40 (d，J = 16.5 Hz，1H)，5.99 (s，1H)，5.69 (d，J = 11.9 Hz，1H)，4.12 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.69 – 3.61(m，1H)，3.08 (d，J = 7.4 Hz，1H)，2.95 (d，J = 3.3 Hz，2H)，2.73 (s，3H)，2.43 (s，6H)，2.24 (d，J = 12.4Hz，2H)。；586.3 [M+H]$^+$	1.37
517		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.93 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.60 (d，J = 8.8 Hz，1H),7.37 (d，J = 9.2 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.78 (d，J = 4.6 Hz，2H)，6.37 (d，J = 17.0Hz，1H)，6.28 (m，1H)，5.96 (m，1H)，5.76 (d，J = 11.3 Hz，1H)，4.11 (m，2H)，3.87 (m，7H)，2.96 (m，1H),2.89 (m，4H)，2.24 (m，1H)。；571.3 [M+H]$^+$	1.64
518		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.60 (d，J = 7.7 Hz，1H),7.37 (d，J = 9.3 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.78 (d，J = 13.6 Hz，2H)，6.37 (d，J = 18.3Hz，1H)，6.30 (m，1H)，5.96	1.36

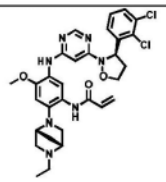
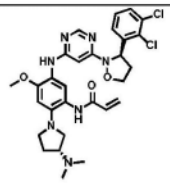
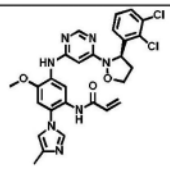
[0588]

			(m，1H)，5.75 (d，J = 9.8 Hz，1H)，4.11 (m，2H)，3.82 (s，3H)，2.90 m，8H),2.23 (m，2H)，1.73 (m，1H)，0.52 (d，J = 6.4 Hz，2H)，0.47 (t，J = 3.8 Hz，2H)。；610.3 $[M+H]^+$	
519		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.94 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.60 (d，J = 8.9 Hz，1H),7.36 (d，J = 9.3 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，6.75 (d，J = 17.0 Hz，2H)，6.38 (d，J = 16.0Hz，1H)，6.28 (m，1H)，5.96 (m，1H)，5.76 (d，J = 10.0 Hz，1H)，4.09 (m，2H)，3.86 (s，3H)，3.80 (s，2H),3.64 (m，2H)，2.96 (m，1H)，2.87 (m，3H)，2.61 (s，3H)，2.21 (m，1H)，2.02 (s，1H)。；612.3 $[M+H]^+$	1.54
520		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.92 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.63 – 7.56 (m,1H)，7.37 (dd，J = 7.9，1.5 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.36(dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.97 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，J =10.0，1.5 Hz，1H)，4.72 (t，J = 6.6 Hz，2H)，4.67 (t，J = 6.2 Hz，2H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.61(p，J = 6.5 Hz，1H)，3.01 – 2.89 (m，5H)，2.64 – 2.45 (m，4H)，2.24 (dp，J= 12.1，4.1 Hz，1H)。；626.33 $[M+H]^+$	1.34
521		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.60 (d，J = 7.8 Hz，1H),7.37 (dd，J = 7.8，1.5 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.76 (s，2H)，6.36 (d，J = 16.8 Hz,1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.96 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.81 – 5.70 (m，1H)，4.16 – 4.04 (m,2H)，3.85 (s，3H)，3.78 (t，J = 4.7 Hz，4H)，3.07 (d，J = 11.4 Hz，2H)，3.00 – 2.90 (m，1H)，2.73 (q，J =12.3 Hz，3H)，2.65 – 2.56 (m，4H)，2.37 – 2.17 (m，3H)，2.08 (d，J = 12.5 Hz，2H)。；654.4 $[M+H]^+$	1.34

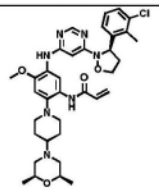
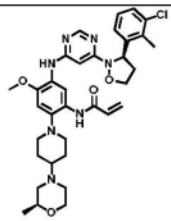
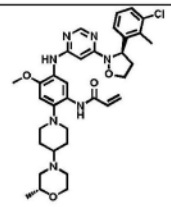
[0589]

522		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5- 基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.68 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.60 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.69 (d，*J* = 13.7 Hz，2H)，6.39 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.8，10.0 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.75 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.14 – 3.99 (m，3H)，3.86 (s，3H)，3.76 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.43 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，3.24 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.94 (dtd，*J* = 12.4，8.1，4.2 Hz，1H)，2.61 (s，1H)，2.22 (tdd，*J* = 12.9，8.7，4.6 Hz，1H)，2.09 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，1.99 (d，*J* = 10.6 Hz，1H)。；583.3[M+H]	1.48
523		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5- 基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.64 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.59 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.73 (s，2H)，6.39 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.97 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.76 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.16 – 4.01 (m，3H)，3.86 (s，3H)，3.75 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.46 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，3.20 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，3.00 – 2.89 (m，1H)，2.62 (s，1H)，2.23 (dtd，*J* = 12.6，8.2，4.6 Hz，1H)，2.09 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，2.00 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)。；583.3[M+H]	1.48
524		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.65 (s，1H)，8.34 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.59 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.81 (s，1H)，6.66 (s，1H)，6.39 (d，*J* = 16.5 Hz，1H)，6.26 – 6.13 (m，1H)，5.95 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.75 – 5.66 (m，1H)，4.09 (dd，*J* = 7.9，4.2 Hz，1H)，4.03 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.13 (d，*J* = 9.6 Hz，1H)，2.98 – 2.90 (m，1H)，2.83 (d，*J* = 10.8 Hz，1H)，2.35 (d，*J* = 25.1 Hz，1H)，2.22 (dtd，*J* = 12.6，8.2，4.5 Hz，1H)，1.51 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，1.45 (d，*J*	1.29

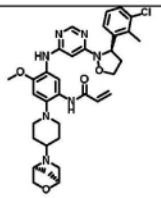
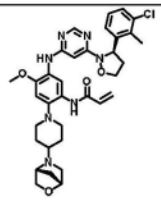
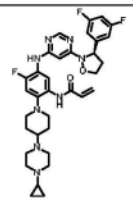
[0590]

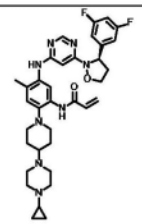
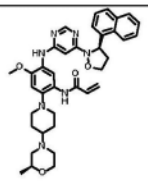
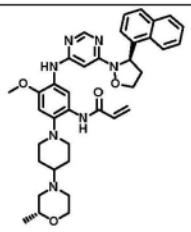
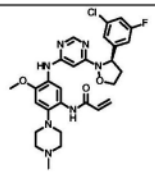
			= 6.7 Hz，2H)，1.37 – 1.21 (m，7H)。；610.3[M+H]	
525		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.62 (s，1H)，8.34 (s，1H)，8.09 (s，1H)，7.59 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.38 (d，*J* = 15.9 Hz，1H)，6.32 – 6.14 (m，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.78 – 5.66 (m，2H)，4.14 – 4.04 (m，2H)，3.88 (s，3H)，3.09 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，2.95 (ddt，*J* = 12.2，8.0，4.0 Hz，2H)，2.80 (s，2H)，2.32 (d，*J* = 21.0 Hz，1H)，2.25 – 2.20 (m，1H)，2.07 (s，2H)，1.39 – 1.17 (m，6H)。；610.3[M+H]	1.29
526		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.35 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.33 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.36 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.68 (s，1H)，6.41 (d，*J* = 16.3 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.72 (d，*J* = 11.7 Hz，1H)，4.14 – 4.02 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.69 – 3.61 (m，1H)，3.32 (dd，*J* = 7.3，5.3 Hz，1H)，3.12 – 3.05 (m，2H)，2.95 (dq，*J* = 8.4，4.0 Hz，1H)，2.32 (d，*J* = 18.1 Hz，1H)，2.23 (ddd，*J* = 12.4，8.3，4.4 Hz，1H)，1.58 – 1.52 (m，3H)，1.45 (d，*J* = 6.6 Hz，2H)，1.26 (d，*J* = 4.8 Hz，3H)，1.19 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)。；598.4[M+H]	1.29
527		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.96 (s，1H)，8.43 (dd，*J* = 7.8，1.0 Hz，1H)，7.59 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.53 – 7.47 (m，1H)，7.39 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.24 – 7.14 (m，2H)，6.99 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)，6.82 – 6.76 (m，2H)，6.33 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，6.11 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，5.98 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.3，1.2 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 8.0，4.1 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.90 (d，*J* = 2.4 Hz，3H)，2.97 (dtd，*J* = 12.4，7.9，4.1 Hz，1H)，2.31 (d，*J* = 1.0 Hz，3H)，2.29 – 2.24 (m，1H)，2.07 – 2.01 (m，1H)。；	1.46

[0591]

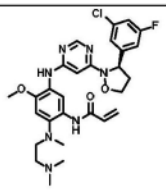
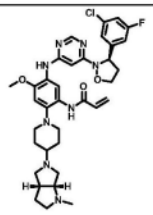
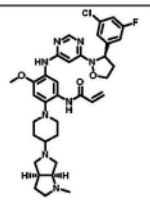
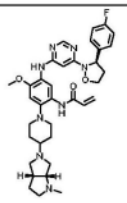
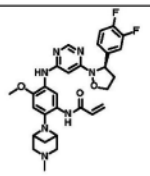
			566.3[M+H]	
528		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 2H), 4.14 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (dqd, J = 12.5, 6.1, 3.1 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.88 – 2.77 (m, 3H), 2.65 (td, J = 10.9, 9.6, 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (dq, J = 11.0, 5.6, 3.7 Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 6H), 1.70 (qd, J = 11.3, 10.5, 3.2 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。; 662.5[M+H]$^+$	1.33
529		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 9.4, 3.4 Hz, 2H), 4.15 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.22 (m, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 3H), 2.83 (dtd, J = 11.9, 7.9, 3.7 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.36 – 2.18 (m, 2H), 2.08 (dtd, J = 12.6, 8.1, 5.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。; 648.5[M+H]$^+$	1.30
530		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 9.0, 3.4 Hz, 2H), 4.14 (td, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.12 – 3.00 (m, 3H), 2.87 – 2.71 (m, 4H), 2.66 (td, J = 10.5,	1.29

[0592]

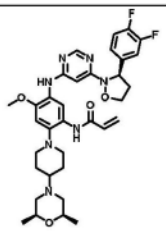
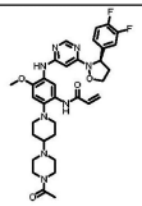
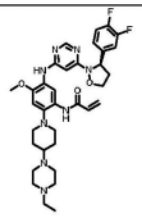
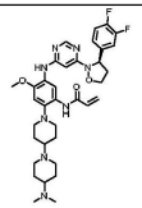
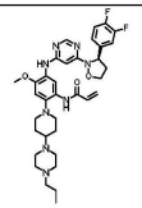
			9.4，6.1 Hz，2H)，2.42 (s，3H)，2.34 – 2.16 (m，2H)，2.14 – 2.02 (m，1H)，1.91 (s，2H)，1.86 (d，*J* = 12.6 Hz，3H)，1.79 – 1.63 (m，3H)，1.07 (d，*J* = 6.3 Hz，4H)。；648.5[M+H]$^+$	
531		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.94 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.14 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 (dd，*J* = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.0，1.3 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.64 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.70 (td，*J* = 8.8，7.7，3.4 Hz，2H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.87 (dd，*J* = 12.8，7.8 Hz，2H)，3.80 (s，3H)，3.04 – 2.90 (m，4H)，2.83 (dtd，*J* = 11.9，8.0，3.8 Hz，2H)，2.70 (tdd，*J* = 10.9，7.8，2.3 Hz，2H)，2.42 (s，3H)，2.34 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，2.14 – 2.01 (m，2H)，1.90 (s，5H)，1.76 – 1.52 (m，5H)。；646.5[M+H]$^+$	1.27
532		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.94 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.14 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 (dd，*J* = 7.9，1.4 Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.0，1.3 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.64 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.70 (td，*J* = 8.9，7.8，3.4 Hz，2H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.87 (dd，*J* = 12.9，7.8 Hz，3H)，3.80 (s，3H)，3.04 – 2.93 (m，4H)，2.82 (dq，*J* = 8.0，4.1 Hz，1H)，2.71 (dt，*J* = 11.4，9.1 Hz，3H)，2.42 (s，4H)，2.34 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，2.10 – 2.05 (m，1H)，1.90 (s，6H)，1.73 – 1.55 (m，5H)。；646.5[M+H]$^+$	1.26
533		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-氟苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.32 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，8.19 (s，1H)，7.14 – 7.01 (m，3H)，6.88 – 6.80 (m，1H)，6.57 (dd，*J* = 10.1，17.0 Hz，1H)，6.46 – 6.33 (m，2H)，5.84 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，5.61 – 5.52 (m，1H)，4.20 – 4.14 (m，1H)，4.00 – 3.94 (m，1H)，3.23 – 3.16 (m，2H)，3.08 – 2.94 (m，4H)，2.91 – 2.73 (m，8H)，2.38 – 2.31 (m，1H)，2.18 – 2.09 (m，2H)，1.92 – 1.78 (m，3H)，0.59 –	1.34

				0.53 (m，2H)，0.53 – 0.44 (m，2H) ；649.3[M+H]$^+$	
	534		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.13 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.17 (s，1H)，7.09 – 7.00 (m，2H)，6.84 (tt，J = 2.5，9.1 Hz，1H)，6.56 (dd，J = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.43 – 6.32 (m，1H)，6.21 (s，1H)，5.82 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.55 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.16 – 4.09 (m，1H)，3.94 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.21 – 3.14 (m，2H)，3.10 – 2.95 (m，4H)，2.93 – 2.76 (m，8H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，2.23 (s，3H)，2.20 – 2.11 (m，2H)，1.93 – 1.79 (m，3H)，0.60 – 0.53 (m，2H)，0.52 – 0.45 (m，2H) ；645.3[M+H]$^+$	1.24
	535		N-(4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	650.5[M+H]$^+$	1.28
[0593]	536		N-(4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-1-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.15 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.88 (dd，J = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.77 (dd，J = 7.7，5.2 Hz，2H)，7.60 – 7.41 (m，3H)，6.93 (s，1H)，6.77 (d，J = 12.2 Hz，2H)，6.45 – 6.32 (m，2H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.24 – 4.09 (m，2H)，3.96 – 3.90 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.76 – 3.60 (m，2H)，3.12 – 3.02 (m，2H)，3.01 – 2.93 (m，1H)，2.93 – 2.82 (m，2H)，2.80 – 2.66 (m，2H)，2.45 – 2.37 (m，1H)，2.34 – 2.26 (m，2H)，2.11 – 2.04 (m，2H)，1.69 – 1.63 (m，3H)，1.26 (s，3H)。；650.5 [M+H]$^+$	1.27
	537		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	；568.35[M+H]$^+$	1.29

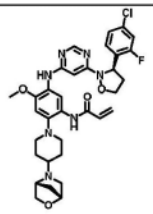
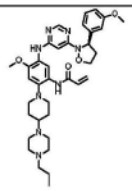
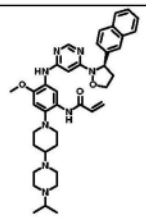
[0594]

538		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	; 570.38[M+H]$^+$	1.31
539		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	; 677.47[M+H]$^+$	1.21
540		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	; 677.47[M+H]$^+$	1.21
541		N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	643.3[M+H]$^+$	1.18
542		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)苯基)丙烯酰胺;	564.4[M+H]$^+$	1.16

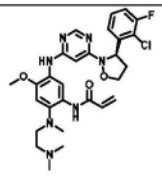
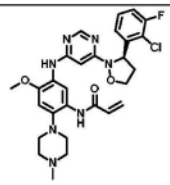
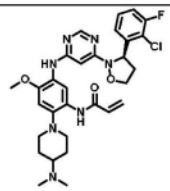
[0595]

543		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (ddt, J = 10.5, 4.7, 2.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.69 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。; 650.3[M+H]$^+$	1.28
544		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	663.5[M+H]+	1.20
545		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	649.5[M+H]+	1.18
546		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)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)丙烯酰胺;	663.5[M+H]+	1.09
547		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 11.8, 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.26 – 6.20 (m, 1H), 5.78 – 5.65 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H),	1.08

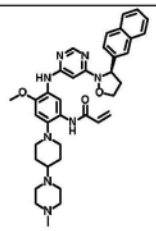
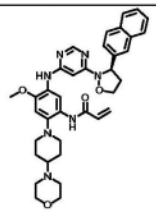
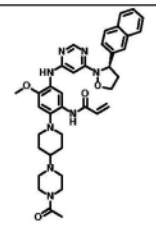
[0596]

			3.75 (s，3H)，3.22 – 3.19 (m，1H)，3.00 (dd，*J* = 7.1，4.0 Hz，5H)，2.81 – 2.74 (m，2H)，2.73 – 2.62 (m，4H)，2.26 – 2.16 (m，1H)，2.05 (s，1H)，1.95 (d，*J* = 10.7 Hz，2H)，1.79 (dd，*J* = 16.3，7.3 Hz，2H)，1.66 – 1.58 (m，2H)，0.88 (t，*J* = 7.4 Hz，3H) ； 663.5 $[M+H]^+$	
548		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.92 (s，1H)，9.26 (d，*J* = 33.7 Hz，1H)，8.30 (s，1H)，7.89 (d，*J* = 12.7 Hz，1H)，7.49 (dd，*J* = 10.3，2.1 Hz，1H)，7.40 (t，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.92 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，6.59 (dd，*J* = 17.3，10.3 Hz，1H)，6.29 – 6.13 (m，2H)，5.75 (d，*J* = 4.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，5.5 Hz，1H)，4.71 – 4.55 (m，2H)，4.33 – 4.25 (m，1H)，4.20 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，4.04 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.82 (d，*J* = 1.8 Hz，3H)，3.70 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，3.52 – 3.40 (m，2H)，3.30 – 3.13 (m，3H)，2.95 – 2.67 (m，4H)，2.29 (dd，*J* = 18.8，10.0 Hz，2H)，2.18 – 2.02 (m，4H)。； 650.3$[M+H]^+$	1.3
549		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.10 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.15 (t，*J* = 8.2 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.75 – 6.69 (m，1H)，6.54 (dd，*J* = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.30 – 6.21 (m，1H)，6.14 (s，1H)，5.70 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，5.36 (dd，*J* = 8.3，5.2 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.6，4.4 Hz，1H)，3.93 (dd，*J* = 15.7，7.8 Hz，1H)，3.73 (s，3H)，3.23 – 3.19 (m，3H)，3.05 – 3.00 (m，3H)，2.78 (ddd，*J* = 23.2，18.3，11.7 Hz，7H)，2.31 – 2.19 (m，1H)，2.06 (s，3H)，2.01 (d，*J* = 10.6 Hz，1H)，1.85 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，1.77 – 1.69 (m，2H)，1.65 (dd，*J* = 15.7，7.8 Hz，2H)，0.92 (t，*J* = 7.3 Hz，3H) ； 657.5 $[M+H]^+$	1.10
550		N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.95 – 7.86 (m，4H)，7.49 (qd，*J* = 7.4，7.0，3.4 Hz，2H)，6.83 (s，1H)，6.66 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.38 (s，1H)，6.25 – 6.02 (m，2H)，5.76 – 5.65 (m，2H)，4.19	1.18

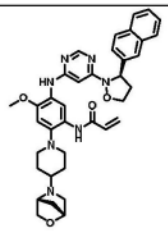
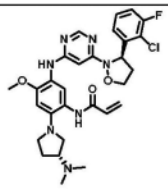
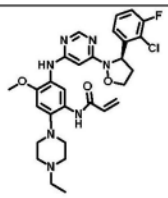
[0597]

			(td，J = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.88 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.94 – 2.79 (m，2H)，2.68 (q，J = 11.7，9.6 Hz，5H)，2.34 (dtd，J = 13.7，9.3，8.7，5.8 Hz，2H)，1.86 (d，J = 12.1 Hz，2H)，1.78 – 1.63 (m，2H)，1.17 (d，J = 6.6 Hz，6H)，1.02 (d，J = 6.5 Hz，6H)。；677.5[M+H]$^+$	
551		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.36 – 8.30 (m，1H)，7.49 – 7.43 (m，1H)，7.24 – 7.17 (m，1H)，7.05 (td，J = 8.5，1.6 Hz，1H)，6.76 (d，J = 13.8 Hz，2H)，6.45 – 6.24 (m，2H)，6.21 – 6.09 (m，1H)，5.95 (dd，J = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.70 (dt，J = 8.3，3.1 Hz，1H)，4.16 – 4.07 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.70 (d，J = 7.5 Hz，1H)，3.16 (d，J = 5.3 Hz，2H)，2.92 – 2.88 (m，2H)，2.70 (s，3H)，2.63 (s，6H)，2.24 (dtd，J = 12.4，8.1，5.0 Hz，2H)。；570.3[M+H]$^+$	1.26
552		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.53 (s，1H)，8.23 (d，J = 9.4 Hz，1H)，7.46 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.35 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.21 (td，J = 8.0，5.3 Hz，1H)，7.09 – 6.93 (m，2H)，6.73 (s，1H)，6.42 – 6.24 (m，2H)，5.95 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，5.78 – 5.70 (m，1H)，4.17 – 3.98 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.74 (s，3H)，3.15 (s，3H)，2.96 (dt，J = 20.7，3.7 Hz，3H)，2.78 (s，4H)。；568.3[M+H]$^+$	1.24
553		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H)，8.40 (s，1H)，8.35 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.46 (d，J = 7.8 Hz，1H)，7.21 (td，J = 8.0，5.3 Hz，1H)，7.13 (s，1H)，7.05 (td，J = 8.5，1.5 Hz，1H)，6.73 (s，1H)，6.36 (d，J = 2.9 Hz，1H)，6.33 – 6.11 (m，1H)，5.95 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.73 (ddd，J = 20.7，9.5，2.5 Hz，1H)，4.16 – 4.03 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.13 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.94 (dtd，J = 12.3，8.0，4.3 Hz，1H)，2.87 – 2.70 (m，3H)，2.63 (s，6H)，2.29 – 2.14 (m，3H)，2.00 – 1.84 (m，2H)。；596.4[M+H]$^+$	1.24

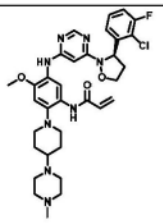
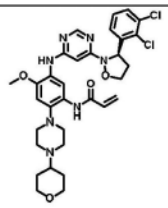
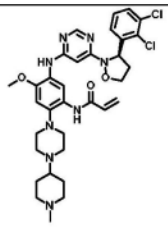
[0598]

554		N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 1.9 Hz, 2H), 5.79 – 5.64 (m, 2H), 4.28 (dd, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 11.6 Hz, 4H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H)。; 649.5[M+H]+	1.13
555		N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 4H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 2H), 5.80 – 5.64 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 1H), 4.03 (dt, *J* = 16.1, 10.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 35.8 Hz, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.39 (dt, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 5H), 2.02 – 1.87 (m, 2H) ; 636.5[M+H]+	1.25
556		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 4H), 7.52 (qd, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 1.9 Hz, 2H), 5.71 (ddd, *J* = 29.2, 9.4, 3.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (td, *J* = 16.2, 14.9, 9.8 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.3 Hz, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.75 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 2.39 (dq, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 2H)。; 677.5[M+H]+	1.23

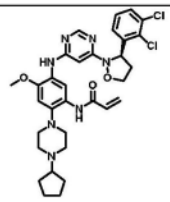
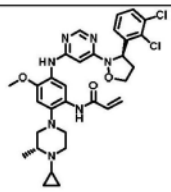
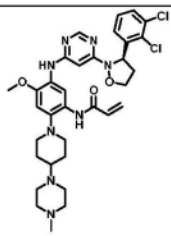
[0599]

557		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 8.6, 4.3 Hz, 4H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (dt, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 16.4, 3.3 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 19.7, 9.5, 4.5 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 2H), 3.15 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 2.92 – 2.73 (m, 3H), 2.36 (ddd, J = 12.8, 8.5, 4.1 Hz, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 3H), 1.83 (s, 2H)。; 648.5[M+H]$^+$	1.24
558		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.31 – 6.16 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.22 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.11 (ddd, J = 12.3, 8.3, 3.5 Hz, 2H)。; 582.4[M+H]$^+$	1.22
559		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 16.5, 9.4, 3.4 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 6H), 3.05 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.90 (qd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 2.12 (dtd, J = 12.8, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。; 582.4[M+H]$^+$	1.26

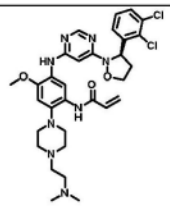
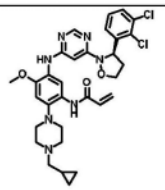
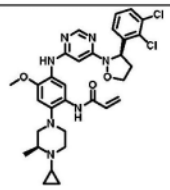
[0600]

560		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 30.3 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 – 6.18 (m, 2H), 5.85 – 5.68 (m, 2H), 4.20 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 – 3.27 (m, 7H), 3.17 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 2.95 (qt, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.15 (dp, J = 11.6, 3.9, 3.0 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 15.3 Hz, 2H)。; 651.5[M+H]$^+$	1.20
561		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.76 (s, 4H), 2.23 (dtd, J = 12.5, 8.2, 4.5 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.64 (ddd, J = 23.0, 13.6, 7.7 Hz, 4H)。; 654.4[M+H]	1.35
562		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.48 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.0, 4.1, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.39 – 6.22 (m, 1H), 5.95 (td, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20 – 3.18 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.99 – 1.95 (m, 4H)。; 667.4[M+H]	1.19

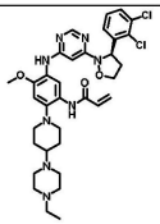
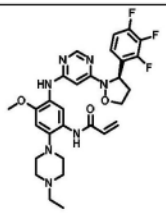
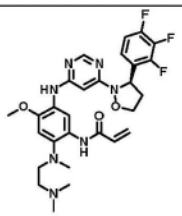
[0601]

563		N-(2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.83 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.40 – 6.21 (m，2H)，5.97 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.15 – 4.04 (m，2H)，3.82 (s，3H)，3.00 – 2.91 (m，4H)，2.70 (s，2H)，2.59 (p，*J* = 7.8 Hz，2H)，2.23 (dtd，*J* = 12.6，8.2，4.4 Hz，1H)，1.93 (s，2H)，1.79 – 1.70 (m，2H)，1.60 (d，*J* = 6.9 Hz，4H)，1.47 (q，*J* = 11.4，9.8 Hz，2H)。；638.4[M+H]	1.39
564		N-(2-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.63 – 7.57 (m，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.78 (d，*J* = 9.8 Hz，2H)，6.41 – 6.22 (m，2H)，5.97 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，4.15 – 4.04 (m，2H)，3.82 (s，3H)，3.13 (d，*J* = 11.8 Hz，1H)，2.96 (ddt，*J* = 12.1，7.9，4.1 Hz，1H)，2.90 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，2.83 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，2.63 – 2.55 (m，2H)，2.23 (dp，*J* = 12.1，4.1 Hz，1H)，1.56 (s，3H)，1.26 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)，0.66 (ddt，*J* = 28.0，10.2，5.5 Hz，2H)，0.49 (dq，*J* = 10.9，5.9 Hz，1H)，0.37 (dt，*J* = 10.5，5.4 Hz，1H)。624.4[M+H]	1.38
565		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.60 (d，*J* = 7.6 Hz，1H),7.37 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，2H)，6.36 (d，*J* = 16.8 Hz，1H),6.25 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.74 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，4.17 – 4.04 (m,2H)，3.85 (s，3H)，3.40 – 3.33 (m，2H)，3.29 – 3.16 (m，3H)，3.07 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，3.00 – 2.88 (m，3H)，2.80 – 2.70 (m，4H)，2.46 – 2.38 (m，4H)，2.26 – 2.16 (m，2H)，2.09 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)。；667.4 $[M+H]^+$	1.28

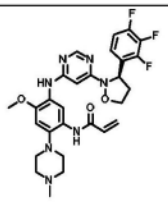
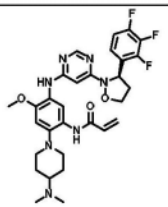
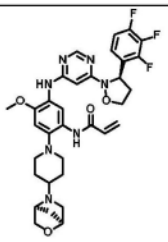
[0602]

566		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 5.3 Hz，1H)，7.61 – 7.57 (m，1H)，7.36(d，*J* = 3.3 Hz，1H)，7.21 – 7.19 (m，1H)，7.00 (s，1H)，6.80 (d，*J* = 5.0 Hz，1H)，6.74 (s，1H)，6.55 (s，1H),6.47 – 6.39 (m，1H)，6.35 – 6.26 (m，1H)，5.99 – 5.92 (m，1H)，5.78 – 5.71 (m，1H)，4.09 (q，*J* = 8.0 Hz,2H)，3.85 (s，3H)，3.36 (t，*J* = 6.1 Hz，3H)，3.21 – 3.16 (m，5H)，3.13 (s，2H)，3.04 (t，*J* = 6.4 Hz，4H)，2.75(s，6H)。641.51 $[M+H]^+$	1.26
567		N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.64 – 7.58 (m，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.84 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.41– 6.34 (m，1H)，6.32 – 6.22 (m，1H)，5.97 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.16 –4.04 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.04 – 2.89 (m，5H)，2.74 (s，3H)，2.54 (s，1H)，2.38 (s，1H)，2.32 – 2.16 (m,2H)，1.56 – 1.50 (m，1H)，0.64 – 0.53 (m，2H)，0.23 – 0.15 (m，2H)。；624.39 $[M+H]^+$	1.38
568		N-(2-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (dd，*J* =7.1，1.1 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.79 (s，1H)，6.77(s，1H)，6.41 – 6.34 (m，1H)，6.27 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.97 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* =10.0，1.6 Hz，1H)，4.15 – 4.05 (m，2H)，3.82 (s，3H)，3.17 – 3.09 (m，1H)，3.00 – 2.92 (m，1H)，2.90 – 2.87(m，1H)，2.82 (d，*J* = 11.1 Hz，1H)，2.70 (s，1H)，2.64 – 2.57 (m，2H)，2.30 – 2.19 (m，1H)，1.56 (s，2H),1.26 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)，0.74 – 0.59 (m，2H)，0.54 – 0.45 (m，1H)，0.44 – 0.35 (m，1H)。；624.4 $[M+H]^+$	1.38

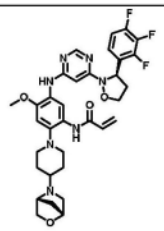
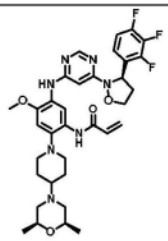
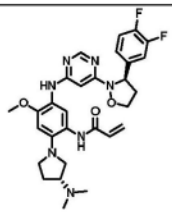
[0603]

569		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.40 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (dd，*J* =7.6，1.6 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.77 – 6.72 (m，2H),6.40 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6Hz，1H)，4.16 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.46 – 3.38 (m，1H)，3.35 – 3.28 (m，2H)，3.08 (d，*J* = 11.7 Hz,2H)，3.00 – 2.85 (m，5H)，2.74 (q，*J* = 12.4 Hz，5H)，2.40 (s，2H)，2.30 – 2.18 (m，2H)，2.09 (d，*J* = 12.1Hz，2H)，1.19 (t，*J* = 7.3 Hz，3H)。；681.4 $[M+H]^+$	1.28
570		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.72 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.70 (s，1H)，7.32 – 7.26 (m，1H)，6.93 (tdd，*J* = 9.2，6.8，2.0 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.64 (s，1H)，6.40 – 6.28 (m，2H)，5.83 (dd，*J* = 8.8，4.7 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 8.6，2.9 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.03 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.15 – 3.06 (m，4H)，3.07 – 2.93 (m，4H)，2.85 (dq，*J* = 8.7，5.5，4.6 Hz，3H)，2.28 (dtd，*J* = 12.6，8.1，4.6 Hz，1H)，1.28 (t，*J* = 7.3 Hz，3H)；584.3$[M+H]^+$	1.25
571		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.38 (s，1H)，8.78 (s，1H)，8.28 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.79 (s，1H)，7.29 (q，*J* = 6.1，5.2 Hz，1H)，6.97 – 6.90 (m，1H)，6.82 – 6.77 (m，1H)，6.75 (s，1H)，6.72 – 6.71 (m，1H)，6.41 (dd，*J* = 16.9，1.7 Hz，1H)，5.85 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.3，1.7 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 7.0，5.9，3.1 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.16 (t，*J* = 5.9 Hz，2H)，2.93 (t，*J* = 5.9 Hz，2H)，2.84 (ddd，*J* = 10.1，7.1，3.2 Hz，1H)，2.66 (s，3H)，2.61 (s，6H)，2.29 (dt，*J* = 12.5，4.0 Hz，1H)；572.4$[M+H]^+$	1.30

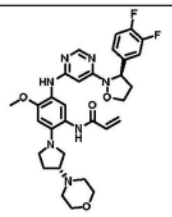
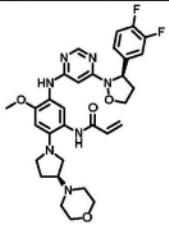
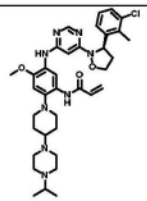
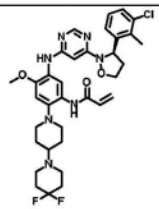
[0604]

572		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.75 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.71 (s，1H)，7.33 – 7.27 (m，1H)，6.96 – 6.90 (m，1H)，6.82 (s，1H)，6.66 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.7 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.8，9.9 Hz，1H)，5.84 (dd，*J* = 8.3，4.5 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 8.0，4.1 Hz，1H)，4.04 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.01 (q，*J* = 4.1 Hz，4H)，2.84 (dq，*J* = 8.4，4.2 Hz，5H)，2.49 (s，3H)，2.28 (dtd，*J* = 12.7，8.2，4.7 Hz，1H)；570.4[M+H]$^+$	1.27
573		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.75 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.30 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.50 (s，1H)，7.33 – 7.28 (m，1H)，6.93 (tdd，*J* = 9.2，6.9，2.1 Hz，1H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.40 – 6.34 (m，2H)，5.85 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 7.3，4.2 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.05 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.12 (d，*J* = 11.8 Hz，2H)，2.87 – 2.70 (m，4H)，2.60 (s，6H)，2.28 (dq，*J* = 8.7，4.7，4.0 Hz，1H)，2.17 – 2.10 (m，2H)，1.89 (qd，*J* = 10.8，9.6，5.9 Hz，2H)；598.5[M+H]$^+$	1.28
574		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.14 (s，1H)，9.31 (d，*J* = 35.5 Hz，1H)，8.33 (s，1H)，7.87 (d，*J* = 12.0 Hz，1H)，7.37 – 7.20 (m，2H)，6.94 (d，*J* = 10.8 Hz，1H)，6.62 (ddd，*J* = 21.3，17.0，10.2 Hz，1H)，6.28 – 6.15 (m，2H)，5.78 (s，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.6，5.6 Hz，1H)，4.73 – 4.68 (m，1H)，4.61 (d，*J* = 29.7 Hz，1H)，4.36 – 4.29 (m，1H)，4.21 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，4.10 – 4.01 (m，1H)，3.83 (d，*J* = 2.3 Hz，3H)，3.70 (dd，*J* = 9.3，5.0 Hz，1H)，3.53 – 3.41 (m，2H)，3.25 (d，*J* = 13.0 Hz，3H)，3.19 – 3.10 (m，1H)，2.90 (ddd，*J* = 26.1，15.2，7.3 Hz，3H)，2.37 – 2.28 (m，2H)，2.19 (d，*J* = 11.5 Hz，1H)，2.14 – 2.03 (m，3H)。；652.3[M+H]$^+$	1.28

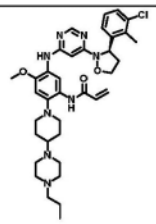
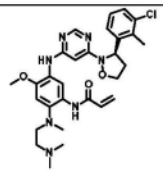
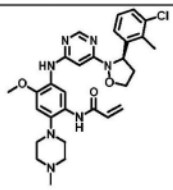
[0605]

575		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 9.23 (d, J = 32.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 20.3, 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 16.2, 8.1 Hz, 1H), 6.28 – 6.19 (m, 2H), 5.78 – 5.65 (m, 2H), 4.68 (d, J = 22.6 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37 – 3.13 (m, 4H), 2.94 – 2.68 (m, 4H), 2.31 (dt, J = 13.6, 5.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 11.4 Hz, 3H)。; 652.3[M+H]$^+$	1.26
576		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.22 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.72 – 5.68 (m, 1H), 4.33 (q, J = 3.7 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 4.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 3H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.69 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。; 668.3[M+H]$^+$	1.35
577		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 2H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 4.00 (td, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.01 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 5H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.32 (ddd, J = 19.2, 9.4, 5.4 Hz, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 2H) ; 566.4 [M+H]$^+$	1.20

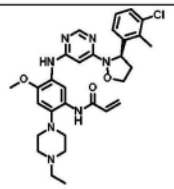
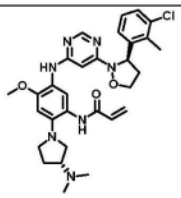
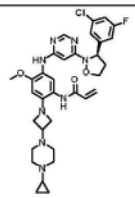
[0606]

578		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.02 (s，1H)，7.69 (s，1H)，7.25 – 7.17 (m，1H)，7.12 – 7.04 (m，2H)，6.55 – 6.42 (m，2H)，6.22 (td，J = 4.1，1.8 Hz，2H)，5.64 (dd，J = 10.3，1.4 Hz，1H)，5.38 (dd，J = 8.5，4.6 Hz，1H)，3.99 (td，J = 7.8，4.3 Hz，1H)，3.84 – 3.75 (m，1H)，3.72 (s，3H)，3.67 (t，J = 4.6 Hz，4H)，3.28 (dd，J = 9.4，6.5 Hz，1H)，3.21 – 3.12 (m，3H)，2.72 – 2.55 (m，5H)，2.55 (d，J = 8.4 Hz，9H)，2.23 – 2.07 (m，2H)，1.86 (dq，J = 12.2，8.5 Hz，1H) ； 608.4[M+H]$^+$	1.18
579		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.14 (s，1H)，7.69 (s，1H)，7.39 – 7.32 (m，1H)，7.27 – 7.19 (m，2H)，6.66 (s，1H)，6.53 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.40 – 6.30 (m，2H)，5.79 (dd，J = 10.2，1.5 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.95 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.75 (t，J = 4.6 Hz，4H)，3.39 – 3.24 (m，8H)，3.01 – 2.91 (m，1H)，2.84 – 2.73 (m，1H)，2.68 (s，1H)，2.66 – 2.49 (m，4H)，2.38 – 2.27 (m，1H)，2.27 – 2.18 (m，1H)，1.91 (dq，J = 17.6，8.8 Hz，1H) ； 608.4 [M+H]$^+$	1.17
580		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.40 (d，J = 7.7 Hz，2H)，7.34 (d，J = 7.9 Hz，2H)，7.20 (t，J = 7.9 Hz，2H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 16.8，10.2 Hz，2H)，6.34 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.69 (dd，J = 9.2，5.0 Hz，2H)，4.19 – 4.10 (m，2H)，3.79 (s，3H)，3.15 (s，4H)，3.09 (s，3H)，3.00 (s，2H)，2.43 (d，J = 8.1 Hz，9H)，1.84 (d，J = 12.1 Hz，3H)，1.68 (s，6H)，0.96 (d，J = 6.5 Hz，7H)。； 675.5[M+H]$^+$	1.25
581		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.17 – 8.12 (m，2H)，7.40 (dd，J = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，J = 8.0，1.3 Hz，1H)，7.20 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.66 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.21 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.75 – 5.67 (m，2H)，4.15 (td，J = 7.9，3.9 Hz，	1.36

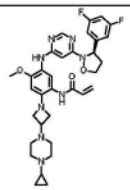
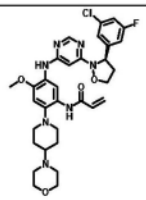
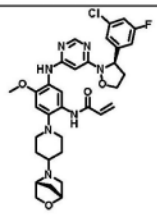
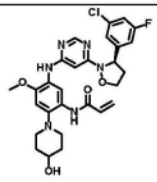
[0607]

			1H)，3.79 (s，3H)，3.32 (s，4H)，3.06 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.82 (tq，*J* = 8.1，4.1 Hz，1H)，2.66 (t，*J* = 5.7 Hz，5H)，2.42 (s，4H)，2.08 (ddt，*J* = 11.7，7.8，4.1 Hz，1H)，2.00 (s，1H)，1.95 (td，*J* = 13.2，12.4，6.2 Hz，5H)，1.77 (dd，*J* = 14.2，8.5 Hz，5H)。；668.5[M+H]$^+$	
582		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.16 – 8.12 (m，2H)，7.40 (dd，*J* = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.0，1.4 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.74 – 5.66 (m，2H)，4.14 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.04 (d，*J* = 10.7 Hz，3H)，2.83 (dtd，*J* = 11.9，8.0，3.8 Hz，2H)，2.66 (t，*J* = 11.6 Hz，3H)，2.54 (s，2H)，2.42 (s，4H)，2.37 (d，*J* = 7.9 Hz，4H)，2.24 – 2.17 (m，3H)，2.13 – 2.01 (m，2H)，1.84 (d，*J* = 13.9 Hz，3H)，1.78 (s，3H)，1.71 (t，*J* = 11.8 Hz，3H)，1.42 (h，*J* = 7.3 Hz，3H)，0.85 (t，*J* = 7.4 Hz，4H)。；675.6[M+H]$^+$	1.26
583		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.06 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.16 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 (dd，*J* = 7.9，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.0，1.4 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.99 (s，1H)，6.43 – 6.33 (m，2H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.2 Hz，1H)，5.74 – 5.67 (m，2H)，4.15 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，2.84 (dt，*J* = 12.9，4.8 Hz，4H)，2.71 (s，3H)，2.43 (s，4H)，2.32 (t，*J* = 5.8 Hz，2H)，2.20 (s，7H)，2.08 (tdd，*J* = 11.5，8.3，4.1 Hz，2H)，1.86 (s，4H)。；566.4[M+H]$^+$	1.31
584		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.15 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.40 (dd，*J* = 7.7，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.0，1.4 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.59 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.20 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.71 (td，*J* = 9.0，8.3，3.5 Hz，2H)，4.15 (td，*J* =	1.25

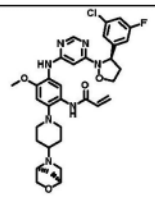
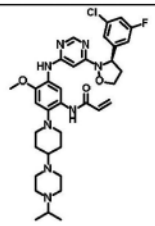
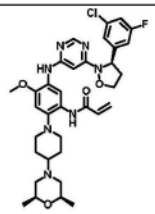
[0608]

			7.9，3.9 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，2.90 – 2.76 (m，6H)，2.42 (s，4H)，2.25 (s，3H)，2.14 – 2.00 (m，2H)，1.82 (s，4H)。；564.4[M+H]$^+$	
585		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.98 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.15 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.40 (dd，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.34 (dd，J = 8.0，1.4 Hz，1H)，7.20 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.59 (dd，J = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.71 (td，J = 8.6，7.5，3.4 Hz，2H)，4.15 (td，J = 7.8，3.8 Hz，1H)，3.81 (s，4H)，2.91 – 2.77 (m，6H)，2.41 (d，J = 13.2 Hz，6H)，2.07 (dtd，J = 19.3，7.4，6.6，4.5 Hz，2H)，1.87 (s，4H)，1.03 (t，J = 7.2 Hz，4H)。；578.4[M+H]$^+$	1.26
586		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.37 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.11 (d，J = 0.9 Hz，1H)，7.39 (dd，J = 7.8，1.3 Hz，1H)，7.34 (dd，J = 7.9，1.3 Hz，2H)，7.19 (t，J = 7.8 Hz，2H)，6.53 – 6.41 (m，2H)，6.18 (dd，J = 17.0，2.1 Hz，2H)，5.71 – 5.68 (m，1H)，4.13 (td，J = 7.9，3.8 Hz，2H)，3.79 (s，4H)，3.37 (td，J = 9.5，6.4 Hz，2H)，3.26 – 3.16 (m，4H)，2.81 (dtd，J = 12.0，8.0，3.8 Hz，2H)，2.42 (s，4H)，2.16 (s，7H)，2.07 (tdt，J = 10.8，7.0，3.4 Hz，4H)，1.71 (p，J = 10.6，10.0 Hz，2H)。；578.4[M+H]$^+$	1.22
587		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.31 (s，1H)，8.04 (s，1H)，7.13 – 7.05 (m，2H)，7.00 – 6.93 (m，1H)，6.75 – 6.66 (m，1H)，6.49 (s，1H)，6.42 – 6.36 (m，1H)，6.36 – 6.22 (m，2H)，5.81 – 5.71 (m，1H)，5.64 (dd，J = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.17 – 3.90 (m，4H)，3.85 (s，3H)，3.83 – 3.65 (m，3H)，3.29 – 3.19 (m，1H)，2.80 – 2.57 (m，5H)，2.55 – 2.23 (m，5H)，0.50 – 0.37 (m，4H)；649.40[M+H]$^+$	1.24

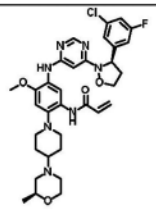
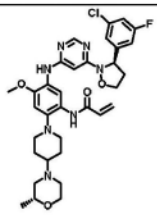
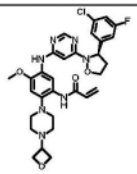
[0609]

588		N-(2-(3-(4-环丙基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 2H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 6.35 – 6.19 (m, 2H), 5.80 – 5.71 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.80 – 3.55 (m, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 2.85 – 2.57 (m, 5H), 2.49 – 2.27 (m, 5H), 0.52 – 0.35 (m, 4H); 633.48[M+H]$^+$	1.18
589		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.40 – 6.18 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 10.1, 1.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.12 – 3.02 (m, J = 10.2 Hz, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 3H), 2.67 – 2.56 (m, 4H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 2H); 638.42[M+H]$^+$	1.30
590		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.44 – 6.12 (m, 3H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 3H), 3.91 – 3.82 (m, 4H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 3H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.90 – 1.74 (m, 3H); 650.42[M+H]$^+$	1.30
591		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 – 6.22 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09 – 3.00	1.47

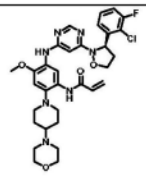
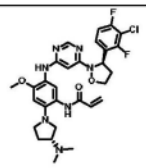
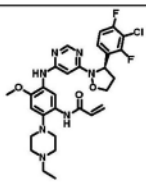
[0610]

			(m，2H)，2.82 – 2.71 (m，3H)，2.39 – 2.28 (m，1H)，2.12 – 2.02 (m，2H)，1.82 – 1.71 (m，2H)；569.32[M+H]$^+$	
592		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 (dt，*J* = 9.5，2.2 Hz，1H)，7.00 – 6.92 (m，2H)，6.76 (s，1H)，6.72 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.44 (t，*J* = 2.0 Hz，1H)，4.20 – 4.00 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.66 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，3.14 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，3.07 – 2.99 (m，2H)，2.84 – 2.71 (m，3H)，2.63 – 2.54 (m，1H)，2.51 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，2.40 – 2.27 (m，1H)，2.08 – 2.00 (m，1H)，1.99 – 1.88 (m，2H)，1.86 – 1.79 (m，1H)，1.75 – 1.70 (m，1H)，1.70 – 1.63 (m，2H)。；650.4 [M+H]$^+$	1.26
593		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 (dt，*J* = 9.4，2.1 Hz，1H)，7.00 – 6.88 (m，2H)，6.78 – 6.69 (m，2H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.20 – 4.11 (m，1H)，4.11 – 4.00 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.09 – 3.02 (m，2H)，2.82 – 2.55 (m，12H)，2.37 – 2.27 (m，2H)，2.14 – 2.06 (m，2H)，1.74 – 1.70 (m，1H)，1.69 – 1.60 (m，2H)，1.08 (d，*J* = 6.5 Hz，6H)。；679.4 [M+H]$^+$	1.23
594		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 (dt，*J* = 9.5，2.1 Hz，1H)，7.00 – 6.93 (m，2H)，6.73 (d，*J* = 14.5 Hz，2H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.20 – 4.11 (m，1H)，4.11 – 4.00 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.77 – 3.65 (m，2H)，3.10 – 3.03 (m，2H)，2.88 (d，*J* = 10.8 Hz，2H)，2.82 – 2.76 (m，	1.33

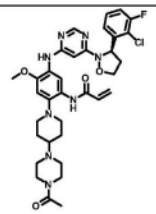
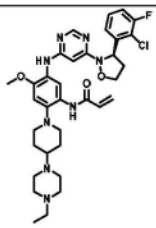
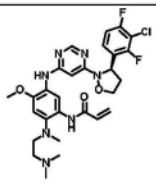
[0611]

			1H)，2.76 – 2.66 (m，2H)，2.40 – 2.25 (m，2H)，2.11 – 2.02 (m，2H)，1.90 (t，*J* = 10.6 Hz，2H)，1.83 – 1.72 (m，1H)，1.70 – 1.59 (m，2H)，1.21 (d，6H)。；666.4 $[M+H]^+$	
595		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 (dt，*J* = 9.6，2.1 Hz，1H)，7.01 – 6.88 (m，2H)，6.77 – 6.68 (m，2H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.20 – 4.11 (m，1H)，4.11 – 3.99 (m，1H)，3.97 – 3.88 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.76 – 3.69 (m，1H)，3.69 – 3.61 (m，1H)，3.07 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，2.87 (dd，*J* = 22.0，11.1 Hz，2H)，2.82 – 2.67 (m，3H)，2.38 – 2.26 (m，3H)，2.11 – 2.04 (m，2H)，2.02 – 1.92 (m，1H)，1.72 – 1.65 (m，2H)，1.65 – 1.62 (m，1H)，1.19 (d，3H)。；652.4 $[M+H]^+$	1.30
596		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 (dt，*J* = 9.4，2.1 Hz，1H)，7.01 – 6.93 (m，2H)，6.73 (d，*J* = 14.4 Hz，2H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.20 – 4.13 (m，1H)，4.13 – 4.00 (m，1H)，3.97 – 3.88 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.77 – 3.69 (m，1H)，3.69 – 3.61 (m，1H)，3.11 – 3.03 (m，2H)，2.94 – 2.81 (m，2H)，2.81 – 2.76 (m，1H)，2.76 – 2.66 (m，2H)，2.40 – 2.16 (m，3H)，2.11 – 2.02 (m，2H)，2.01 – 1.92 (m，1H)，1.73 – 1.59 (m，3H)，1.19 (d，3H)。；652.4 $[M+H]^+$	1.28
597		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.91 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 (dt，*J* = 9.5，2.0 Hz，1H)，7.02 – 6.93 (m，2H)，6.82 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.69 (dt，*J* = 21.2，6.3	1.25

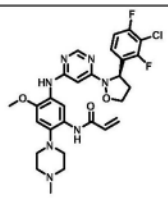
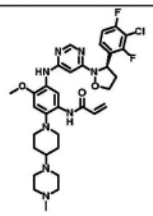
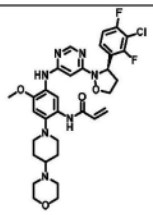
[0612]

			Hz，4H)，4.21 – 4.11 (m，1H)，4.11 – 4.00 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.61 (p，*J* = 6.4 Hz，1H)，3.01 – 2.89 (m，4H)，2.84 – 2.71 (m，1H)，2.64 – 2.42 (m，4H)，2.40 – 2.27 (m，1H)，1.76 – 1.68 (m，1H)。；610.4 $[M+H]^+$	
598		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s，1H)，9.06 (s，1H)，8.98 (s，1H)，8.21 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.37 (td，*J* = 7.9，2.4 Hz，2H)，6.86 (s，1H)，6.61 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.23 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.83 – 5.69 (m，2H)，4.18 (td，*J* = 7.8，3.8 Hz，1H)，4.08 – 4.01 (m，2H)，3.93 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.72 (t，*J* = 12.2 Hz，2H)，3.49 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，3.34 (d，*J* = 12.5 Hz，1H)，3.25 – 3.10 (m，4H)，2.93 (dtd，*J* = 12.1，8.0，3.9 Hz，1H)，2.75 (t，*J* = 11.8 Hz，2H)，2.13 (ddq，*J* = 12.9，8.2，4.9 Hz，3H)，1.91 (s，2H)。；638.5$[M+H]^+$	1.25
599		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.31 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.66 (s，1H)，7.48 (td，*J* = 8.5，6.2 Hz，1H)，7.31 (td，*J* = 8.8，1.7 Hz，1H)，6.65 (s，1H)，6.50 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.31 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.1 Hz，1H)，5.71 (td，*J* = 9.5，3.6 Hz，2H)，4.17 (td，*J* = 7.9，3.7 Hz，1H)，3.93 (d，*J* = 6.5 Hz，1H)，3.82 (s，4H)，3.37 (s，2H)，3.32 (d，*J* = 3.6 Hz，1H)，3.20 (q，*J* = 10.8，9.5 Hz，1H)，2.83 (d，*J* = 5.3 Hz，7H)，2.34 (d，*J* = 11.0 Hz，1H)，2.27 – 2.17 (m，1H)，2.15 – 2.06 (m，1H)。；600.4$[M+H]^+$	1.28
600		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.06 (s，1H)，8.81 (s，1H)，8.27 (s，1H)，8.19 (s，1H)，7.48 (td，*J* = 8.5，6.2 Hz，1H)，7.32 (td，*J* = 8.8，1.7 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.66 (dd，*J* = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.41 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.73 (ddd，*J* = 19.1，9.4，3.6 Hz，2H)，4.20 (td，*J* = 7.8，3.6 Hz，1H)，3.89 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.58 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，3.31 – 3.18 (m，	1.31

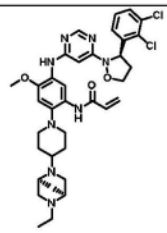
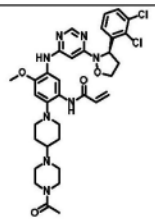
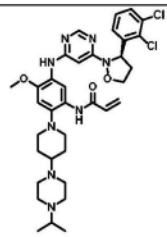
[0613]

			6H)，3.04 (t，J = 12.3 Hz，2H)，2.80 (tt，J = 8.0，4.0 Hz，1H)，2.28 – 2.16 (m，1H)，1.28 (t，J = 7.2 Hz，3H)。；600.4[M+H]$^+$	
601		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.04 (s，1H)，8.76 (s，1H)，8.16 (d，J = 13.4 Hz，2H)，7.43 – 7.30 (m，3H)，6.84 (s，1H)，6.61 (dd，J = 17.3，9.8 Hz，1H)，6.39 (s，1H)，6.23 (d，J = 17.0 Hz，1H)，5.84 – 5.68 (m，2H)，4.53 (d，J = 13.7 Hz，1H)，4.20 – 4.12 (m，1H)，4.06 (d，J = 13.5 Hz，1H)，3.90 (d，J = 8.4 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.52 (s，2H)，3.45 – 3.32 (m，2H)，3.17 (s，3H)，3.02 (s，1H)，2.91 (d，J = 10.7 Hz，2H)，2.73 (d，J = 12.1 Hz，2H)，2.08 (d，J = 7.1 Hz，6H)，1.91 (s，2H)。；679.4[M+H]$^+$	1.23
602		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.14 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.43 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.30 (td，J = 8.1，5.3 Hz，1H)，7.15 (td，J = 8.8，8.2，1.5 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.54 (dd，J = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.37 (ddd，J = 25.3，16.8，1.7 Hz，1H)，6.17 – 6.12 (m，1H)，5.89 – 5.75 (m，2H)，4.12 (td，J = 8.0，4.1 Hz，1H)，3.98 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，4H)，3.72 (hept，J = 6.3 Hz，2H)，3.22 (d，J = 7.4 Hz，2H)，3.18 – 3.10 (m，3H)，3.02 – 2.88 (m，6H)，2.86 – 2.76 (m，4H)，2.61 – 2.54 (m，1H)，2.19 (ddd，J = 16.2，8.1，4.3 Hz，1H)，2.04 (d，J = 12.3 Hz，2H)，1.84 – 1.74 (m，2H)，1.18 (tt，J = 7.4，1.3 Hz，1H)。；665.5[M+H]$^+$	1.19
603		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.93 (s，1H)，8.71 (d，J = 9.5 Hz，1H)，8.35 (s，1H)，7.50 (td，J = 8.5，6.2 Hz，1H)，7.32 (td，J = 8.8，1.7 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.46 (d，J = 25.1 Hz，1H)，6.23 (ddd，J = 17.1，5.5，2.1 Hz，1H)，6.09 (dd，J = 17.3，10.1 Hz，1H)，5.77 – 5.65 (m，2H)，4.19 (tt，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.93 – 3.78 (m，4H)，3.62 – 3.47 (m，3H)，3.16 (d，J = 5.3 Hz，1H)，3.06 (dd，J = 14.9，7.5 Hz，4H)，2.96 (s，1H)，2.81	1.36

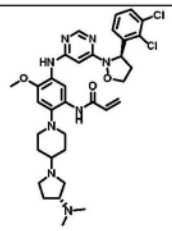
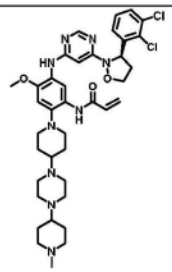
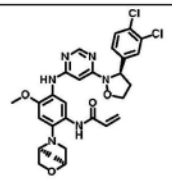
[0614]

			(dp，J = 12.6，3.9 Hz，1H)，2.68 – 2.60 (m，3H)，2.51 (p，J = 1.9 Hz，2H)，2.23 (ddd，J = 12.9，8.5，5.1 Hz，1H)。；588.3[M+H]$^+$	
604		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.43 (d，J = 31.7 Hz，1H)，8.18 (dd，J = 3.3，1.0 Hz，1H)，7.50 (td，J = 8.6，6.1 Hz，1H)，7.19 – 6.91 (m，2H)，6.53 (dd，J = 7.6，1.1 Hz，1H)，6.40 – 6.05 (m，2H)，5.84 – 5.70 (m，2H)，4.15 (td，J = 7.9，4.0 Hz，1H)，3.99 (td，J = 8.0，2.1 Hz，1H)，3.91 (d，J = 9.9 Hz，3H)，3.81 (t，J = 7.6 Hz，1H)，3.66 (t，J = 7.9 Hz，1H)，3.34 (s，3H)，3.17 (t，J = 4.9 Hz，1H)，2.86 (d，J = 8.4 Hz，2H)，2.75 (t，J = 7.6 Hz，1H)，2.26 (ddd，J = 12.8，8.5，4.8 Hz，1H)，1.38 (s，6H)。；586.3[M+H]$^+$	1.30
605		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-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)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.83 (d，J = 8.4 Hz，1H)，8.68 (d，J = 4.5 Hz，1H)，8.59 (d，J = 8.3 Hz，1H)，8.44 (d，J = 2.2 Hz，1H)，8.12 (t，J = 7.7 Hz，1H)，8.00 (dq，J = 8.1，5.6，3.8 Hz，3H)，7.95 – 7.82 (m，4H)，5.07 (p，J = 7.2 Hz，1H)，3.67 (s，4H)，3.48 (d，J = 7.3 Hz，2H)，3.20 (s，4H)，3.11 (dtd，J = 15.2，8.4，8.0，3.7 Hz，2H)，2.07 (dd，J = 13.4，2.8 Hz，1H)，2.01 (dd，J = 15.3，3.5 Hz，2H)，1.91 (qd，J = 13.2，10.6，5.1 Hz，5H)，1.79 (td，J = 13.1，12.7，5.4 Hz，2H)，1.69 (td，J = 13.6，4.3 Hz，2H)，1.48 (d，J = 7.0 Hz，4H)。；669.4[M+H]+	1.28
606		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.04 (s，1H)，8.21 (s，1H)，8.11 (s，1H)，7.47 (td，J = 8.5，6.2 Hz，1H)，7.32 (td，J = 8.8，1.7 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.62 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.33 (s，1H)，6.23 (dd，J = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.77 – 5.67 (m，2H)，4.21 (td，J = 7.9，3.7 Hz，1H)，3.91 (q，J = 8.2 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.68 – 3.34 (m，4H)，3.16 (d，J = 10.9 Hz，4H)，2.85 (s，4H)，2.74 (t，J = 11.7 Hz，3H)，2.30 – 2.19 (m，1H)，2.03 (s，2H)，1.88 (d，J = 20.1 Hz，2H)。；656.4[M+H]+	1.35

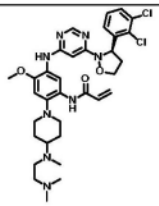
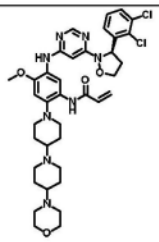
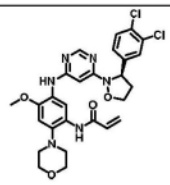
[0615]

607		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (dd，*J* = 8.1，1.6 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.76 (d，*J* = 3.0 Hz，2H)，6.40 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.4，10.5 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.9，4.4 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.14 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.31 (dd，*J* = 10.3，4.4 Hz，1H)，3.22 – 3.15 (m，1H)，3.01 (s，2H)，2.94 (dq，*J* = 8.1，4.0 Hz，1H)，2.79 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，2.50 (s，1H)，2.28 – 2.16 (m，2H)，2.05 (d，*J* = 9.7 Hz，3H)，1.90 (t，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.86 – 1.80 (m，1H)，1.76 – 1.66 (m，2H)，1.36 (s，2H)，1.32 – 1.23 (m，4H)。；693.4[M+H]	1.22
608		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.33 (s，1H)，8.85 (s，1H)，8.42 – 8.22 (m，2H)，7.62 – 7.54 (m，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.74 (d，*J* = 3.6 Hz，2H)，6.42 – 6.23 (m，2H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.16 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.66 (td，*J* = 6.7，4.0 Hz，2H)，3.09 (qd，*J* = 7.5，4.1 Hz，4H)，2.99 – 2.92 (m，1H)，2.12 (s，3H)，1.56 (dd，*J* = 12.2，7.1 Hz，8H)，1.45 (d，*J* = 6.6 Hz，4H)。；695.4[M+H]	1.31
609		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，2H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.17 – 4.04 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.31 (dd，*J* = 7.3，5.3 Hz，1H)，3.06 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.98 – 2.88 (m，2H)，2.74 (q，*J* = 12.5 Hz，8H)，2.33 (s，2H)，2.25 (s，2H)，2.09 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.84 (t，*J* = 6.9 Hz，1H)，1.67 (d，*J* = 12.3 Hz，6H)。；695.5[M+H]	1.28

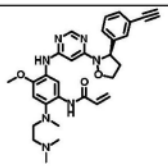
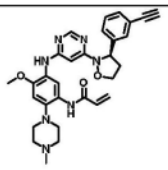
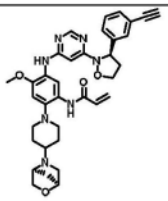
[0616]

610		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.37 – 8.32 (m，1H)，7.59 (t，*J* = 7.5 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.19 (td，*J* = 7.9，3.3 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.61 (d，*J* = 54.6 Hz，1H)，6.43 – 6.17 (m，2H)，5.96 (dt，*J* = 10.8，5.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.17 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.27 (d，*J* = 7.4 Hz，2H)，3.19 (q，*J* = 5.9 Hz，2H)，3.04 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.95 (dd，*J* = 8.5，4.5 Hz，1H)，2.79 – 2.70 (m，2H)，2.62 (s，6H)，2.37 (d，*J* = 8.1 Hz，4H)，2.08 (d，*J* = 13.2 Hz，2H)，1.94 – 1.83 (m，2H)，1.47 (d，*J* = 6.5 Hz，1H)。；681.4[M+H]	1.19
611		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.34 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，7.58 (t，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.41 – 7.32 (m，1H)，7.19 (td，*J* = 7.9，4.5 Hz，1H)，6.96 (dd，*J* = 17.1，11.1 Hz，2H)，6.75 (s，1H)，6.43 – 6.17 (m，2H)，5.95 (t，*J* = 9.9 Hz，1H)，5.74 (d，*J* = 9.4 Hz，1H)，5.35 (s，1H)，4.12 – 4.06 (m，1H)，3.95 – 3.89 (m，2H)，3.85 (d，*J* = 1.2 Hz，2H)，3.39 – 3.32 (m，4H)，3.30 (s，3H)，3.21 – 3.16 (m，4H)，3.05 (t，*J* = 12.1 Hz，4H)，2.79 (d，*J* = 6.7 Hz，2H)，2.73 (d，*J* = 17.7 Hz，4H)，2.56 (s，3H)，2.21 (d，*J* = 4.3 Hz，1H)，2.09 (d，*J* = 12.7 Hz，2H)，2.02 (d，*J* = 10.0 Hz，2H)，1.85 (t，*J* = 6.2 Hz，2H)。；750.5[M+H]	1.19
612		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.68 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.96 (s，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.32 – 7.28 (m，1H)，6.88 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.64 (s，1H)，6.39 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.8，10.0 Hz，1H)，5.76 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.18 – 4.10 (m，1H)，4.03 (dd，*J* = 14.8，7.9 Hz，2H)，3.86 (s，3H)，3.75 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.43 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，3.23 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.81 – 2.70 (m，1H)，2.61 (s，1H)，	1.46

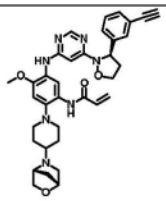
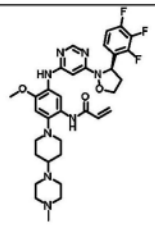
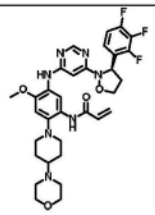
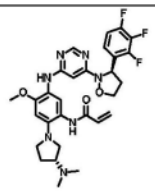
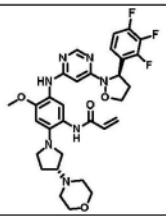
[0617]

			2.37 – 2.27 (m，1H)，2.08 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，1.99 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)。；583.2[M+H]	
613		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.40 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (d，*J* =7.9 Hz，1H)，7.37 (dd，*J* = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.75 (s，2H)，6.38 – 6.32(m，2H)，6.00 – 5.95 (m，1H)，5.76 (dd，*J* = 8.6，3.0 Hz，1H)，4.17 – 4.04 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.12 – 3.04(m，4H)，3.00 – 2.92 (m，3H)，2.72 (s，6H)，2.43 (s，3H)，2.27 – 2.17 (m，2H)，2.04 – 1.97 (m，3H)，1.83 –1.77 (m，2H)。；669.4 $[M+H]^+$	1.21
614		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.59 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.36 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.75 (s，2H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.8，10.0 Hz，1H)，5.96 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.73 (t，*J* = 4.6 Hz，4H)，3.10 (dd，*J* = 26.9，11.1 Hz，4H)，2.99 – 2.90 (m，1H)，2.72 (q，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.57 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，2.40 (s，1H)，2.25 – 2.19 (m，3H)，2.05 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，1.88 (d，*J* = 12.6 Hz，3H)，1.72 – 1.57 (m，4H)。；737.47 $[M+H]^+$	1.22
615		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.2 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.2，2.1 Hz，1H)，6.97 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.37 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.76 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.21 – 4.13 (m，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.91 – 3.87 (m，4H)，3.87 (s，3H)，2.94 – 2.84 (m，4H)，2.82 – 2.72 (m，1H)，2.38 – 2.28 (m，1H)。；571.2 $[M+H]^+$	1.62

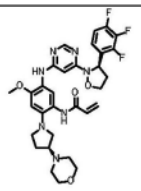
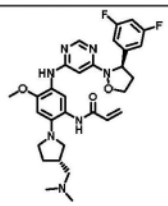
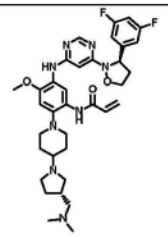
[0618]

616		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.59 (s，1H)，8.89 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.60 (s，1H)，7.46 (d，J = 7.4 Hz，2H)，7.38 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.29 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.76 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.56 (dd，J = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.41 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，5.69 (td，J = 10.1，3.2 Hz，2H)，4.15 (dd，J = 8.0，4.4 Hz，1H)，4.09 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.05 (s，1H)，3.03 (t，J = 5.9 Hz，2H)，2.78 (dq，J = 12.0，3.7 Hz，1H)，2.67 (s，3H)，2.63 (t，J = 6.0 Hz，2H)，2.43 (s，6H)，2.36 (dt，J = 12.2，4.0 Hz，1H)；542.4[M+H]+	1.20
617		N-(5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 – 8.66 (m，1H)，8.48 – 8.37 (m，1H)，8.35 – 8.26 (m，1H)，7.59 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.55 (s，1H)，7.45 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.37 (dt，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.32 – 7.27 (m，1H)，6.80 (d，J = 2.4 Hz，1H)，6.63 (d，J = 6.7 Hz，1H)，6.42 – 6.31 (m，1H)，6.27 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.14 (td，J = 8.0，4.3 Hz，1H)，4.04 (q，J = 8.2 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.05 (s，1H)，3.04 – 2.89 (m，4H)，2.84 (td，J = 6.2，2.2 Hz，1H)，2.76 (dq，J = 7.7，3.8，3.3 Hz，4H)，2.45 (d，J = 2.9 Hz，3H)，2.35 (dtd，J = 12.5，8.1，4.6 Hz，1H)；540.4[M+H]+	1.13
618		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.98 (s，1H)，9.24 (d，J = 30.9 Hz，1H)，8.31 (s，1H)，7.86 (d，J = 13.3 Hz，1H)，7.49 – 7.37 (m，4H)，6.90 (d，J = 6.6 Hz，1H)，6.60 (dt，J = 17.7，8.9 Hz，1H)，6.26 – 6.21 (m，1H)，6.08 (s，1H)，5.79 – 5.73 (m，1H)，5.51 (t，J = 7.3 Hz，1H)，4.72 – 4.62 (m，2H)，4.57 (s，1H)，4.44 (d，J = 9.2 Hz，1H)，4.31 (d，J = 4.3 Hz，2H)，4.24 (s，2H)，4.04 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.70 (d，J = 10.1 Hz，1H)，3.49 – 3.43 (m，1H)，3.20 (d，J = 22.6 Hz，3H)，2.93 (dd，J = 7.9，4.1 Hz，	1.11

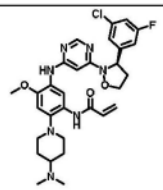
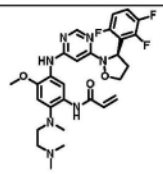
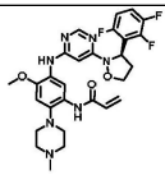
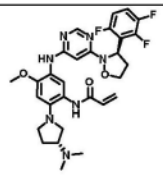
[0619]

			1H)，2.82 (s，2H)，2.38 – 2.26 (m，2H)，2.08 (d，J = 8.7 Hz，3H)。；622.3[M+H]$^+$	
619		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.88 (s，1H)，9.23 (d，J = 30.8 Hz，1H)，8.30 (s，1H)，7.88 (d，J = 12.9 Hz，1H)，7.48 – 7.36 (m，4H)，6.90 (d，J = 6.7 Hz，1H)，6.61 (td，J = 17.4，10.2 Hz，1H)，6.28 – 6.22 (m，1H)，6.10 (s，1H)，5.76 (t，J = 5.2 Hz，1H)，5.55 – 5.46 (m，1H)，4.73 – 4.62 (m，2H)，4.57 (s，1H)，4.30 (d，J = 4.3 Hz，2H)，4.24 (s，1H)，4.20 (d，J = 10.4 Hz，1H)，4.03 (d，J = 7.8 Hz，2H)，3.81 (d，J = 2.1 Hz，3H)，3.70 (d，J = 9.9 Hz，1H)，3.51 – 3.41 (m，2H)，3.29 – 3.13 (m，3H)，2.92 (d，J = 7.8 Hz，1H)，2.83 – 2.67 (m，2H)，2.30 (dd，J = 13.1，5.1 Hz，2H)，2.08 (d，J = 10.3 Hz，2H)。；622.3[M+H]$^+$	1.11
620		N-(4-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	653.5[M+H]+	1.18
621		N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	640.5[M+H]+	1.27
622		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	584.5 [M+H]$^+$	1.18
623		N-(4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (s，1H)，7.77 (s，1H)，7.33 (td，J = 8.2，2.0 Hz，1H)，7.09 (td，J = 9.3，1.8 Hz，1H)，6.68 (s，1H)，6.59 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.41 – 6.32 (m，2H)，5.81 – 5.72 (m，2H)，4.15 (td，J = 7.9，4.1	1.25

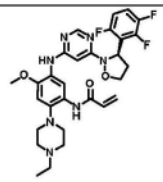
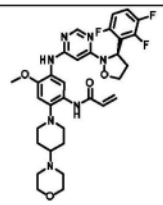
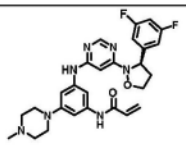
[0620]

		氨基)苯基)丙烯酰胺;	Hz，1H)，3.98 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.87 (s，3H)，3.81 (t，*J* = 4.4 Hz，4H)，3.41 (dd，*J* = 9.3，6.7 Hz，1H)，3.31 (ddd，*J* = 16.1，7.6，3.3 Hz，5H)，2.89 – 2.69 (m，5H)，2.67 (s，8H)，2.33 – 2.21 (m，2H)，2.01 (td，*J* = 16.9，8.4 Hz，1H)，1.43 – 1.35 (m，4H) ； 626.4 $[M+H]^+$	
624		N-(4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	626.4 $[M+H]^+$	1.22
625		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.33 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.13 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.37 (s，1H)，7.13 – 7.09 (m，3H)，6.53 – 6.43 (m，2H)，6.20 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 10.2，2.1 Hz，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 7.8，3.8 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.39 – 3.16 (m，5H)，3.00 (dd，*J* = 9.3，6.6 Hz，1H)，2.75 (dtd，*J* = 12.0，7.8，3.8 Hz，1H)，2.24 (dd，*J* = 7.7，5.2 Hz，2H)，2.14 (s，7H)，2.05 – 1.93 (m，1H)，1.56 (dq，*J* = 12.1，7.8 Hz，1H)。； 580.4$[M+H]^+$	1.14
626		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-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.96 (s，1H)，8.66 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.13 (td，*J* = 7.8，7.2，3.1 Hz，4H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.21 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.2，2.0 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.13 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.01 – 2.97 (m，2H)，2.81 – 2.61 (m，5H)，2.54 (d，*J* = 7.3 Hz，2H)，2.25 (ddd，*J* = 12.8，8.5，4.8 Hz，4H)，2.11 (d，*J* = 7.3 Hz，14H)，1.95 – 1.87 (m，2H)，1.68 (h，*J* = 8.7，7.8 Hz，2H)，1.36 (h，*J* = 6.9 Hz，1H)。； 663.5$[M+H]^+$	1.05

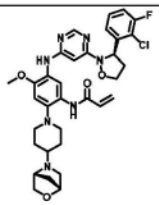
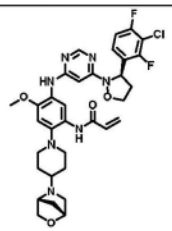
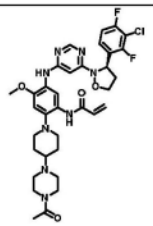
[0621]

627		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.35 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 1H)。; 596.4 $[M+H]^+$	1.27
628		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.09 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (qd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93 – 2.81 (m, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 6H)。; 572.4 $[M+H]^+$	1.19
629		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.06 (qd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.97 – 2.85 (m, 4H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.71 – 2.47 (m, 5H), 2.39 (s, 3H)。; 570.4 $[M+H]^+$	1.14
630		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.06 (qd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J*	1.11

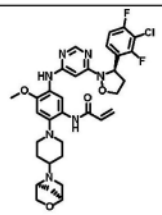
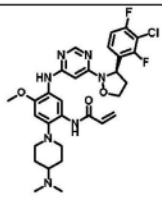
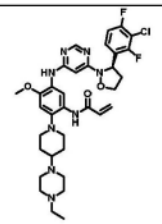
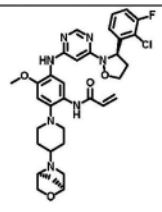
[0622]

		胺;	= 9.0，6.6 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.7 Hz，1H)，4.41 – 4.32 (m，1H)，4.03 – 3.92 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.24 – 3.17 (m，1H)，3.17 – 3.04 (m，3H)，2.92 – 2.81 (m，1H)，2.81 – 2.69 (m，1H)，2.63 – 2.49 (m，1H)，2.29 (s，6H)，2.24 – 2.11 (m，1H)，1.99 – 1.85 (m，1H)。；584.4 $[M+H]^+$	
631		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.06 (qd，*J* = 9.1，4.8 Hz，1H)，6.90 – 6.79 (m，3H)，6.64 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 9.0，6.6 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.42 – 4.33 (m，1H)，4.04 – 3.94 (m，1H)，3.81 (s，3H)，2.99 – 2.88 (m，4H)，2.80 – 2.72 (m，2H)，2.78 – 2.58 (m，4H)，2.62 – 2.56 (m，1H)，2.52 (q，*J* = 7.2 Hz，2H)，1.16 (t，*J* = 7.8，7.2 Hz，3H)。；584.3 $[M+H]^+$	1.14
632		N-(4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.85 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.12 – 7.00 (m，1H)，6.89 – 6.79 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.66 – 6.61 (m，1H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 9.0，6.6 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.1，1.5 Hz，1H)，4.41 – 4.32 (m，1H)，3.99 (q，*J* = 8.3 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.78 (t，*J* = 4.6 Hz，4H)，3.10 – 3.03 (m，2H)，2.80 – 2.68 (m，3H)，2.65 – 2.50 (m，5H)，2.35 – 2.24 (m，1H)，2.13 – 2.03 (m，2H)，1.72 – 1.64 (m，2H)。；640.4 $[M+H]^+$	1.15
633		N-(3-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.24 (s，1H)，7.39 (s，1H)，7.16 (s，1H)，7.07 (d，*J* = 7.1 Hz，2H)，6.95 (s，1H)，6.88 – 6.80 (m，1H)，6.56 (s，1H)，6.49 – 6.32 (m，2H)，5.79 (dd，*J* = 2.1，9.7 Hz，1H)，5.61 – 5.52 (m，1H)，4.20 – 4.12 (m，1H)，3.97 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.38 – 3.34 (m，4H)，2.98 – 2.91 (m，4H)，2.89 – 2.82 (m，1H)，2.60 (s，3H)，2.39 – 2.31 (m，1H) ；522.3$[M+H]^+$	1.19

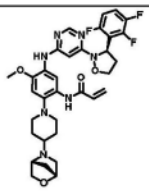
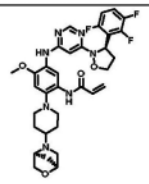
[0623]

634		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.86 – 5.66 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.88 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.73 (t, J = 10.9 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.66 (s, 4H)。; 650.4[M+H]$^+$	1.25
635		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.49 (td, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.17 (td, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 3H), 2.79 (dt, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.44 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 4H)。; 668.4[M+H]$^+$	1.32
636		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 2H), 7.46 (td, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.48 – 6.27 (m, 2H), 5.89 – 5.82 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.16 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 4H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。; 697.4[M+H]$^+$	1.31

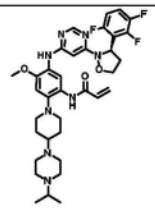
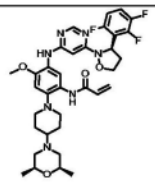
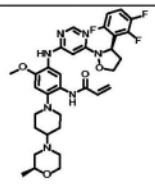
[0624]

637		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.49 (td, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 3H), 2.79 (dt, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.74 – 1.56 (m, 4H)。; 668.5[M+H]$^+$	1.33
638		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 – 8.06 (m, 2H), 7.49 (td, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.28 – 6.15 (m, 1H), 5.72 (ddd, J = 8.7, 5.8, 3.3 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 4H), 3.15 – 3.00 (m, 3H), 2.79 (qd, J = 7.5, 3.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.34 – 2.16 (m, 7H), 1.89 – 1.60 (m, 4H)。; 614.4[M+H]$^+$	1.31
639		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (ddd, J = 19.1, 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.22 – 6.03 (m, 2H), 5.81 – 5.66 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.04 (d, J = 24.7 Hz, 5H), 2.62 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 4H), 2.43 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 3H), 1.97 – 1.65 (m, 6H), 1.13 – 1.01 (m, 6H)。; 683.4[M+H]$^+$	1.25
640		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.60 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.24 (ddd, J = 17.0, 11.6, 1.9 Hz, 1H), 5.84 – 5.70 (m, 2H), 4.15 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s,	1.23

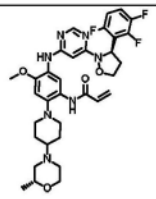
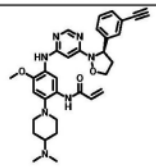
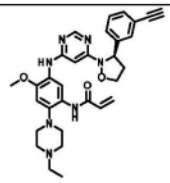
[0625]

		酰胺;	3H)，3.72 – 3.64 (m，2H)，3.59 (d，*J* = 6.6 Hz，5H)，2.89 (dtd，*J* = 12.4，8.3，4.3 Hz，2H)，2.73 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，2.32 – 1.94 (m，7H)，1.06 (t，*J* = 7.0 Hz，2H)。；650.4[M+H]$^+$	
641		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.84 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.12 – 6.99 (m，1H)，6.87 – 6.78 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.66 – 6.61 (m，1H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 9.1，6.5 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.1，1.5 Hz，1H)，4.44 (t，*J* = 2.0 Hz，1H)，4.36 (td，*J* = 8.1，2.5 Hz，1H)，4.11 (dd，*J* = 12.7，7.5 Hz，1H)，4.07 – 3.94 (m，1H)，3.83 (s，3H)，3.79 – 3.74 (m，1H)，3.66 (dd，*J* = 8.0，1.6 Hz，1H)，3.13 (dd，*J* = 10.0，1.8 Hz，1H)，3.06 – 2.98 (m，2H)，2.83 – 2.69 (m，3H)，2.63 – 2.51 (m，2H)，2.51 – 2.46 (m，1H)，2.04 – 2.00 (m，1H)，1.99 – 1.86 (m，2H)，1.86 – 1.79 (m，1H)，1.72 – 1.59 (m，2H)。；652.5 [M+H]$^+$	1.18
642		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.84 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.12 – 6.99 (m，1H)，6.91 – 6.78 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.63 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 9.1，6.5 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.1，1.5 Hz，1H)，4.44 (t，*J* = 2.0 Hz，1H)，4.36 (td，*J* = 8.1，2.5 Hz，1H)，4.10 (dd，*J* = 13.3，7.5 Hz，1H)，4.04 – 3.93 (m，1H)，3.83 (s，3H)，3.79 – 3.74 (m，1H)，3.66 (dd，*J* = 8.0，1.7 Hz，1H)，3.13 (dd，*J* = 9.9，1.8 Hz，1H)，3.07 – 2.97 (m，2H)，2.82 – 2.69 (m，3H)，2.63 – 2.54 (m，2H)，2.50 (dd，*J* = 9.9，1.5 Hz，1H)，2.08 – 2.00 (m，1H)，1.98 – 1.89 (m，2H)，1.84 – 1.80 (m，1H)，1.72 – 1.60 (m，2H)。；652.5 [M+H]$^+$	1.19

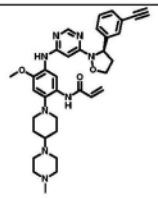
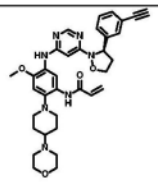
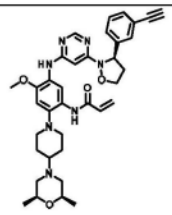
[0626]

643		N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.82 – 2.49 (m, 13H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 14.4, 10.7 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。; 681.5 $[M+H]^+$	1.16
644		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.82 – 2.64 (m, 3H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.90 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。; 668.5 $[M+H]^+$	1.25
645		N-(4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 – 3.60 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.97 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz,	1.21

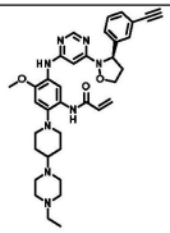
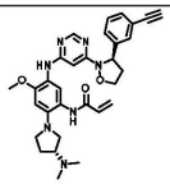
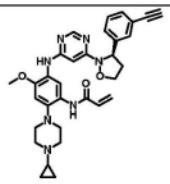
[0627]

			3H)。; 654.5 $[M+H]^+$	
646		N-(4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 – 3.62 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.91 (d, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.97 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。; 654.5 $[M+H]^+$	1.22
647		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 3H), 2.74 (tt, *J* = 12.3, 7.1 Hz, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.64 (td, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 2H); 568.4$[M+H]^+$	1.18
648		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 5.0 Hz,	1.17

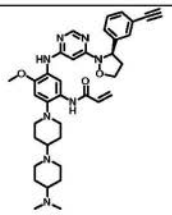
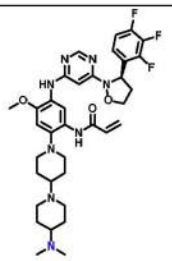
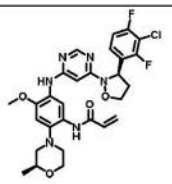
[0628]

			4H)，2.79 – 2.73 (m，1H)，2.74 – 2.54 (m，4H)，2.52 (q，*J* = 7.2 Hz，2H)，2.35 (dtd，*J* = 12.4，8.1，4.5 Hz，1H)，1.15 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)；554.4[M+H]$^+$	
649		N-(5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.61 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.46 (dt，*J* = 7.8，1.6 Hz，1H)，7.37 (dt，*J* = 7.8，1.5 Hz，1H)，7.31 – 7.27 (m，1H)，7.02 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.38 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.75 – 5.71 (m，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，4.3 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.05 (d，*J* = 6.6 Hz，3H)，2.83 – 2.59 (m，7H)，2.51 (s，4H)，2.36 (d，*J* = 4.3 Hz，1H)，2.32 (d，*J* = 2.5 Hz，3H)，2.30 (d，*J* = 6.5 Hz，1H)，2.08 (d，*J* = 12.2 Hz，2H)，1.66 (tt，*J* = 12.1，7.2 Hz，2H)；623.5[M+H]$^+$	1.10
650		N-(5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.60 (d，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.46 (dt，*J* = 7.8，1.7 Hz，1H)，7.37 (dt，*J* = 7.7，1.5 Hz，1H)，7.29 (t，*J* = 7.7 Hz，1H)，6.98 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.3 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.77 (t，*J* = 4.6 Hz，4H)，3.13 – 2.99 (m，3H)，2.81 – 2.67 (m，3H)，2.66 – 2.57 (m，4H)，2.41 – 2.25 (m，2H)，2.07 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.65 (qd，*J* = 12.0，3.9 Hz，2H)；610.5[M+H]$^+$	1.19
651		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H)，7.94 (s，1H)，7.46 (s，1H)，7.39 – 7.36 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.60 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.40 (dd，*J* = 16.9，1.3 Hz，1H)，5.96 (s，1H)，5.86 – 5.80 (m，1H)，5.52 – 5.45 (m，1H)，4.43 (td，*J* = 7.6，4.3 Hz，1H)，4.18 (dd，*J* = 15.0，8.2 Hz，1H)，4.00 (s，2H)，3.84 (s，3H)，3.58 (t，*J* = 5.8 Hz，3H)，3.33	1.19

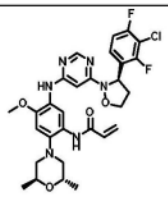
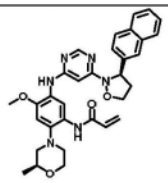
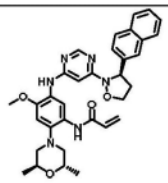
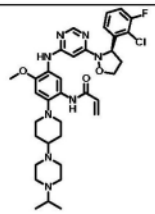
[0629]

			(dt，J = 3.2，1.6 Hz，5H)，3.08 – 2.98 (m，1H)，2.90 – 2.75 (m，4H)，2.45 (dt，J = 13.0，7.2 Hz，1H)，2.29 (d，J = 11.2 Hz，2H)，2.12 – 2.03 (m，2H)，1.30 (d，J = 6.3 Hz，6H) ； 638.5 $[M+H]^+$	
652		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.97 (s，1H)，7.46 (s，1H)，7.42 – 7.33 (m，3H)，6.93 (s，1H)，6.59 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.39 (dd，J = 17.0，1.1 Hz，1H)，5.82 (d，J = 11.1 Hz，1H)，5.50 (d，J = 4.5 Hz，1H)，4.41 (s，1H)，4.17 (s，1H)，3.84 (s，2H)，3.56 (s，1H)，3.35 – 3.30 (m，5H)，3.24 (dd，J = 14.6，7.4 Hz，3H)，2.87 (q，J = 11.1 Hz，2H)，2.44 (s，1H)，2.17 (d，J = 11.2 Hz，2H)，2.01 (s，2H)，1.37 (t，J = 7.2 Hz，3H) ； 637.5 $[M+H]^+$	1.11
653		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 (s，1H)，7.84 (s，1H)，7.55 (s，1H)，7.45 (d，J = 7.3 Hz，1H)，7.37 – 7.33 (m，2H)，6.75 (s，1H)，6.55 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.41 – 6.34 (m，2H)，5.81 (dd，J = 10.2，1.2 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，4.8 Hz，1H)，4.15 (td，J = 7.8，4.3 Hz，1H)，4.00 – 3.91 (m，2H)，3.89 (s，3H)，3.56 – 3.39 (m，4H)，3.33 (dd，J = 3.2，1.6 Hz，3H)，3.23 (dd，J = 16.7，8.0 Hz，1H)，2.94 (s，6H)，2.80 (tdd，J = 13.8，9.0，5.1 Hz，1H)，2.47 (dtd，J = 11.6，7.7，3.7 Hz，1H)，2.38 – 2.28 (m，1H)，2.21 (dt，J = 14.7，8.0 Hz，1H) ； 554.4 $[M+H]^+$	1.11
654		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.09 (s，1H)，9.27 (s，1H)，8.31 (s，1H)，8.01 (s，1H)，7.46 (s，1H)，7.40 (d，J = 1.3 Hz，3H)，6.84 (d，J = 5.9 Hz，2H)，6.25 (dd，J = 16.9，2.0 Hz，1H)，6.08 (s，1H)，5.78 – 5.74 (m，1H)，5.52 (dd，J = 8.5，5.5 Hz，1H)，4.31 (d，J = 4.3 Hz，1H)，4.26 (s，1H)，4.05 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.56 (t，J = 16.1 Hz，4H)，3.25 (t，J = 7.9 Hz，4H)，2.92 (td，J = 7.8，4.2 Hz，2H)，2.36 – 2.27 (m，1H)，1.28 – 1.19 (m，2H)，0.83 (d，J = 7.0 Hz，2H)。； 566.3$[M+H]^+$	1.19

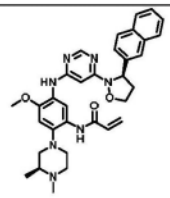
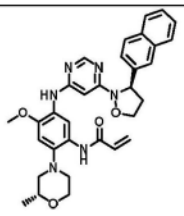
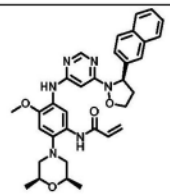
[0630]

655		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(3-乙炔基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.25 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.85 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.35 – 2.27 (m, 5H), 2.22 – 2.08 (m, 4H)。; 651.4[M+H]$^+$	1.04
656		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(2,3,4-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 2.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.35 – 2.28 (m, 5H), 2.17 (s, 2H), 2.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H)。; 681.3[M+H]$^+$	1.12
657		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.45 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.17 (m, 2H), 5.71 (ddd, J = 14.9, 9.4, 3.6 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 6H), 2.96 – 2.74 (m, 4H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。; 587.3[M+H]+	1.68

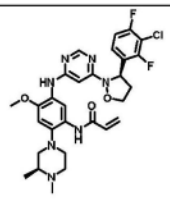
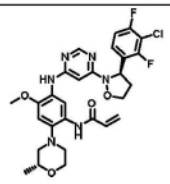
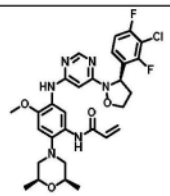
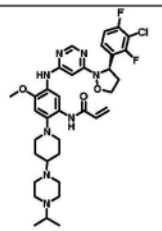
[0631]

658		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.06 (s，1H)，8.24 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.45 (td，*J* = 8.5，6.1 Hz，1H)，7.32 (td，*J* = 8.8，1.6 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.51 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.31 – 6.13 (m，2H)，5.72 (ddd，*J* = 20.1，9.4，3.7 Hz，2H)，4.25 (td，*J* = 7.8，3.8 Hz，1H)，4.06 (tt，*J* = 9.7，4.7 Hz，2H)，3.96 (dp，*J* = 8.1，4.4，3.9 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，2.85 (dt，*J* = 11.5，5.6 Hz，4H)，2.64 (dd，*J* = 11.4，5.7 Hz，2H)，2.34 – 2.18 (m，1H)，1.26 (d，*J* = 6.4 Hz，6H)。；　601.4[M+H]+	1.72
659		N-(4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.12 (s，1H)，8.25 (d，*J* = 3.7 Hz，1H)，8.02 (s，1H)，7.97 – 7.85 (m，4H)，7.52 (td，*J* = 6.3，5.7，3.4 Hz，3H)，6.87 (s，1H)，6.64 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.28 – 6.13 (m，2H)，5.71 (ddd，*J* = 27.0，9.4，3.7 Hz，2H)，4.32 (td，*J* = 7.6，4.0 Hz，1H)，4.04 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.85 (td，*J* = 8.9，8.1，3.2 Hz，2H)，3.79 (s，4H)，3.00 – 2.72 (m，4H)，2.60 – 2.51 (m，2H)，2.39 (dq，*J* = 8.6，5.1，3.8 Hz，1H)，1.12 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)。；567.4[M+H]+	1.56
660		N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.06 (s，1H)，8.25 (s，1H)，7.91 (dd，*J* = 15.3，7.8 Hz，5H)，7.52 (ddt，*J* = 10.7，6.9，3.4 Hz，3H)，6.85 (d，*J* = 2.6 Hz，1H)，6.51 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.30 – 6.13 (m，2H)，5.71 (ddd，*J* = 29.8，9.4，3.8 Hz，2H)，4.37 – 4.25 (m，1H)，4.12 – 3.95 (m，4H)，3.79 (d，*J* = 2.8 Hz，3H)，2.94 (d，*J* = 9.5 Hz，1H)，2.84 (dd，*J* = 11.6，3.1 Hz，2H)，2.64 (dd，*J* = 11.4，5.6 Hz，2H)，2.39 (dt，*J* = 13.0，3.7 Hz，1H)，1.27 (d，*J* = 6.4 Hz，6H)。；581.5[M+H]+	1.59
661		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.43 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.30 (td，*J* = 8.1，5.3 Hz，1H)，7.20 – 7.10 (m，1H)，6.84 – 6.70 (m，1H)，6.54 (dd，*J* = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.43 – 6.34 (m，2H)，5.91 – 5.82 (m，2H)，5.60	1.20

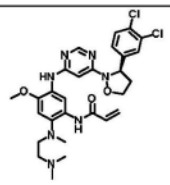
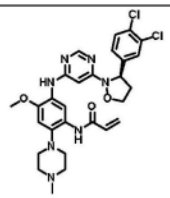
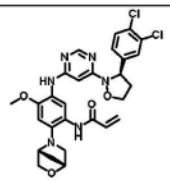
[0632]

		酰胺;	(ddd，J = 8.0，5.6，2.6 Hz，1H)，4.12 (td，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，3.85 (d，J = 12.7 Hz，6H)，3.68 (s，2H)，3.37 (dq，J = 6.4，3.5 Hz，2H)，3.17 – 3.11 (m，4H)，2.99 – 2.93 (m，4H)，2.57 (dt，J = 11.1，7.3 Hz，3H)，2.07 – 2.00 (m，2H)，1.99 – 1.90 (m，2H)，1.26 (d，J = 6.5 Hz，6H)。；679.5[M+H]$^+$	
662		N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.02 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.95 – 7.85 (m，4H)，7.57 (dd，J = 8.6，1.7 Hz，1H)，7.54 – 7.45 (m，2H)，6.86 (s，1H)，6.61 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.43 (s，1H)，6.23 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (ddd，J = 15.8，9.3，3.6 Hz，2H)，4.20 (td，J = 7.8，3.7 Hz，1H)，3.86 (d，J = 24.8 Hz，4H)，3.17 (s，4H)，3.04 (s，4H)，2.84 (dtd，J = 11.9，7.9，3.6 Hz，2H)，2.41 – 2.29 (m，1H)，1.91 (s，2H)，1.21 (d，J = 20.2 Hz，3H)。；580.5[M+H]$^+$	1.23
663		N-(4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.07 (s，1H)，8.61 (s，1H)，8.19 (d，J = 11.6 Hz，2H)，7.96 – 7.85 (m，4H)，7.57 (dd，J = 8.6，1.7 Hz，1H)，7.49 (ddt，J = 9.6，7.1，3.5 Hz，2H)，6.86 (s，1H)，6.62 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.41 (s，1H)，6.21 (dd，J = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.71 (td，J = 8.9，8.1，3.4 Hz，2H)，4.19 (td，J = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.98 – 3.72 (m，7H)，2.94 – 2.74 (m，4H)，2.34 (dtd，J = 12.9，8.2，5.0 Hz，1H)，1.91 (s，1H)，1.11 (d，J = 6.3 Hz，3H)。；567.4[M+H]$^+$	1.54
664		N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(萘-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.06 (s，1H)，8.61 (s，1H)，8.27 – 8.10 (m，2H)，7.97 – 7.85 (m，4H)，7.57 (dd，J = 8.6，1.7 Hz，1H)，7.54 – 7.44 (m，2H)，6.86 (s，1H)，6.61 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.40 (s，1H)，6.21 (dd，J = 16.9，2.0 Hz，1H)，5.80 – 5.63 (m，2H)，4.19 (td，J = 7.8，3.8 Hz，1H)，3.90 – 3.80 (m，5H)，2.94 – 2.77 (m，3H)，2.48 – 2.27 (m，3H)，1.86 (s，1H)，1.10 (d，J = 6.2 Hz，6H)。；581.4[M+H]$^+$	1.60

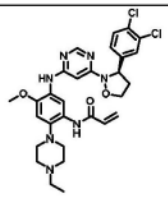
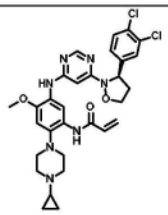
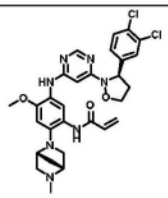
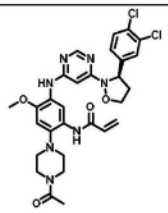
[0633]

665		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.24 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.79 – 5.66 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.38 (q, J = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 3.02 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.83 (q, J = 9.8, 9.4 Hz, 2H), 2.23 (dq, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。; 600.4[M+H]$^+$	1.35
666		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.17 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 7.48 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.19 (td, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 8H), 2.92 – 2.76 (m, 4H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。; 587.4[M+H]$^+$	1.70
667		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.49 (td, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 6.8, 5.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.79 (qd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 10.7, 4.8 Hz, 2H), 2.20 (tt, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。; 601.4[M+H]$^+$	1.77
668		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,4-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.49 (td, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 10.6, 8.7, 6.1 Hz, 2H), 4.17	1.23

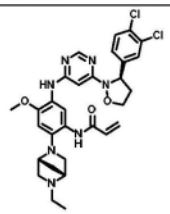
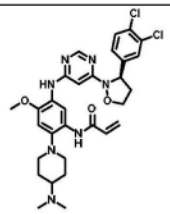
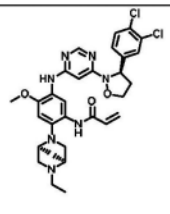
[0634]

			(q，*J* = 7.1，6.4 Hz，1H)，3.86 (q，*J* = 8.0 Hz，2H)，3.80 (s，3H)，3.42 – 3.35 (m，2H)，3.14 (d，*J* = 25.2 Hz，5H)，2.86 – 2.64 (m，11H)，2.22 (dt，*J* = 9.3，6.7 Hz，2H)，1.75 (s，5H)。；697.5[M+H]$^+$	
669		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 12.67 – 12.39 (m，1H)，9.46 (s，1H)，8.89 (d，*J* = 12.7 Hz，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.59 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.41 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，5.71 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.6，4.6 Hz，1H)，4.17 (dd，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.10 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.36 – 3.23 (m，2H)，3.12 (s，2H)，2.79 (dt，*J* = 8.2，3.9 Hz，4H)，2.74 (s，3H)，2.33 (dtd，*J* = 12.6，8.2，4.6 Hz，4H)。；586.3 [M+H]$^+$	1.35
670		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.57 (d，*J* = 2.1 Hz，1H),7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.3，2.1 Hz，1H)，7.04 – 6.98 (m，1H)，6.81 (s，1H)，6.69 (s，1H),6.43 – 6.32 (m，2H)，5.76 (dd，*J* = 9.6，1.9 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.22 – 4.13 (m，2H),4.04 (q，*J* = 8.0 Hz，2H)，3.87 (s，3H)，3.70 – 3.60 (m，4H)，3.13 – 3.02 (m，5H)，2.33 (dt，*J* = 8.5，4.5 Hz,2H)。；584.3 [M+H]$^+$	1.31
671		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.64 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.96 (s，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H),7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.3，2.1 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.71 (d，*J* = 13.5 Hz，2H)，6.38 (d，*J*= 16.8 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.79 – 5.74 (m，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.67 –4.62 (m，1H)，4.21 – 4.13 (m，1H)，4.08 – 4.02 (m，2H)，3.88 – 3.85 (m，4H)，3.75 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.45(d，*J* = 10.2 Hz，1H)，3.20 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.77 (ddt，*J* = 12.1，8.1，4.0 Hz，1H)，2.33 (ddt，*J* = 11.8,7.9，4.0 Hz，1H)，2.09 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，2.00 (d，*J* = 9.9 Hz，	1.44

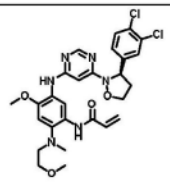
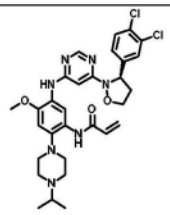
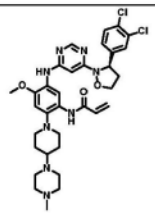
[0635]

			1H)。; 583.3 $[M+H]^+$	
672		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.32 – 6.21 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.68 – 5.61 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 3H), 2.85 – 2.67 (m, 4H), 2.42 – 2.25 (m, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H)。; 598.3 $[M+H]^+$	1.32
673		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.40 – 6.33 (m, 1H), 6.32 –6.24 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.67 – 5.63 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.81(s, 3H), 2.93 – 2.86 (m, 4H), 2.84 – 2.73 (m, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 0.52 (d, *J* =6.5 Hz, 2H), 0.47 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H)。; 610.4 $[M+H]^+$	1.47
674		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H),6.21 – 6.13 (m, 1H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 5.66 – 5.60 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 4.05 – 3.97 (m, 2H),3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.38 – 2.27(m, 1H), 2.13 (s, 1H)。; 596.3 $[M+H]^+$	1.25
675		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.38 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* =	1.51

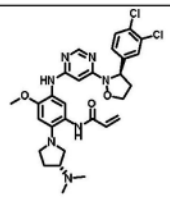
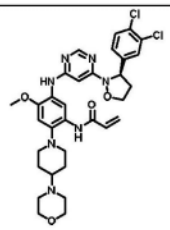
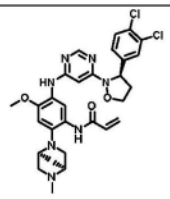
[0636]

			16.9，10.1 Hz，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.17 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.65 (s，2H)，2.88 (d，*J* = 5.3 Hz，4H)，2.78 (ddt，*J* = 12.1，8.0，4.0 Hz，1H)，2.34 (ddd，*J* = 12.4，8.3，4.6 Hz，1H)，2.17 (s，3H)，1.25 (s，2H)。；612.3[M+H]	
676		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.59 (s，1H)，8.33 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.58 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.3，2.2 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.40 (s，1H)，6.25 – 6.18 (m，1H)，5.75 – 5.70 (m，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.4，5.2 Hz，1H)，4.19 – 4.12 (m，1H)，4.05 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.37 – 3.23 (m，2H)，3.08 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，2.94 (s，2H)，2.82 – 2.69 (m，4H)，2.33 – 2.26 (m，2H)，2.03 (s，3H)，1.82 (dt，*J* = 23.4，7.2 Hz，1H)。；610.3[M+H]	1.27
677		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.73 (d，*J* = 13.2 Hz，2H)，6.41 – 6.33 (m，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，9.7 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.34 – 3.27 (m，1H)，3.10 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，2.75 (q，*J* = 11.5 Hz，4H)，2.51 (s，6H)，2.37 – 2.30 (m，2H)，2.14 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)。；612.4[M+H]	1.32
678		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.36 (s，1H)，8.66 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.58 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.2，2.1 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.63 (s，1H)，6.40 (q，*J* = 7.6，6.2 Hz，2H)，5.75 (d，*J* = 11.3 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.9，4.1 Hz，1H)，4.02 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，	1.28

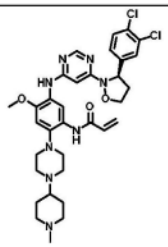
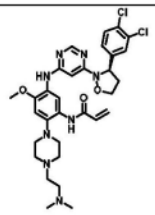
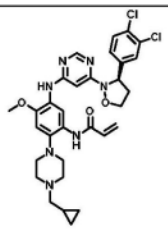
[0637]

			3H)，3.39 – 3.27 (m，1H)，3.13 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，2.76 (dtd，*J* = 12.2，8.1，4.2 Hz，2H)，2.38 – 2.28 (m，2H)，2.04 (s，2H)，1.83 (dd，*J* = 18.7，11.5 Hz，2H)，1.48 (d，*J* = 24.4 Hz，2H)，1.26 (d，*J* = 6.0 Hz，3H)。；610.3[M+H]	
679		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.14 (s，1H)，8.98 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.40 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.81 – 6.71 (m，2H)，6.40 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.30 (dd，*J* = 17.0，9.8 Hz，1H)，5.67 (ddd，*J* = 18.7，9.3，3.3 Hz，2H)，4.19 – 4.04 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.45 (d，*J* = 15.5 Hz，5H)，2.97 (dt，*J* = 7.4，3.2 Hz，2H)，2.75 (s，4H)，2.32 (dtd，*J* = 12.4，8.1，4.6 Hz，1H)。；573.3[M+H]	1.69
680		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.55 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.41 (d，*J* =8.3 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.85 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.38 (d，*J* = 17.1 Hz，1H),6.33 – 6.26 (m，1H)，5.76 (d，*J* = 11.2 Hz，1H)，5.69 – 5.62 (m，1H)，4.19 – 4.11 (m，2H)，4.10 – 4.01 (m,2H)，3.84 (s，3H)，3.72 – 3.61 (m，1H)，3.37 – 3.27 (m，2H)，3.12 – 3.05 (m，1H)，2.96 (s，5H)，2.82 – 2.73(m，3H)，2.62 (s，1H)，2.38 – 2.28 (m，2H)。；612.4 $[M+H]^+$	1.47
681		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)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)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.40 (d，*J* =8.3 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 16.9 Hz，1H),6.29 – 6.25 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 10.0 Hz，1H)，5.67 – 5.62 (m，1H)，4.18 – 4.12 (m，1H)，4.10 – 4.03 (m，1H)，3.84 (s，3H)，3.40 – 3.27 (m，2H)，3.22 – 3.15 (m，1H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.80 – 2.65 (m，6H)，2.59 – 2.49 (m，3H)，2.38 – 2.29 (m，6H)，2.08 (d，*J* = 14.7 Hz，2H)。；667.4 $[M+H]^+$	1.25

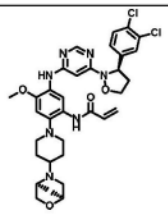
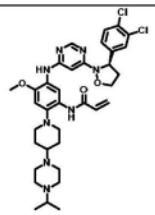
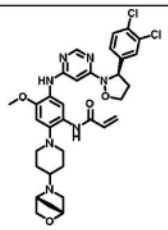
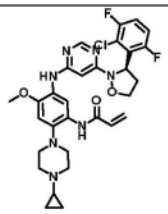
[0638]

682		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.35 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.40 (d，*J* =8.3 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 7.5 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.68 (d，*J* = 6.6 Hz，2H)，6.40 (d，*J* = 16.7 Hz，2H)，5.74 (s，1H)，5.67 – 5.61 (m，1H)，4.21 – 4.13 (m，1H)，4.05 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.70 – 3.60(m，1H)，3.37 – 3.27 (m，1H)，3.13 – 2.98 (m，3H)，2.82 – 2.70 (m，2H)，2.63 (s，6H)，2.37 – 2.24 (m，2H)。；598.4 $[M+H]^+$	1.27
683		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.41 (d，*J* =8.3 Hz，1H)，7.29 (d，*J* = 1.7 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 15.9 Hz，1H),6.29 – 6.20 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 10.1 Hz，1H)，5.68 – 5.61 (m，1H)，4.19 – 4.12 (m，1H)，4.11 – 4.03 (m,1H)，3.85 (s，3H)，3.79 – 3.75 (m，4H)，3.36 – 3.28 (m，1H)，3.22 – 3.16 (m，1H)，3.12 – 3.04 (m，2H)，2.75(t，*J* = 11.0 Hz，3H)，2.62 (s，4H)，2.37 – 2.25 (m，3H)，2.08 (d，*J* = 13.9 Hz，2H)。；654.4 $[M+H]^+$	1.33
684		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.67 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.10 (s，1H)，7.58 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.33 – 7.28 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.86 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.42 (d，*J* = 10.1 Hz，2H)，5.77 – 5.72 (m，1H)，5.64 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 7.8，4.0 Hz，1H)，4.01 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.67 – 3.59 (m，1H)，3.33 – 3.27 (m，1H)，3.21 – 3.13 (m，2H)，3.06 (s，1H)，2.92 – 2.85 (m，1H)，2.76 (dt，*J* = 8.4，4.3 Hz，2H)，2.68 (s，3H)，2.33 (dt，*J* = 12.4，4.0 Hz，1H)；. 596.3[M+H]	1.26

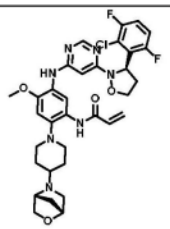
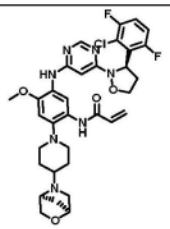
[0639]

685		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.40 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.5，2.1 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.41 – 6.32 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，2.95 – 2.88 (m，4H)，2.79 – 2.69 (m，4H)，2.31 (d，*J* = 14.6 Hz，4H)，1.99 (t，*J* = 11.7 Hz，2H)，1.86 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，1.66 (s，4H)，1.25 (s，2H)。；667.4[M+H]	1.15
686		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.39 – 8.29 (m，1H)，7.57 (d，*J* = 5.8 Hz，1H)，7.45 – 7.37 (m，1H)，7.30 (d，*J* = 7.1 Hz，1H)，7.07 – 6.92 (m，2H)，6.83 – 6.70 (m，1H)，6.53 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，6.37 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，5.75 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，5.64 (dd，*J* = 12.9，7.8 Hz，1H)，4.15 (s，1H)，4.06 (d，*J* = 8.2 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.43 (s，2H)，3.33 (d，*J* = 6.4 Hz，4H)，3.28 (s，3H)，3.21 (d，*J* = 1.8 Hz，2H)，2.95 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)，2.68 (s，3H)。；641.4[M+H]	1.26
687		N-(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.58 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.83 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.40 – 6.32 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，5.65 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.16 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，2.95 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，2.76 (ddt，*J* = 12.3，8.1，4.2 Hz，2H)，2.36 (d，*J* = 6.7 Hz，2H)，2.30 (ddd，*J* = 13.7，8.8，5.0 Hz，1H)，1.60 (s，4H)，0.61 – 0.53 (m，2H)，0.16 (q，*J* = 5.1 Hz，2H)。；624.4[M+H]	1.37

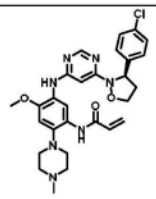
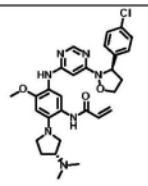
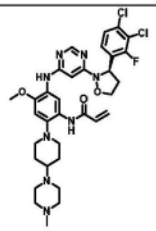
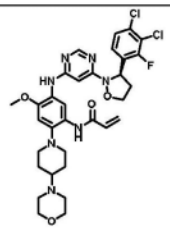
[0640]

688		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 11.35 (s，1H)，8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.41 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.75 – 6.70 (m，1H)，6.43 – 6.32 (m，2H)，5.82 – 5.73 (m，1H)，5.69 – 5.63 (m，1H)，4.20 – 4.13 (m，2H)，4.10 – 4.03 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.70 – 3.61 (m，2H)，3.52 – 3.45 (m，1H)，3.34 – 3.28 (m，1H)，3.13 – 3.05 (m，3H)，2.82 – 2.70 (m，4H)，2.38 – 2.27 (m，2H)，2.11 – 1.95 (m，3H)，1.24 – 1.17 (m，2H)。；666.4 [M+H]$^+$	1.30
689		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.40 (d，*J* =8.3 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 17.4 Hz，1H),6.28 – 6.24 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 11.0 Hz，1H)，5.68 – 5.62 (m，1H)，4.19 – 4.12 (m，2H)，4.10 – 4.02 (m,2H)，3.84 (s，3H)，3.35 – 3.26 (m，1H)，3.06 (d，*J* = 14.2 Hz，3H)，2.82 – 2.57 (m，9H)，2.37 – 2.28 (m,2H)，2.13 – 2.02 (m，3H)，1.09 (s，6H)。；695.5 [M+H]$^+$	1.29
690		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.58 (s，1H)，7.41 (d，*J* =8.3 Hz，1H)，7.30 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.73 (s，2H)，6.37 (s，2H)，5.79 – 5.74 (m，1H)，5.69 –5.61 (m，1H)，4.20 – 4.11 (m，2H)，4.11 – 4.03 (m，2H)，3.93 – 3.88 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.45 – 3.39 (m,1H)，3.37 – 3.29 (m，1H)，3.09 (s，2H)，2.83 – 2.70 (m，4H)，2.38 – 2.27 (m，2H)，2.10 – 1.95 (m，3H)，1.55(d，*J* = 11.7 Hz，2H)，1.45 (d，*J* = 6.6 Hz，1H)。；666.4 [M+H]$^+$	1.32
691		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.34 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.10 – 7.01 (m，1H)，7.01 – 6.92 (m，1H)，6.87 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.7 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，9.8 Hz，1H)，5.93 (t，*J* = 8.3 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* =	1.18

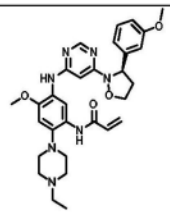
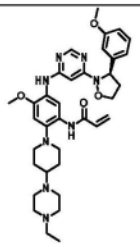
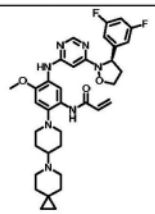
[0641]

			9.8，1.8 Hz，1H），4.38 (td，J = 8.0，1.9 Hz，1H），4.02 – 3.91 (m，1H），3.79 (s，3H），2.89 – 2.74 (m，9H），2.61 – 2.47 (m，1H），1.77 – 1.67 (m，1H），0.57 – 0.42 (m，4H)。；612.4 $[M+H]^+$	
692		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.83 (s，1H），8.46 (s，1H），8.33 (d，J = 1.1 Hz，1H），7.10 – 7.01 (m，1H），7.01 – 6.92 (m，1H），6.85 (s，1H），6.75 (s，1H），6.65 – 6.60 (m，1H），6.35 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H），6.23 (dd，J = 16.9，10.1 Hz，1H），5.93 (t，J = 8.3 Hz，1H），5.72 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H），4.44 (t，J = 2.0 Hz，1H），4.37 (td，J = 8.0，1.9 Hz，1H），4.09 (d，J = 7.9 Hz，1H），3.97 (td，J = 9.0，8.6，6.0 Hz，1H），3.83 (s，3H），3.77 (d，J = 2.2 Hz，1H），3.66 (dd，J = 8.0，1.6 Hz，1H），3.14 (dd，J = 9.9，1.8 Hz，1H），3.06 – 2.97 (m，2H），2.83 – 2.75 (m，2H），2.73 (dd，J = 12.0，2.5 Hz，1H），2.62 – 2.46 (m，3H），2.04 (d，J = 13.0 Hz，1H），1.99 – 1.88 (m，2H），1.86 – 1.79 (m，1H），1.73 – 1.60 (m，2H)。；668.4 $[M+H]^+$	1.17
693		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.84 (s，1H），8.46 (s，1H），8.33 (d，J = 1.0 Hz，1H），7.10 – 7.00 (m，1H），7.00 – 6.92 (m，1H），6.84 (s，1H），6.75 (s，1H），6.66 – 6.60 (m，1H），6.35 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H），6.23 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H），5.93 (t，J = 8.3 Hz，1H），5.72 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H），4.44 (t，J = 2.1 Hz，1H），4.37 (td，J = 8.0，1.8 Hz，1H），4.09 (d，J = 7.9 Hz，1H），4.01 – 3.86 (m，1H），3.83 (s，3H），3.76 (s，1H），3.66 (dd，J = 8.0，1.6 Hz，1H），3.14 (dd，J = 9.9，1.8 Hz，1H），3.06 – 2.98 (m，2H），2.83 – 2.69 (m，3H），2.62 – 2.52 (m，2H），2.50 (d，J = 10.2 Hz，1H），2.04 (d，J = 12.9 Hz，1H），1.99 – 1.88 (m，2H），1.82 (d，J = 10.9 Hz，1H），1.72 – 1.60 (m，2H)。；668.4 $[M+H]^+$	1.16

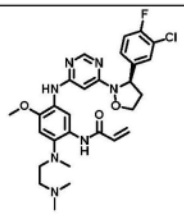
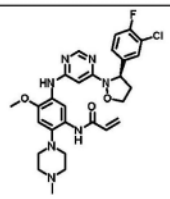
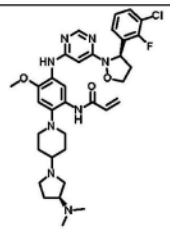
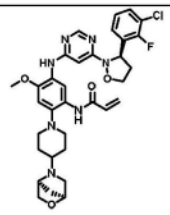
[0642]

694		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.38 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.45 – 7.31 (m，4H)，6.95 (s，1H)，6.49 – 6.33 (m，2H)，5.82 (d，*J* = 10.9 Hz，1H)，5.54 – 5.49 (m，1H)，4.14 (td，*J* = 7.7，4.5 Hz，1H)，4.00 – 3.94 (m，1H)，3.89 (s，3H)，3.33 (dd，*J* = 3.2，1.6 Hz，2H)，3.25 – 3.18 (m，4H)，3.15 (d，*J* = 13.0 Hz，5H)，2.84 (s，1H)，2.76 (d，*J* = 14.0 Hz，3H) ； 550.5 $[M+H]^+$	1.41
695		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	N/A ； 564.5 $[M+H]^+$	1.18
696		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.77 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.48 (d，*J* = 7.6 Hz，1H)，7.44 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.23 (dd，*J* = 8.5，1.6 Hz，1H)，6.75 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.40 – 6.32 (m，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.85 (dd，*J* = 9.0，4.7 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.13 (dt，*J* = 8.1，4.1 Hz，1H)，4.05 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.07 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，2.83 (dd，*J* = 8.5，4.5 Hz，7H)，2.73 (q，*J* = 12.3 Hz，4H)，2.55 – 2.48 (m，1H)，2.45 (s，3H)，2.29 – 2.24 (m，1H)，2.08 (s，2H)，1.71 (h，*J* = 7.8 Hz，2H)；685.5$[M+H]^+$	1.59
697		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.85 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.46 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.23 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，6.75 (d，*J* = 4.1 Hz，2H)，6.36 (d，*J* = 16.7 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.87 (dd，*J* = 9.0，4.7 Hz，1H)，5.74 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，4.14 – 4.11 (m，1H)，4.06 (d，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.78 (t，*J* = 4.6 Hz，4H)，3.07 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，2.85 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，2.73 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，2.63 (t，*J* = 4.5 Hz，4H)，2.28 (d，*J* = 7.7 Hz，2H)，2.08 (d，*J* = 10.9 Hz，2H)，1.66 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)；672.4$[M+H]^+$	1.59

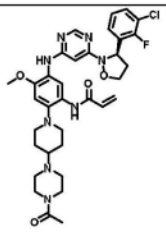
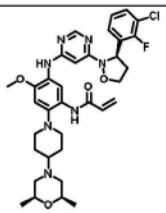
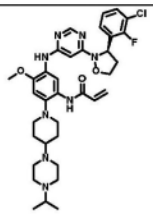
[0643]

698		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.1 Hz，1H)，7.01 – 6.98 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.83 – 6.77 (m，1H)，6.55 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.43 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.80 (dd，J = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.49 (dd，J = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.9，4.4 Hz，1H)，3.96 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.78 (s，3H)，3.10 (s，4H)，2.93 (q，J = 7.3 Hz，2H)，2.78 (dtd，J = 12.2，7.9，4.3 Hz，1H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，1.97 (s，4H)，1.29 (t，J = 7.3 Hz，3H)；560.5[M+H]$^+$	1.03
699		N-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 10.24 (s，2H)，10.01 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.28 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.94 – 6.83 (m，4H)，6.71 (t，J = 13.8 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，6.04 (s，1H)，5.76 (d，J = 11.3 Hz，1H)，5.47 (s，1H)，4.29 (d，J = 7.6 Hz，2H)，4.04 (t，J = 7.6 Hz，2H)，3.79 (s，2H)，3.78 – 3.76 (m，2H)，3.75 (s，3H)，3.65 (d，J = 14.4 Hz，2H)，3.57 (s，3H)，3.23 (s，1H)，3.21 – 3.18 (m，2H)，2.95 – 2.85 (m，1H)，2.79 (t，J = 11.5 Hz，2H)，2.31 (dd，J = 12.8，5.6 Hz，1H)，2.19 (d，J = 11.1 Hz，2H)，2.13 – 2.04 (m，2H)，1.29 (dd，J = 11.1，3.3 Hz，5H)；643.6[M+H]$^+$	1.27
700		N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.19 (s，1H)，8.07 (s，1H)，7.00 – 6.89 (m，2H)，6.81 (s，1H)，6.73 (tt，J = 2.5，9.1 Hz，1H)，6.52 – 6.40 (m，1H)，6.36 (s，1H)，6.33 – 6.20 (m，1H)，5.70 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.45 (dd，J = 4.8，8.7 Hz，1H)，4.04 (td，J = 4.2，7.9 Hz，1H)，3.86 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.17 – 3.09 (m，6H)，2.80 – 2.67 (m，3H)，2.26 – 2.17 (m，1H)，2.12 – 2.05 (m，2H)，1.96 – 1.87 (m，2H)，1.67 – 1.55 (m，3H)，0.83 – 0.74 (m，2H)，0.39 (s，4H) ；646.3[M+H]$^+$	1.59

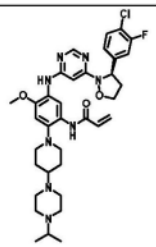
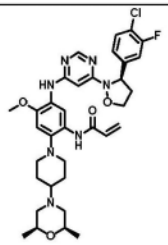
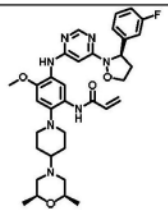
[0644]

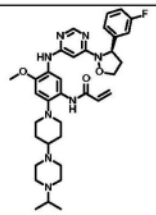
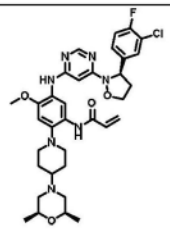
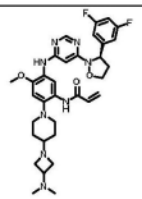
701		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.62 – 6.39 (m, 3H), 5.87 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 7.1, 4.2 Hz, 2H), 2.84 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.39 – 2.29 (m, 1H)。; 570.5 $[M+H]^+$	1.11
702		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.48 – 6.34 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 4.17 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 8H), 2.83 (dt, *J* = 16.1, 6.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.35 (dt, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H)。; 568.4 $[M+H]^+$	1.25
703		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.85 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.63 – 5.47 (m, 1H), 4.25 (td, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 3.64 – 3.37 (m, 4H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 3H), 2.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.20 (dd, *J* = 6.7, 5.1 Hz, 7H), 1.11 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H)。; 665.56[M+H]	1.38
704		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.70	1.53

[0645]

		4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	(dd，J = 26.0，9.1 Hz，2H)，4.66 (s，1H)，4.58 (d，J = 14.4 Hz，1H)，4.38 – 4.29 (m，1H)，4.22 (d，J = 10.7 Hz，1H)，4.09 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.78 (t，J = 3.0 Hz，4H)，3.54 (d，J = 11.5 Hz，2H)，3.42 – 3.23 (m，2H)，3.09 – 2.68 (m，4H)，2.34 (dq，J = 13.6，7.2 Hz，2H)，2.23 – 1.81 (m，6H)，1.19 (s，2H)。；650.5[M+H]	
705		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.19 (d，J = 7.2 Hz，1H)，7.91 (d，J = 6.5 Hz，1H)，7.50 – 7.42 (m，1H)，7.33 (t，J = 7.2 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.9 Hz，1H)，7.08 (s，1H)，6.66 (s，1H)，6.43 (dd，J = 16.6，7.6 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.78 (s，1H)，4.76 (s，1H)，4.45 (s，1H)，4.21 (q，J = 7.3 Hz，2H)，3.90 (d，J = 7.1 Hz，5H)，3.75 (s，3H)，3.67 (s，2H)，3.42 (s，2H)，3.11 (s，5H)，2.47 (dt，J = 13.0，6.6 Hz，1H)，2.36 (s，3H)，2.20 (s，2H)，2.03 (d，J = 12.5 Hz，1H)，1.31 (s，1H)。；679.6[M+H]	1.51
706		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	；666.5[M+H]+	1.52
707		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.15 (s，1H)，8.26 (s，1H)，8.01 (s，1H)，7.54 (t，J = 7.6 Hz，1H)，7.38 (t，J = 7.3 Hz，1H)，7.24 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.74 – 6.63 (m，1H)，6.30 – 6.17 (m，2H)，5.85 – 5.67 (m，2H)，4.27 (d，J = 9.0 Hz，1H)，4.00 (q，J = 7.7 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.26 – 3.18 (m，4H)，2.73 (d，J = 4.7 Hz，4H)，1.34 – 1.30 (m，7H)，1.30 – 1.22 (m，8H)，1.09 (p，J = 7.2，6.6 Hz，4H)。；679.5[M+H]+	1.29

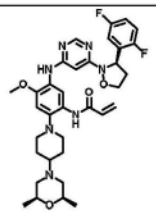
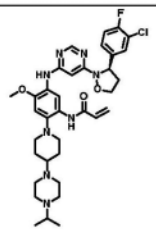
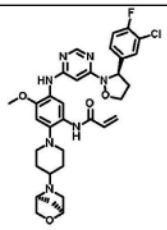
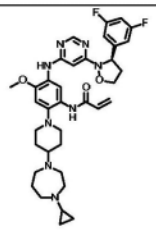
[0646]

708		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 – 6.57 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 10.4, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.93 – 3.72 (m, 4H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.67 (dddd, J = 47.8, 24.7, 12.0, 6.5 Hz, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 1.90 (s, 7H), 1.69 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。; 679.5[M+H]$^+$	1.23
709		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 32.3, 9.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 6.53 – 6.36 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.44 (td, J = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 40.6 Hz, 4H), 3.19 – 2.95 (m, 3H), 2.81 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.55 – 1.98 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。; 666.5[M+H]$^+$	1.34
710		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (td, J = 8.6, 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 4.04 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 15.5 Hz, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.72 (dq, J = 21.6, 11.3, 10.7 Hz, 4H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.23 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.17 (d,	1.21

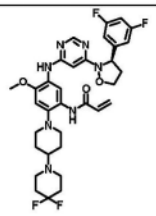
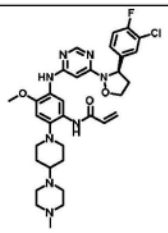
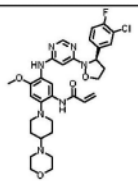
			J = 6.3 Hz，6H)。；632.5[M+H]$^+$	
711		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.22 (s，1H)，11.88 (s，1H)，9.69 (s，1H)，9.15 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.98 (s，1H)，7.42 (td，J = 8.0，6.1 Hz，1H)，7.28 – 7.16 (m，2H)，7.12 (td，J = 8.7，2.6 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.69 (dd，J = 16.8，10.3 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.8，1.9 Hz，1H)，6.14 (s，1H)，5.76 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.59 – 5.44 (m，1H)，4.27 (s，1H)，4.00 (s，3H)，3.80 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.68 (s，4H)，3.61 (d，J = 7.0 Hz，1H)，3.46 (s，1H)，3.21 (d，J = 11.9 Hz，2H)，2.89 (s，1H)，2.78 (dd，J = 19.8，8.6 Hz，2H)，2.31 (dd，J = 12.1，5.0 Hz，1H)，2.15 (s，2H)，2.05 (s，2H)，1.31 (d，J = 6.6 Hz，6H)。；645.6[M+H]$^+$	1.11
712		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.61 – 7.51 (m，1H)，7.46 – 7.36 (m，1H)，7.23 (t，J = 8.9 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.57 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.45 (s，1H)，6.42 – 6.31 (m，1H)，5.82 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.57 – 5.49 (m，1H)，4.18 – 4.12 (m，1H)，3.98 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.81 – 3.74 (m，2H)，3.21 – 3.09 (m，4H)，2.84 – 2.78 (m，2H)，2.64 – 2.57 (m，1H)，2.40 – 2.28 (m，1H)，2.15 – 2.09 (m，3H)，1.86 – 1.76 (m，2H)，1.23 (s，3H)，1.21 (s，3H)；665.3[M+H]$^+$	1.66
713		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-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.11 – 7.04 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.88 – 6.80 (m，1H)，6.61 – 6.43 (m，2H)，6.41 – 6.29 (m，1H)，5.84 – 5.75 (m，1H)，5.60 – 5.51 (m，1H)，4.18 – 4.12 (m，1H)，3.88 (s，3H)，3.26 – 3.16 (m，3H)，3.16 – 3.03 (m，5H)，2.88 – 2.73 (m，4H)，2.37 – 2.29 (m，1H)，2.25 – 2.19 (m，7H)，1.63 – 1.50 (m，2H)；665.3[M+H]$^+$	1.73

[0647]

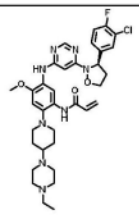
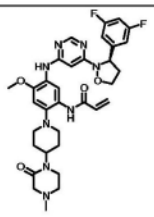
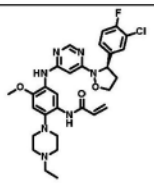
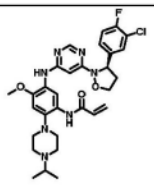
[0648]

714		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.62 – 6.48 (m, 2H), 6.42 – 6.32 (m, 1H), 5.86 – 5.72 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ; 650.3[M+H]$^+$	1.82
715		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.62 – 6.50 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.56 – 5.49 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 – 3.14 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.98 – 2.90 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 4H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 2H) ; 679.3[M+H]$^+$	1.54
716		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 5.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.58 – 5.48 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 3H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 4H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 3H), 1.82 – 1.76 (m, 1H) ; 650.3[M+H]$^+$	2.27
717		N-(2-(4-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (tt, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.09 (td, J = 4.2, 7.9	2.07

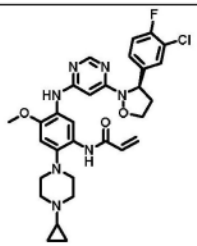
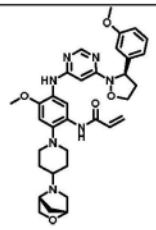
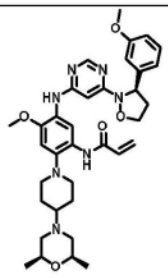
[0649]

			Hz，1H)，3.93 – 3.85 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.21 (d，*J* = 5.4 Hz，2H)，3.13 (ddq，*J* = 4.4，8.7，12.6 Hz，4H)，3.04 (q，*J* = 5.1 Hz，3H)，2.91 (t，*J* = 5.8 Hz，2H)，2.76 (ddt，*J* = 5.1，9.9，14.4 Hz，4H)，2.33 – 2.20 (m，1H)，2.09 – 1.98 (m，3H)，1.94 (dt，*J* = 5.3，11.1 Hz，3H)，0.51 (dd，*J* = 4.3，6.4 Hz，2H)，0.49 – 0.40 (m，2H) ；675.4[M+H]$^+$	
718		N-(2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.10 (s，1H)，9.20 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.17 (tt，*J* = 9.2，2.4 Hz，1H)，7.10 (h，*J* = 4.7 Hz，2H)，6.90 (s，1H)，6.71 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.79 – 5.71 (m，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.04 (q，*J* = 7.7 Hz，3H)，3.81 (s，4H)，3.65 (d，*J* = 12.2 Hz，3H)，3.41 (d，*J* = 21.8 Hz，2H)，3.28 – 3.11 (m，4H)，2.93 (tq，*J* = 12.0，6.8，5.7 Hz，2H)，2.84 – 2.57 (m，5H)，2.44 – 2.28 (m，4H)，2.23 (d，*J* = 10.2 Hz，2H)，2.08 (d，*J* = 9.8 Hz，2H)。；656.5[M+H]$^+$	1.52
719		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.75 (s，1H)，8.41 (s，1H)，8.29 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.50 (dd，*J* = 7.0，2.2 Hz，1H)，7.30 (ddd，*J* = 8.6，4.6，2.3 Hz，1H)，7.09 (t，*J* = 8.7 Hz，2H)，6.73 (s，1H)，6.64 (s，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.8，1.8 Hz，1H)，5.62 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，5.29 (s，1H)，4.14 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，3.83 (s，4H)，3.10 – 3.00 (m，3H)，2.80 – 2.67 (m，5H)，2.56 – 2.46 (m，2H)，2.46 (s，3H)，2.31 (dtd，*J* = 12.5，8.1，4.6 Hz，2H)，2.03 (s，8H)，1.76 – 1.63 (m，3H)。；651.5[M+H]$^+$	1.51
720		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	638.5[M+H]$^+$	1.58

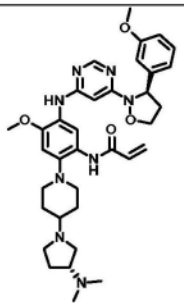
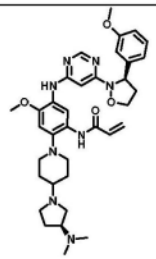
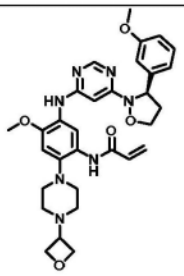
[0650]

721		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 6.89 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.80 – 5.72 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.7 Hz, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.57 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.15 (m, 5H), 2.98 – 2.74 (m, 5H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.01 (m, 5H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 4H)。; 665.6[M+H]$^+$	1.52
722		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 5.80 – 5.74 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.94 (ttd, J = 12.2, 7.5, 4.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37 – 2.08 (m, 3H), 1.65 (s, 2H)。; 649.5[M+H]$^+$	1.59
723		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.59 – 6.43 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.81 (ddd, J = 25.7, 16.6, 12.7 Hz, 5H), 2.59 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。; 582.2 [M+H]$^+$	1.16
724		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.59 – 6.43 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.55	1.25

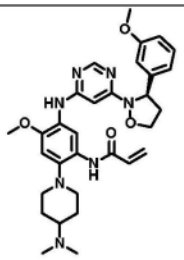
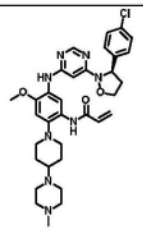
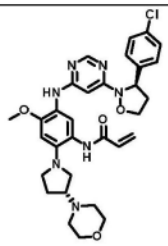
[0651]

			(dd，J = 8.4，4.7 Hz，1H)，4.16 (td，J = 7.9，4.3 Hz，1H)，4.01 – 3.94 (m，1H)，3.89 (d，J = 5.2 Hz，3H)，3.07 – 2.95 (m，4H)，2.82 (p，J = 12.5 Hz，6H)，2.34 (ddd，J = 15.6，7.9，4.1 Hz，1H)，1.17 (t，J = 10.7 Hz，6H)。；596.4 $[M+H]^+$	
725		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.34 (s，1H)，8.18 (d，J = 0.7 Hz，1H)，7.57 (dd，J = 7.1，2.1 Hz，1H)，7.45 – 7.38 (m，1H)，7.23 (t，J = 8.8 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.60 – 6.44 (m，2H)，6.37 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，5.82 (dd，J = 10.2，1.3 Hz，1H)，5.55 (dd，J = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.16 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.98 (dd，J = 16.1，8.1 Hz，1H)，3.89 (s，3H)，2.98 – 2.75 (m，9H)，2.39 – 2.27 (m，1H)，1.85 – 1.76 (m，1H)，0.61 – 0.44 (m，4H)。；594.3 $[M+H]^+$	1.30
726		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.75 (s，1H)，9.20 (d，J = 29.9 Hz，1H)，8.28 (s，1H)，7.88 (d，J = 12.9 Hz，1H)，7.28 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.95 – 6.83 (m，4H)，6.65 – 6.53 (m，1H)，6.28 – 6.20 (m，1H)，6.06 (s，1H)，5.76 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.51 – 5.42 (m，1H)，4.71 (s，1H)，4.62 (d，J = 27.3 Hz，1H)，4.28 (d，J = 5.5 Hz，1H)，4.21 (d，J = 10.2 Hz，1H)，4.02 (s，1H)，3.80 (s，3H)，3.75 (s，3H)，3.71 (d，J = 9.7 Hz，1H)，3.47 (t，J = 9.4 Hz，2H)，3.26 – 3.16 (m，2H)，2.91 – 2.76 (m，2H)，2.76 – 2.65 (m，1H)，2.36 – 2.24 (m，2H)，2.09 (d，J = 14.7 Hz，4H)；628.6$[M+H]^+$	1.41
727		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.79 (s，1H)，9.13 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.28 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.94 – 6.85 (m，4H)，6.67 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.04 (s，1H)，5.76 (d，J = 10.2 Hz，1H)，5.51 – 5.42 (m，1H)，4.28 (t，J = 6.1 Hz，2H)，4.09 (s，2H)，3.79 (s，3H)，3.75 (s，3H)，3.47 (d，J = 11.7 Hz，2H)，3.27 (s，1H)，3.21 (d，J = 12.0 Hz，2H)，2.95 – 2.86 (m，1H)，2.72 (dt，J = 30.7，11.2 Hz，4H)，2.35 – 2.27 (m，1H)，2.22	1.55

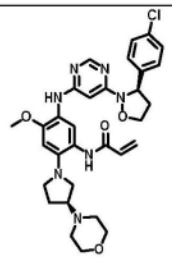
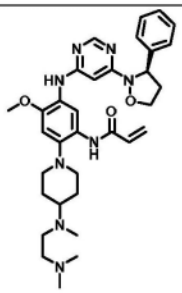
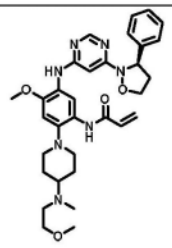
[0652]

			(d，J = 11.6 Hz，2H)，2.10 – 1.98 (m，2H)，1.18 (s，3H)，1.16 (s，3H)；644.6[M+H]$^+$	
728		N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.51 (s，1H)，9.21 (s，1H)，8.26 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.28 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.95 – 6.89 (m，3H)，6.85 (dd，J = 8.3，2.6 Hz，1H)，6.64 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.75 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.48 (t，J = 6.8 Hz，1H)，4.30 – 4.20 (m，1H)，3.98 (s，1H)，3.80 (s，3H)，3.75 (s，3H)，3.63 (d，J = 4.1 Hz，2H)，3.37 (s，2H)，3.23 – 3.18 (m，2H)，2.84 (s，8H)，2.78 – 2.70 (m，2H)，2.39 (dd，J = 9.7，7.5 Hz，1H)，2.29 (dd，J = 12.7，5.0 Hz，1H)，2.22 – 2.13 (m，2H)，2.12 – 2.00 (m，2H)；643.6[M+H]$^+$	1.36
729		N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.69 (s，1H)，9.22 (s，1H)，8.27 (s，1H)，7.91 (s，1H)，7.28 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.92 (t，J = 6.3 Hz，3H)，6.85 (dd，J = 8.3，2.6 Hz，1H)，6.64 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，6.08 (s，1H)，5.76 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.52 – 5.42 (m，1H)，4.30 – 4.24 (m，1H)，4.01 – 3.99 (m，1H)，3.80 (s，3H)，3.75 (s，3H)，3.57 – 3.48 (m，2H)，3.44 – 3.28 (m，2H)，3.25 – 3.19 (m，2H)，2.84 (s，8H)，2.80 – 2.69 (m，2H)，2.45 – 2.36 (m，1H)，2.34 – 2.27 (m，1H)，2.16 (d，J = 19.9 Hz，2H)，2.07 (d，J = 16.0 Hz，2H)；643.6[M+H]$^+$	1.36
730		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.29 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.99 (dd，J = 5.0，2.9 Hz，2H)，6.92 (d，J = 8.1 Hz，1H)，6.82 – 6.78 (m，1H)，6.56 – 6.46 (m，1H)，6.39 (s，1H)，6.37 – 6.30 (m，1H)，5.81 – 5.76 (m，1H)，5.49 – 5.45 (m，1H)，4.74 (t，J = 6.7 Hz，2H)，4.66 (t，J = 6.2 Hz，2H)，4.13 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.96 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.90 (s，1H)，3.86 (s，3H)，3.78 (s，3H)，3.69 – 3.61 (m，1H)，2.99 (t，J = 4.8 Hz，4H)，2.78 (dtd，J =	1.11

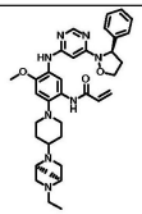
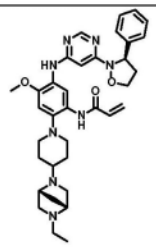
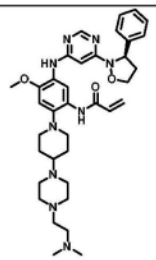
[0653]

			12.3，8.0，4.4 Hz，1H)，2.60 (s，3H)，2.37 – 2.28 (m，1H)；588.5[M+H]+	
731		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.82 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.24 (d，J = 7.9 Hz，2H)，7.06 – 7.01 (m，2H)，6.79 (dd，J = 8.1，2.5 Hz，1H)，6.73 (s，1H)，6.66 (s，1H)，6.37 (d，J = 16.4 Hz，1H)，6.30 (dd，J = 16.5，9.8 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 9.5，2.0 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.7，4.4 Hz，1H)，4.15 (td，J = 8.0，4.4 Hz，1H)，4.05 (q，J = 8.2 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.80 (s，3H)，3.09 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.82 – 2.70 (m，4H)，2.49 (s，6H)，2.41 – 2.35 (m，1H)，2.12 (s，2H)，1.80 (dd，J = 12.0，4.0 Hz，2H)；574.5[M+H]+	1.23
732		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.26 (dd，*J* = 37.4，8.4 Hz，4H)，6.77 (s，1H)，6.35 (d，*J* = 16.7 Hz，1H)，5.41 (dd，*J* = 8.4，4.6 Hz，1H)，4.01 (dd，*J* = 11.9，7.6 Hz，1H)，3.86 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.74 (s，3H)，3.44 (s，1H)，3.21 (dt，*J* = 3.2，1.6 Hz，2H)，3.09 – 2.89 (m，8H)，2.71 – 2.60 (m，4H)，2.54 (s，1H)，2.19 (ddd，*J* = 17.9，12.7，6.7 Hz，1H)，1.91 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)；633.6 $[M+H]^+$	1.20
733		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.68 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.40 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.30 (d，*J* = 8.5 Hz，2H)，6.90 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.31 (dt，*J* = 16.9，13.3 Hz，2H)，5.74 (d，*J* = 10.8 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.5，4.5 Hz，1H)，4.18 – 4.10 (m，1H)，4.06 (dd，*J* = 15.7，7.8 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.76 (t，*J* = 4.5 Hz，4H)，3.26 – 3.04 (m，4H)，3.03 – 2.93 (m，1H)，2.74 (ddd，*J* = 16.3，7.9，4.0 Hz，1H)，2.63 – 2.43 (m，4H)，2.38 – 2.28 (m，1H)，2.18 (dd，*J* = 12.1，7.5 Hz，1H)，1.94 (dt，*J* = 19.8，7.8 Hz，1H)，1.25 (s，1H)；606.4 $[M+H]^+$	1.17

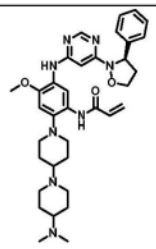
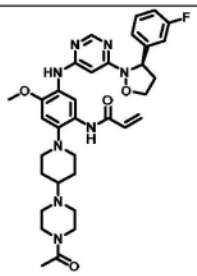
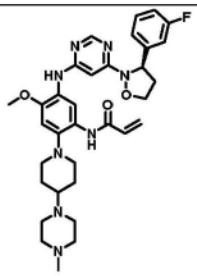
[0654]

734		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.00 (s，1H)，7.55 (s，1H)，7.27 (dd，J = 36.0，8.5 Hz，4H)，6.54 (s，1H)，6.41 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，1.4 Hz，1H)，6.18 (s，1H)，5.67 (dd，J = 10.2，1.4 Hz，1H)，5.40 (dd，J = 8.4，4.6 Hz，1H)，4.00 (dt，J = 7.8，3.9 Hz，1H)，3.81 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.74 (s，3H)，3.63 (t，J = 4.6 Hz，4H)，3.27 – 3.12 (m，11H)，2.88 – 2.79 (m，1H)，2.72 – 2.61 (m，1H)，2.56 – 2.36 (m，4H)，2.25 – 2.15 (m，1H)，2.14 – 2.05 (m，1H)，1.84 – 1.72 (m，1H) ； 606.5 $[M+H]^+$	1.18
735		N-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.88 (s，1H)，δ 8.47 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.46 (d，J = 7.6 Hz，2H)，7.33 (t，J = 7.5 Hz，2H)，7.25 (d，J = 7.3 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.68 (d，J = 6.9 Hz，1H)，6.34 (d，J = 1.8 Hz，1H)，6.29 (d，J = 9.8 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 9.7，1.8 Hz，1H)，5.70 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.14 (dd，J = 8.0，4.5 Hz，1H)，4.07 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.57 (s，2H)，3.05 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.78 – 2.65 (m，4H)，2.51 (q，J = 8.1，7.0 Hz，3H)，2.35 (d，J = 14.5 Hz，9H)，1.98 (d，J = 12.7 Hz，2H)，1.75 – 1.64 (m，2H)。； 601.6 $[M+H]^+$	1.35
736		N-(4-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.01 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.37 (m，4H)，7.30 (m，1H)，6.87 (m，1H)，6.76 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.04 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.54 – 5.48 (m，1H)，4.30 (dd，J = 7.7，4.6 Hz，1H)，4.06 (q，J = 7.7 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.60 (m，6H)，3.34 (s，3H)，3.17 (s，3H)，3.11 (m，4H)，2.78 (m，3H)，2.72 (m，1H)。； 588.6 $[M+H]^+$	1.87

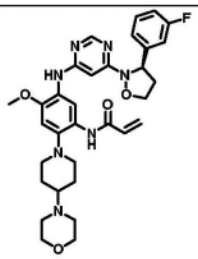
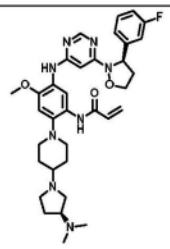
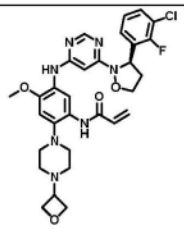
[0655]

737		N-(2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.79 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37(m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.66 – 6.51 (m, 1H), 6.24 (dd, *J* =17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.90 (m, 2H),2.73 (m, 4H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.18 – 1.95 (m, 4H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m,6H)。; 625.7 [M+H]$^+$	1.76
738		N-(2-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (m, 4H),7.29 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.76(d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H),3.17 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.73 (dt, *J* =14.0, 6.5 Hz, 1H), 1.28 (m, 6H)。; 625.7 [M+H]$^+$	1.80
739		N-(2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.30 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.74 (m, 6H), 2.65 (m, 7H), 2.45 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.08 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H)。; 656.7 [M+H]$^+$	1.72

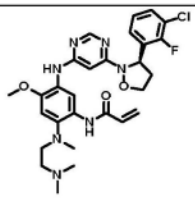
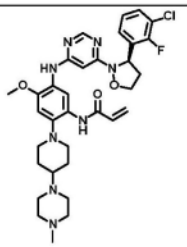
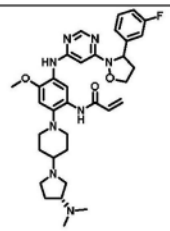
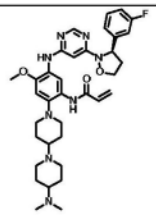
[0656]

740		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.46 (d，*J* = 7.4 Hz，2H)，7.34 (t，*J* = 7.5 Hz，2H)，7.24 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，5.70 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.14 (dd，*J* = 7.9，4.5 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.23 (t，*J* = 6.2 Hz，2H)，2.75 – 2.70 (m，2H)，2.33 (s，6H)，2.28 (s，3H)，2.08 – 2.02 (m，2H)，1.89 (d，*J* = 12.4 Hz，2H)，1.67 (t，*J* = 6.2 Hz，2H)，1.58 (dd，*J* = 11.9，3.5 Hz，2H)，1.26 (s，3H)，1.12 (t，*J* = 7.2 Hz，2H)。； 627.6[M+H]	1.02
741		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.60 (d，*J* = 51.9 Hz，1H)，9.95 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.31 (d，*J* = 3.5 Hz，1H)，7.90 (s，1H)，7.42 (q，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 9.5 Hz，2H)，7.13 (t，*J* = 8.7 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.77 – 6.59 (m，1H)，6.25 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.09 (s，1H)，5.76 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，5.54 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)，4.50 (d，*J* = 13.8 Hz，1H)，4.30 (s，2H)，4.03 (d，*J* = 15.2 Hz，3H)，3.80 (s，3H)，3.71 (s，1H)，3.49 (s，2H)，3.37 (d，*J* = 16.8 Hz，1H)，3.22 (d，*J* = 12.1 Hz，3H)，2.97 (d，*J* = 28.0 Hz，2H)，2.78 (s，2H)，2.32 (q，*J* = 6.0 Hz，1H)，2.19 (s，2H)，2.06 (s，3H)。； 645.6[M+H]$^+$	1.44
742		N-(5-((6-((R)-3-(3-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.88 (s，1H)，9.18 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.92 (d，*J* = 15.7 Hz，1H)，7.42 (td，*J* = 8.1，6.2 Hz，1H)，7.24 – 7.16 (m，2H)，7.13 (td，*J* = 8.8，2.6 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.69 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.10 (s，1H)，5.80 – 5.71 (m，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.5，5.6 Hz，1H)，4.28 (dd，*J* = 7.7，4.2 Hz，2H)，4.07 – 4.00 (m，4H)，3.80 (s，3H)，3.75 (d，*J* = 9.1 Hz，2H)，3.57 (s，2H)，3.22 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，2.97 – 2.89 (m，1H)，2.83 (d，*J* = 13.2 Hz，	1.10

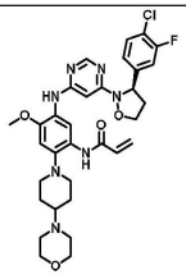
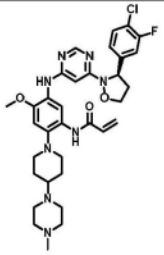
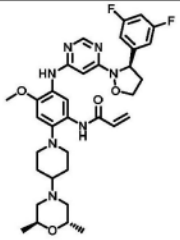
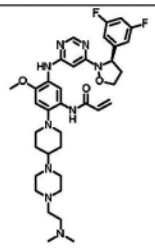
[0657]

			3H)，2.80 – 2.70 (m，2H)，2.32 (h，*J* = 7.5 Hz，2H)，2.18 (s，2H)，2.06 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)。；617.6[M+H]$^+$	
743		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.34 (s，1H)，9.84 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.92 (s，1H)，7.42 (td，*J* = 7.9，6.1 Hz，1H)，7.24 – 7.16 (m，2H)，7.13 (td，*J* = 8.6，2.7 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.66 (dd，*J* = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，1.9 Hz，1H)，6.11 (s，1H)，5.80 – 5.70 (m，1H)，5.54 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，4.31 – 4.26 (m，2H)，4.03 – 3.94 (m，4H)，3.81 (s，3H)，3.45 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，3.30 (s，1H)，3.22 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，3.14 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.97 – 2.87 (m，1H)，2.77 (t，*J* = 11.8 Hz，2H)，2.32 (td，*J* = 13.0，7.7 Hz，1H)，2.20 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，2.02 (d，*J* = 9.9 Hz，2H)。；604.6[M+H]$^+$	1.13
744		N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.21 (d，*J* = 8.8 Hz，1H)，8.26 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.95 (s，1H)，7.42 (q，*J* = 7.6 Hz，1H)，7.26 – 7.15 (m，2H)，7.12 (t，*J* = 8.8 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.63 (s，1H)，6.28 – 6.10 (m，2H)，5.75 (d，*J* = 10.5 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.7，5.4 Hz，1H)，4.25 (s，1H)，3.99 (s，3H)，3.81 (s，3H)，3.22 (s，3H)，2.84 (s，8H)，2.78 – 2.70 (m，3H)，2.31 (d，*J* = 15.1 Hz，3H)，2.18 (s，3H)，2.06 (d，*J* = 22.5 Hz，3H)。；631.6[M+H]+	1.38
745		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.05 (s，1H)，8.92 (s，1H)，8.25 (d，*J* = 11.3 Hz，1H)，8.20 (s，1H)，7.57 – 7.47 (m，1H)，7.43 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.23 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.84 (d，*J* = 8.6 Hz，1H)，6.66 (dd，*J* = 17.1，10.0 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.8，2.0 Hz，1H)，5.81 – 5.67 (m，2H)，4.21 (q，*J* = 7.2，6.8 Hz，1H)，3.90 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，3.83 (s，3H)，3.36 (t，*J* = 5.6 Hz，4H)，3.24 – 3.07 (m，8H)，2.86 (t，*J* = 11.7 Hz，1H)，2.28 – 2.17 (m，1H)。；610.5[M+H]+	1.27

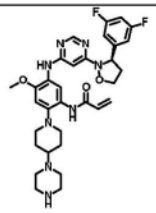
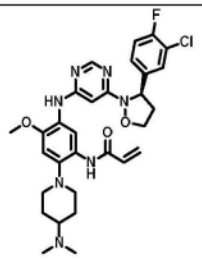
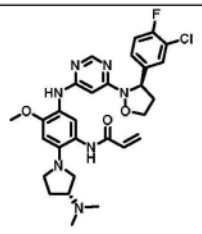
[0658]

746		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.27 – 6.18 (m, 2H), 5.75 – 5.67 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 2.97 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 7H), 2.61 (s, 4H), 2.30 (tt, *J* = 13.1, 6.1 Hz, 1H)。; 570.5[M+H]+	1.34
747		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-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)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 17.4, 9.9 Hz, 1H), 6.28 – 6.18 (m, 2H), 5.79 – 5.67 (m, 2H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 4H), 3.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83 – 2.71 (m, 4H), 2.28 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 (s, 2H)。; 651.6[M+H]+	1.24
748		N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-(3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (td, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 – 6.97 (m, 3H), 6.68 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.7 Hz, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.62 – 2.11 (m, 6H), 1.31 (s, 1H)。; 632.5[M+H]$^+$	1.07
749		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 6.84 (m, 4H), 6.68 – 6.47 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.10 – 5.83 (m, 1H), 5.83 – 5.70 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.56 – 3.23 (m, 6H), 3.06 – 2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.37 (d, *J* = 14.1 Hz, 4H), 2.20 (s, 4H), 1.33 – 1.13 (m, 2H)。; 646.5[M+H]$^+$	1.06

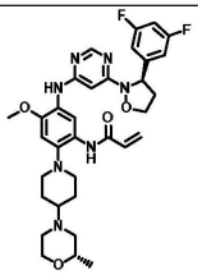
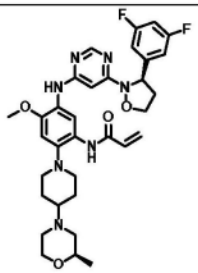
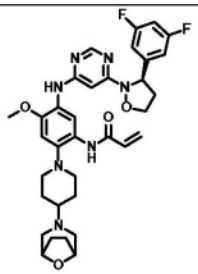
[0659]

750		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 – 6.94 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (td, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 30.5, 10.7, 4.9 Hz, 3H), 3.81 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.47 – 3.27 (m, 3H), 3.23 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 13.9, 5.1 Hz, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.45 – 2.21 (m, 3H), 2.18 – 1.99 (m, 2H)。; 639.4[M+H]$^+$	1.28
751		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.88 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.44 (td, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.16 – 3.55 (m, 12H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.56 – 2.37 (m, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H)。; 652.4[M+H]$^+$	1.23
752		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-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 5.82 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.61 – 5.51 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 4H), 3.98 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 – 3.10 (m, 3H), 2.84 – 2.72 (m, 5H), 2.50 – 2.43 (m, 3H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ; 650.3[M+H]$^+$	1.28
753		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-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (s, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.50 – 6.37 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.30 – 6.20 (m, 1H), 5.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.50 – 5.41 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.90 – 3.81 (m,	1.13

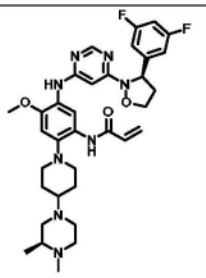
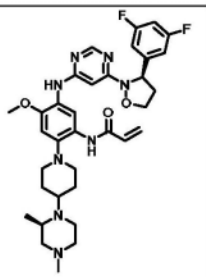
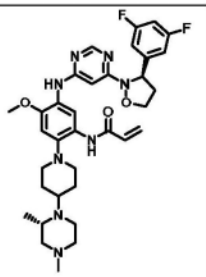
[0660]

			2H)，3.77 (s，3H)，3.15 – 3.09 (m，3H)，3.09 – 3.00 (m，6H)，2.99 – 2.93 (m，2H)，2.73 – 2.70 (m，8H)，2.68 – 2.53 (m，9H)，2.25 – 2.20 (m，1H)，2.03 – 1.95 (m，2H) ； 692.4[M+H]$^+$	
754		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.17 (s，0H)，8.08 – 8.04 (m，1H)，6.98 – 6.90 (m，2H)，6.81 – 6.68 (m，2H)，6.47 – 6.37 (m，1H)，6.37 – 6.30 (m，1H)，6.28 – 6.19 (m，1H)，5.74 – 5.61 (m，1H)，5.48 – 5.43 (m，1H)，4.05 – 4.00 (m，1H)，3.88 – 3.81 (m，1H)，3.76 (s，3H)，3.18 – 2.96 (m，5H)，2.81 – 2.56 (m，10H)，2.50 – 2.39 (m，1H)，2.29 – 2.16 (m，1H)，1.73 – 1.62 (m，2H) ； 621.3[M+H]$^+$	1.09
755		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.32 (s，1H)，8.18 (d，J = 0.8 Hz，1H)，7.57 (dd，J = 7.1，2.1 Hz，1H)，7.41 (ddd，J = 8.4，4.5，2.2 Hz，1H)，7.23 (t，J = 8.9 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.58 (dd，J = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.46 (d，J = 0.8 Hz，1H)，6.37 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，5.81 (dd，J = 10.3，1.3 Hz，1H)，5.55 (dd，J = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.16 (td，J = 7.8，4.2 Hz，1H)，3.98 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.19 – 3.09 (m，2H)，2.88 – 2.73 (m，3H)，2.43 – 2.27 (m，8H)，2.05 (d，J = 10.7 Hz，2H)，1.75 (dt，J = 11.8，8.3 Hz，2H)。； 596.4 [M+H]$^+$	1.27
756		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.14 (s，1H)，7.68 (s，1H)，7.56 (dd，J = 7.2，2.1 Hz，1H)，7.44 – 7.37 (m，1H)，7.22 (t，J = 8.9 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，6.54 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.42 – 6.30 (m，2H)，5.79 (dd，J = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，4.5 Hz，1H)，4.14 (td，J = 7.8，4.2 Hz，1H)，3.95 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.26 (m，J = 9.3 Hz，3H)，2.95 – 2.86 (m，1H)，2.86 – 2.75 (m，1H)，2.39 – 2.16 (m，9H)，1.97 – 1.84 (m，1H)。； 582.4 [M+H]$^+$	1.25

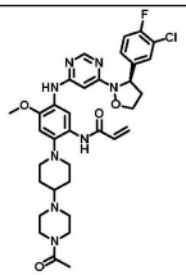
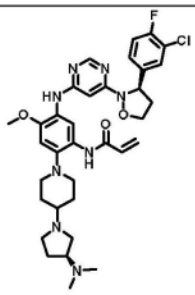
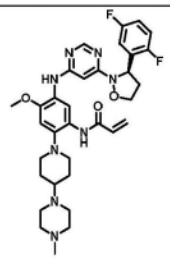
[0661]

757		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.85 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.07 – 6.89 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.73 – 6.63 (m，2H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.97 – 3.88 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.77 – 3.63 (m，2H)，3.07 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.91 (d，*J* = 11.1 Hz，1H)，2.85 (d，*J* = 11.2 Hz，1H)，2.82 – 2.73 (m，2H)，2.73 – 2.67 (m，1H)，2.40 – 2.25 (m，3H)，2.12 – 2.02 (m，2H)，1.97 (t，*J* = 10.5 Hz，1H)，1.70 – 1.65 (m，2H)，1.19 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)。；636.5 $[M+H]^+$	1.23
758		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.06 – 6.98 (m，2H)，6.96 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.73 – 6.63 (m，2H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.93 (dd，*J* = 11.4，3.4，1.5 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.76 – 3.60 (m，2H)，3.11 – 3.02 (m，2H)，2.94 – 2.66 (m，5H)，2.40 – 2.24 (m，3H)，2.08 (d，*J* = 12.3 Hz，2H)，1.97 (t，*J* = 10.5 Hz，1H)，1.68 – 1.63 (m，2H)，1.19 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)。；636.5 $[M+H]^+$	1.20
759		N-(2-(4-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.06 – 6.97 (m，2H)，6.96 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.72 – 6.63 (m，2H)，6.38 (dd，*J* = 16.9，1.7 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.33 (dt，*J* = 4.5，2.3 Hz，2H)，4.20 – 4.10 (m，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.09 – 2.98 (m，2H)，2.82 – 2.65 (m，5H)，2.48 (dd，*J* = 10.9，2.2 Hz，2H)，2.40 – 2.21 (m，2H)，1.96 – 1.93 (m，2H)，1.91 – 1.84 (m，2H)，1.77	1.15

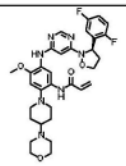
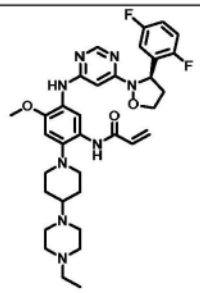
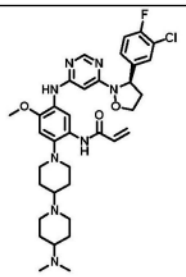
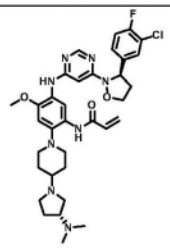
[0662]

			– 1.68 (m，1H)，1.67 – 1.55 (m，3H)，1.55 – 1.47 (m，1H)。；648.5 $[M+H]^+$	
760		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-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.06 – 6.98 (m，2H)，6.96 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.73 – 6.61 (m，2H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.06 (d，*J* = 10.4 Hz，2H)，3.01 – 2.96 (m，1H)，2.94 – 2.84 (m，2H)，2.82 – 2.68 (m，3H)，2.44 – 2.34 (m，3H)，2.32 (s，3H)，2.31 – 2.27 (m，1H)，2.13 – 2.00 (m，4H)，1.74 – 1.59 (m，2H)，1.11 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)。；649.5 $[M+H]^+$	1.15
761		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-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.04 – 6.98 (m，2H)，6.96 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.74 – 6.63 (m，2H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.7 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.07 (dt，*J* = 11.3，5.1 Hz，2H)，2.99 – 2.84 (m，3H)，2.83 – 2.59 (m，6H)，2.40 – 2.30 (m，2H)，2.30 (s，3H)，2.09 – 2.03 (m，1H)，1.95 – 1.80 (m，3H)，1.63 (qd，*J* = 12.0，3.9 Hz，1H)，1.11 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)。；649.5 $[M+H]^+$	1.15
762		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-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.06 – 6.96 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.76 – 6.63 (m，2H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.07 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，2.99 – 2.84 (m，3H)，2.84 – 2.73 (m，3H)，2.73 – 2.60 (m，3H)，2.40 – 2.31 (m，2H)，2.30 (s，3H)，2.10 – 2.06 (m，1H)，1.89 (dd，*J* =	1.16

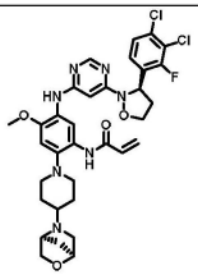
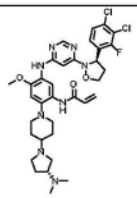
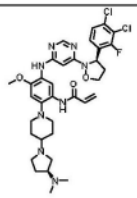
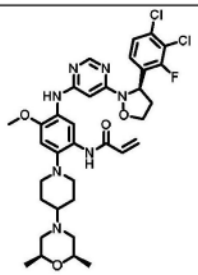
[0663]

			22.0，9.7 Hz，3H)，1.63 (q，J = 12.2，11.7 Hz，1H)，1.12 (d，J = 6.3 Hz，3H)。；649.5 $[M+H]^+$	
763		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.26 (s，1H)，9.27 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.86 (s，1H)，7.58 (dd，J = 7.1，2.1 Hz，1H)，7.42 (t，J = 8.8 Hz，1H)，7.40 – 7.35 (m，1H)，6.90 (d，J = 11.0 Hz，1H)，6.72 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.11 (s，1H)，5.79 – 5.71 (m，1H)，5.54 (dd，J = 8.5，5.5 Hz，2H)，3.89 (t，J = 6.1 Hz，1H)，3.80 (d，J = 2.6 Hz，4H)，3.56 (s，6H)，3.48 (s，3H)，3.36 (dd，J = 16.4，10.4 Hz，2H)，3.20 (d，J = 28.8 Hz，5H)，3.04 – 2.87 (m，4H)，2.81 (s，3H)，2.39 – 2.27 (m，2H)，2.06 (s，4H)。；679.5$[M+H]^+$	1.25
764		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.12 (s，1H)，9.31 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.86 (s，1H)，7.58 (dd，J = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.47 – 7.34 (m，3H)，6.96 (s，1H)，6.67 (dd，J = 16.7，10.6 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.1，1.9 Hz，1H)，6.10 (d，J = 9.8 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 7.7，3.8 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，5.5 Hz，2H)，4.02 (dq，J = 18.8，10.0，8.8 Hz，6H)，3.81 (s，5H)，3.56 (s，5H)，3.25 (s，6H)，3.17 – 3.06 (m，2H)，2.92 (t，J = 6.4 Hz，2H)，2.89 – 2.69 (m，9H)，2.47 – 2.26 (m，3H)，2.27 – 2.02 (m，5H)。；665.6$[M+H]^+$	1.13
765		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.38 (s，1H)，9.29 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.32 (td，J = 9.3，4.5 Hz，1H)，7.26 – 7.10 (m，3H)，6.93 (s，1H)，6.74 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.16 (s，1H)，5.79 – 5.71 (m，1H)，5.66 (dd，J = 8.7，5.6 Hz，2H)，4.07 (q，J = 7.8 Hz，2H)，3.81 (d，J = 2.5 Hz，5H)，3.45 (s，2H)，3.35 – 3.14 (m，4H)，2.95 (dq，J = 12.0，6.0 Hz，3H)，2.84 (s，6H)，2.71 (d，J = 4.9 Hz，1H)，2.36 – 2.09 (m，6H)，1.35 – 1.24 (m，3H)。；635.5$[M+H]^+$	1.33

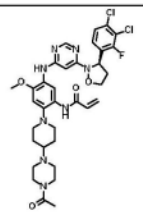
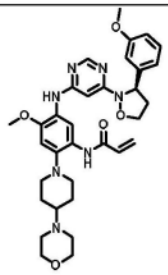
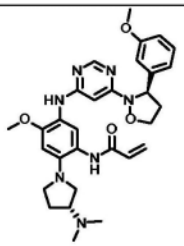
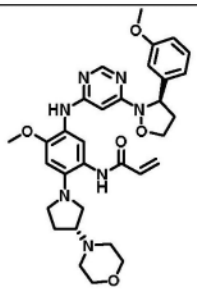
[0664]

766		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	622.5[M+H]$^+$	1.36
767		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.79 (s，1H)，8.41 (d，*J* = 9.9 Hz，2H)，8.32 (d，*J* = 1.2 Hz，2H)，7.40 (s，2H)，7.30 (ddd，*J* = 9.3，5.8，3.3 Hz，2H)，6.99 (td，*J* = 9.2，4.3 Hz，2H)，6.89 (ddd，*J* = 8.7，6.3，3.6 Hz，2H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.74 (dt，*J* = 9.9，1.9 Hz，1H)，4.07 – 3.99 (m，2H)，3.84 (d，*J* = 1.5 Hz，5H)，3.42 (s，3H)，3.08 (dd，*J* = 15.5，10.3 Hz，5H)，2.80 – 2.62 (m，10H)，2.55 (d，*J* = 3.3 Hz，3H)，2.44 (s，2H)，2.29 (ddd，*J* = 12.3，9.8，3.9 Hz，2H)，2.03 (s，12H)，1.70 (q，*J* = 10.8，10.3 Hz，3H)。；649.5[M+H]$^+$	1.36
768		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 (s，1H)，8.05 (s，1H)，7.47 – 7.41 (m，1H)，7.33 – 7.25 (m，1H)，7.16 – 7.05 (m，1H)，6.80 (s，1H)，6.50 – 6.37 (m，1H)，6.36 – 6.30 (m，1H)，6.30 – 6.19 (m，1H)，5.73 – 5.64 (m，1H)，5.47 – 5.39 (m，1H)，4.06 – 4.00 (m，1H)，3.89 – 3.82 (m，1H)，3.76 (s，3H)，3.13 – 3.08 (m，3H)，3.08 – 2.99 (m，6H)，2.95 – 2.88 (m，2H)，2.75 – 2.64 (m，8H)，2.43 – 2.37 (m，1H)，2.26 – 2.18 (m，1H)，1.98 – 1.91 (m，2H)，1.80 – 1.70 (m，3H) ；679.3[M+H]$^+$	1.33
769		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.16 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.48 – 7.40 (m，1H)，7.31 – 7.25 (m，1H)，7.14 – 7.04 (m，1H)，6.80 (s，1H)，6.51 – 6.38 (m，1H)，6.33 (s，1H)，6.31 – 6.18 (m，1H)，5.74 – 5.63 (m，1H)，5.48 – 5.36 (m，1H)，4.07 – 4.01 (m，1H)，3.89 – 3.81 (m，1H)，3.77 (s，3H)，3.11 (s，1H)，3.05 – 3.00 (m，3H)，2.93 – 2.85 (m，2H)，2.77 – 2.64 (m，5H)，2.45 (s，6H)，2.27 – 2.10 (m，3H)，2.05 – 1.98 (m，2H)，1.73 – 1.64 (m，2H) ；665.3[M+H]$^+$	1.33

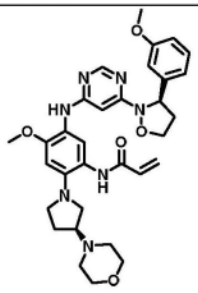
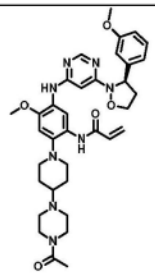
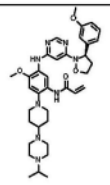
[0665]

770		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.24 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.4, 10.3 Hz, 1H), 6.27 – 6.19 (m, 2H), 5.79 – 5.65 (m, 2H), 4.74 – 4.53 (m, 3H), 4.29 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.92 – 2.72 (m, 3H), 2.31 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 10.5 Hz, 3H)。684.2[M+H]$^+$	1.54
771		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	699.5[M+H]$^+$	1.47
772		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	699.3 [M+H]$^+$	1.49
773		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.29 – 6.17 (m, 2H), 5.78 – 5.64 (m, 2H), 4.28 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 22.5, 11.6 Hz, 4H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.22 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。700.5 [M+H]$^+$	1.62

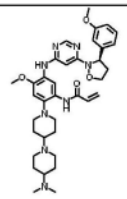
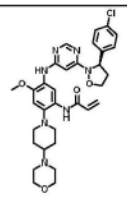
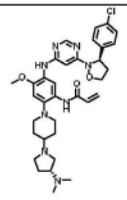
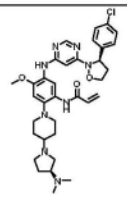
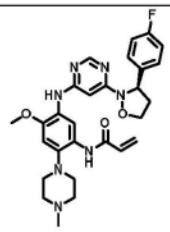
[0666]

774		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	713.3 $[M+H]^+$	1.54
775		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.28 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.0 Hz，1H)，6.99 (dd，J = 5.0，3.0 Hz，2H)，6.89 (s，1H)，6.82 – 6.78 (m，1H)，6.55 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.40 – 6.32 (m，2H)，5.79 (dd，J = 10.3，1.5 Hz，1H)，5.48 (dd，J = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.96 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.79 (d，J = 4.7 Hz，7H)，3.17 – 3.11 (m，2H)，2.82 – 2.74 (m，7H)，2.56 (tt，J = 11.6，4.0 Hz，1H)，2.37 – 2.28 (m，1H)，2.12 – 2.06 (m，2H)，1.80 – 1.74 (m，2H); 616.5[M+H]+	1.03
776		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.11 (s，1H)，7.70 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.0 Hz，1H)，6.99 (dd，J = 5.0，3.0 Hz，2H)，6.83 – 6.78 (m，1H)，6.68 (s，1H)，6.52 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (dd，J = 17.1，1.7 Hz，1H)，6.30 (s，1H)，5.79 (dd，J = 10.1，1.7 Hz，1H)，5.50 – 5.46 (m，1H)，4.12 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.93 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.78 (s，3H)，3.42 – 3.32 (m，5H)，2.81 – 2.73 (m，1H)，2.59 (s，6H)，2.37 – 2.28 (m，2H)，2.07 – 2.01 (m，1H); 560.5[M+H]+	1.00
777		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.10 (s，1H)，7.64 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.0 Hz，1H)，6.99 (dd，J = 5.1，3.1 Hz，2H)，6.82 – 6.78 (m，1H)，6.64 (s，1H)，6.52 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.34 (dd，J = 17.0，1.7 Hz，1H)，6.27 (s，1H)，5.77 (dd，J = 10.3，1.7 Hz，1H)，5.49 – 5.45 (m，1H)，4.11 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.93 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.78 (s，3H)，3.74 (t，J = 4.8 Hz，4H)，3.39 – 3.32 (m，2H)，3.30 – 3.26	1.06

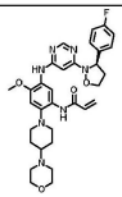
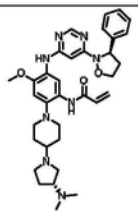
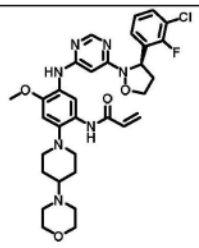
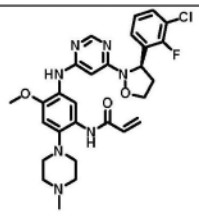
[0667]

			(m，2H)，2.98 (p，J = 7.3 Hz，1H)，2.76 (tq，J = 8.0，4.5，4.0 Hz，1H)，2.64 (dt，J = 10.2，4.8 Hz，2H)，2.55 (dt，J = 11.8，5.1 Hz，2H)，2.32 (ddt，J = 11.6，7.7，3.9 Hz，1H)，2.23 (dtd，J = 13.8，6.7，2.7 Hz，1H)，1.94 – 1.86 (m，1H)；602.5[M+H]+	
778		N-(4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-吗啉代吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.10 (s，1H)，7.63 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.1 Hz，1H)，7.02 – 6.95 (m，2H)，6.82 – 6.78 (m，1H)，6.64 (s，1H)，6.52 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.39 – 6.21 (m，2H)，5.78 (dd，J = 10.2，1.7 Hz，1H)，5.46 (dd，J = 8.5，4.7 Hz，1H)，4.11 (td，J = 7.8，4.4 Hz，1H)，3.92 (q，J = 7.8 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.78 (s，3H)，3.74 (t，J = 4.8 Hz，4H)，3.36 – 3.32 (m，2H)，3.27 (dt，J = 9.3，4.4 Hz，2H)，3.00 (p，J = 7.2 Hz，1H)，2.76 (ddt，J = 12.3，8.0，3.9 Hz，1H)，2.66 (dt，J = 9.7，4.6 Hz，2H)，2.56 (dt，J = 11.3，4.8 Hz，2H)，2.32 (ddt，J = 11.7，7.8，3.9 Hz，1H)，2.23 (dtd，J = 13.7，6.8，2.9 Hz，1H)，1.94 – 1.87 (m，1H)；602.5[M+H]+	1.02
779		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.27 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.24 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.99 (dd，J = 5.0，2.9 Hz，2H)，6.89 (s，1H)，6.83 – 6.78 (m，1H)，6.54 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.41 – 6.30 (m，2H)，5.79 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.51 – 5.45 (m，1H)，4.13 (td，J = 7.8，4.3 Hz，1H)，3.96 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.78 (s，3H)，3.63 (dt，J = 15.5，5.3 Hz，4H)，3.13 (d，J = 11.3 Hz，2H)，2.83 – 2.72 (m，5H)，2.69 (t，J = 5.2 Hz，2H)，2.53 (tt，J = 11.5，3.9 Hz，1H)，2.38 – 2.28 (m，1H)，2.11 (s，3H)，2.06 – 2.00 (m，2H)，1.83 – 1.73 (m，2H)；657.6[M+H]+	1.12
780		N-(2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰	657.6[M+H]+	1.12

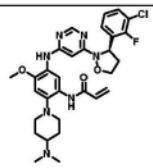
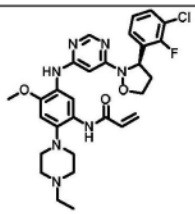
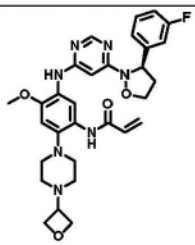
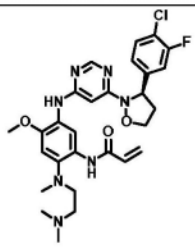
[0668]

		胺;		
781		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	657.7[M+H]+	1.04
782		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	620.5 $[M+H]^+$	1.38
783		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	647.6 $[M+H]^+$	1.12
784		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	647.6 $[M+H]^+$	1.13
785		N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.28 – 6.15 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.87 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H)。; 534.4 $[M+H]^+$	1.28

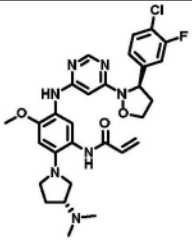
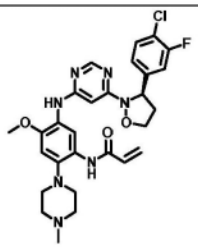
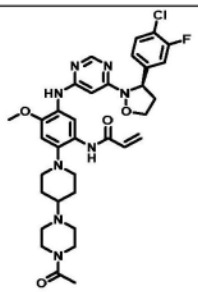
[0669]

786		N-(5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	604.5 $[M+H]^+$	1.3
787		N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-苯基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 9.71 (s，1H)，9.23 (s，1H)，8.27 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.37 (m，4H)，7.29 (td，*J* = 5.3，3.0 Hz，1H)，6.91 (m，1H)，6.64 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，1H)，6.07 (s，1H)，5.82 – 5.70 (m，1H)，5.51 (d，*J* = 9.1 Hz，1H)，4.29 (m，2H)，4.03 (m，4H)，3.80 (s，3H)，3.23 (m，3H)，2.95 – 2.69 (m，12H)，2.36 – 2.26 (m，1H)，2.18 (m，2H)，2.06 (m，2H)。；613.6 $[M+H]^+$	1.00
788		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.20 (s，1H)，8.29 (d，*J* = 4.6 Hz，1H)，7.92 (s，1H)，7.55 (t，*J* = 7.5 Hz，1H)，7.36 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.24 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.67 (dd，*J* = 17.3，10.5 Hz，1H)，6.25 (d，*J* = 16.6 Hz，1H)，6.17 (s，1H)，5.81 – 5.66 (m，2H)，4.31 (t，*J* = 6.0 Hz，1H)，4.04 (dt，*J* = 10.7，5.9 Hz，1H)，4.01 – 3.90 (m，4H)，3.81 (s，3H)，3.22 (d，*J* = 11.4 Hz，3H)，3.18 – 3.10 (m，3H)，3.01 – 2.90 (m，2H)，2.78 (t，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.30 (dt，*J* = 12.9，6.5 Hz，1H)，2.21 (d，*J* = 11.7 Hz，3H)，2.05 (t，*J* = 12.4 Hz，2H)。；638.5[M+H]+	1.28
789		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.15 (d，*J* = 11.3 Hz，1H)，8.26 (q，*J* = 5.7 Hz，1H)，7.58 – 7.50 (m，1H)，7.42 – 7.34 (m，1H)，7.24 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.86 (d，*J* = 15.2 Hz，1H)，6.29 – 6.18 (m，2H)，5.74 (dt，*J* = 13.0，5.2 Hz，2H)，4.32 – 4.23 (m，1H)，4.00 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，3.83 (d，*J* = 2.7 Hz，3H)，3.80 – 3.71 (m，4H)，3.31 (d，*J* = 12.4 Hz，1H)，3.19 (dd，*J* = 10.3，6.1 Hz，4H)，3.16 – 3.07 (m，3H)，2.82 (d，*J* = 4.6 Hz，2H)，2.27 (s，1H)。；568.5[M+H]+	1.41

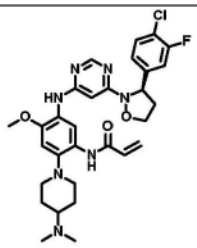
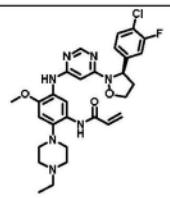
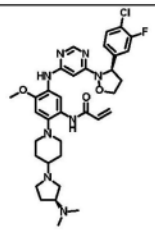
[0670]

790		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	; 596.5[M+H]+	1.41
791		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 6.23 (ddd, *J* = 16.5, 14.4, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 17.3, 10.2 Hz, 1H), 5.78 – 5.67 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 3.75 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 3.16 – 3.10 (m, 4H), 2.80 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 6H), 2.73 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H)。; 596.5[M+H]+	1.39
792		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.64 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 4.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.57 (d, *J* = 24.1 Hz, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H)。; 576.5[M+H]$^+$	1.29
793		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.32 (td, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 5.7 Hz,	1.31

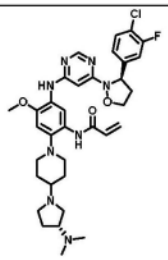
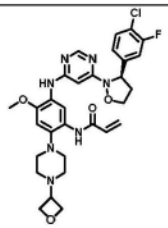
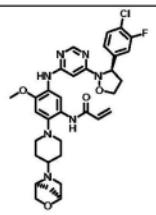
[0671]

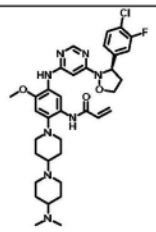
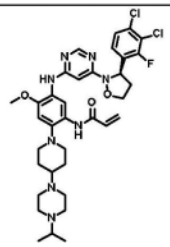
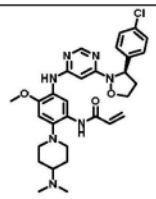
			2H)，3.27 (t，*J* = 5.6 Hz，2H)，3.20 (s，1H)，2.94 (q，*J* = 8.9，7.3 Hz，1H)，2.85 – 2.73 (m，6H)，2.67 (s，3H)，2.41 – 2.28 (m，1H)。；571.3[M+H]$^+$	
794		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.04 (s，1H)，7.45 – 7.27 (m，2H)，7.17 (dd，*J* = 10.1，2.1 Hz，1H)，7.09 (dd，*J* = 8.3，2.0 Hz，1H)，6.65 (s，1H)，6.60 (dd，*J* = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.28 (dd，*J* = 17.0，1.7 Hz，1H)，5.95 (s，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.3，1.7 Hz，1H)，5.43 (d，*J* = 7.3 Hz，1H)，4.30 (td，*J* = 7.6，4.2 Hz，1H)，4.06 (td，*J* = 8.2，6.6 Hz，1H)，3.91 (q，*J* = 6.5 Hz，1H)，3.77 (s，3H)，3.59 (dd，*J* = 10.9，4.8 Hz，1H)，3.54 – 3.43 (m，2H)，3.20 (s，1H)，3.19 – 3.13 (m，1H)，2.97 – 2.90 (m，1H)，2.86 (d，*J* = 10.8 Hz，6H)，2.47 – 2.30 (m，2H)，2.22 (dd，*J* = 13.9，6.7 Hz，1H)。；583.4[M+H]$^+$	1.24
795		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.08 (s，1H)，7.87 (s，1H)，7.38 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.18 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，7.10 (dd，*J* = 8.3，2.0 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.59 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.30 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.95 (s，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.42 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，4.31 (td，*J* = 7.6，4.1 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.53 (d，*J* = 11.9 Hz，2H)，3.42 – 3.31 (m，2H)，3.22 – 3.17 (m，6H)，2.90 (s，3H)，2.41 – 2.29 (m，1H)。；568.3[M+H]$^+$	1.27
796		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.20 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.33 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.22 (dd，*J* = 10.5，2.0 Hz，1H)，7.15 (dd，*J* = 8.5，2.0 Hz，1H)，6.80 (s，1H)，6.44 (dd，*J* = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.34 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.69 (dd，*J* = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.44 (dd，*J* = 8.7，4.7 Hz，1H)，4.10 – 3.98 (m，1H)，3.86 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.76 (s，3H)，3.50 (dt，*J* = 16.1，5.4 Hz，4H)，3.03 (d，*J* = 11.4 Hz，2H)，2.76 – 2.61 (m，3H)，2.60 – 2.45 (m，4H)，2.35 (s，1H)，2.28 – 2.13 (m，1H)，2.01 (s，	1.28

[0672]

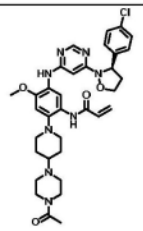
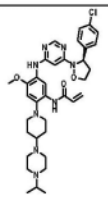
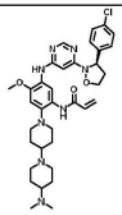
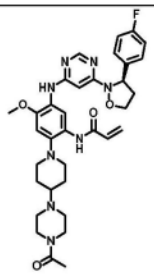
			3H)，1.91 (d，J = 11.7 Hz，2H)，1.74 – 1.60 (m，2H)。；679.4[M+H]$^+$	
797		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.24 (s，1H)，7.92 (s，1H)，7.51 (t，J = 7.9 Hz，1H)，7.31 (dd，J = 10.0，2.0 Hz，1H)，7.26 – 7.05 (m，2H)，6.70 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.47 (dd，J = 16.8，1.5 Hz，1H)，6.10 (s，1H)，5.99 – 5.80 (m，1H)，5.54 (t，J = 7.1 Hz，1H)，4.45 (td，J = 7.5，3.9 Hz，1H)，4.20 (q，J = 7.7 Hz，1H)，3.93 (s，3H)，3.75 (p，J = 6.6 Hz，1H)，3.65 – 3.34 (m，4H)，3.13 – 3.05 (m，1H)，2.98 (s，6H)，2.91 (d，J = 3.1 Hz，1H)，2.48 (dd，J = 13.0，6.6 Hz，1H)，2.35 (d，J = 12.3 Hz，2H)，2.27 – 2.12 (m，2H)。；597.4[M+H]$^+$	1.28
798		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.08 (s，1H)，7.88 (s，1H)，7.38 (t，J = 7.9 Hz，1H)，7.18 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，7.10 (dd，J = 8.3，2.0 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.60 (dd，J = 16.9，10.3 Hz，1H)，6.29 (dd，J = 16.9，1.6 Hz，1H)，5.96 (s，1H)，5.73 (dd，J = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.42 (d，J = 7.4 Hz，1H)，4.31 (td，J = 7.6，4.2 Hz，1H)，4.07 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.58 (d，J = 11.9 Hz，2H)，3.41 – 3.27 (m，2H)，3.21 (tt，J = 4.4，2.1 Hz，7H)，3.00 – 2.84 (m，1H)，2.42 – 2.23 (m，1H)，1.34 (t，J = 7.3 Hz，3H)。；582.3[M+H]$^+$	1.28
799		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.09 (s，1H)，7.80 (s，1H)，7.38 (t，J = 7.9 Hz，1H)，7.14 (ddd，J = 31.8，9.2，2.0 Hz，2H)，6.98 (s，1H)，6.56 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.33 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，5.95 (s，1H)，5.75 (dd，J = 10.2，1.6 Hz，1H)，5.41 (s，1H)，4.32 (td，J = 7.5，4.1 Hz，1H)，4.08 (td，J = 8.3，6.6 Hz，2H)，3.79 (s，5H)，3.66 – 3.40 (m，3H)，3.38 – 3.24 (m，3H)，3.06 – 2.77 (m，9H)，2.60 (s，1H)，2.33 (ddd，J = 37.1，18.9，9.9 Hz，4H)，2.13 (s，2H)。；666.5[M+H]$^+$	1.17

[0673]

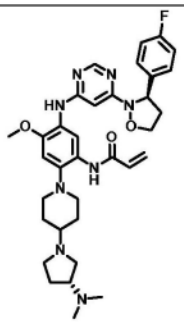
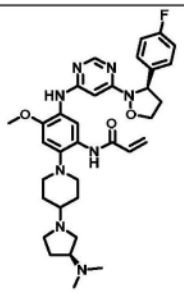
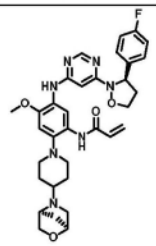
800		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 10.36 (s，1H)，9.39 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.60 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.25 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.98 (d，*J* = 7.0 Hz，1H)，6.72 (dt，*J* = 17.1，8.4 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.81 – 5.73 (m，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.32 (td，*J* = 7.6，4.4 Hz，2H)，4.21 (s，1H)，4.05 (dq，*J* = 26.8，9.7，8.7 Hz，3H)，3.70 – 3.50 (m，2H)，3.40 (s，1H)，3.28 (d，*J* = 12.1 Hz，2H)，2.95 (tq，*J* = 12.2，7.3，5.9 Hz，1H)，2.88 – 2.75 (m，8H)，2.48 – 2.40 (m，1H)，2.33 (dtd，*J* = 12.7，7.5，5.2 Hz，1H)，2.15 (dd，*J* = 30.8，18.7 Hz，4H)。；665.5[M+H]$^+$	1.37
801		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.22 (dd，*J* = 15.0，7.8 Hz，1H)，8.32 (d，*J* = 4.0 Hz，1H)，8.01 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.60 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.25 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.93 (d，*J* = 3.9 Hz，1H)，6.73 (dt，*J* = 17.2，8.5 Hz，1H)，6.25 (dt，*J* = 17.1，2.5 Hz，1H)，6.08 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，5.83 – 5.71 (m，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.5，5.5 Hz，1H)，4.81 (q，*J* = 7.8 Hz，2H)，4.69 (h，*J* = 7.8，6.3 Hz，1H)，4.56 (s，1H)，4.31 (tt，*J* = 7.5，3.8 Hz，1H)，4.08 (q，*J* = 7.2 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.63 (s，1H)，3.56 – 3.47 (m，1H)，2.98 – 2.87 (m，1H)，2.40 (d，*J* = 7.2 Hz，7H)。；610.4[M+H]$^+$	1.46
802		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.17 (s，1H)，9.30 (d，*J* = 32.5 Hz，1H)，8.33 (t，*J* = 2.9 Hz，1H)，7.85 (d，*J* = 12.8 Hz，1H)，7.60 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.30 – 7.16 (m，1H)，6.92 (d，*J* = 7.2 Hz，1H)，6.61 (dt，*J* = 17.7，10.2 Hz，1H)，6.25 (dt，*J* = 17.1，2.2 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.1，1.8 Hz，2H)，5.55 (dd，*J* = 8.6，5.5 Hz，1H)，4.80 – 4.40 (m，3H)，4.30 (q，*J* = 6.9 Hz，1H)，4.21 (d，*J* = 10.3 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 5.4，3.2 Hz，	1.46

				1H)，3.82 (d，*J* = 2.2 Hz，3H)，3.70 (dd，*J* = 9.6，5.2 Hz，1H)，3.57 – 3.08 (m，5H)，3.02 – 2.63 (m，3H)，2.32 (dtd，*J* = 12.8，7.5，5.0 Hz，2H)，2.20 – 1.91 (m，5H)。；650.4[M+H]$^+$	
[0674]	803		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.37 – 9.18 (m，1H)，8.34 (s，1H)，7.87 (s，1H)，7.60 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.78 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，2.0 Hz，1H)，6.18 – 6.03 (m，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.31 (td，*J* = 7.6，4.4 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.62 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，3.52 (s，1H)，3.38 (d，*J* = 12.2 Hz，1H)，3.24 (d，*J* = 11.3 Hz，2H)，3.20 – 3.08 (m，2H)，3.07 – 2.90 (m，2H)，2.81 (d，*J* = 13.2 Hz，2H)，2.71 (d，*J* = 4.8 Hz，6H)，2.33 (dd，*J* = 12.2，5.7 Hz，5H)，2.22 – 2.03 (m，4H)。；679.6[M+H]$^+$	1.34
	804		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.87 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.98 (s，1H)，7.53 (dd，*J* = 8.6，1.5 Hz，1H)，7.41 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.71 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，2H)，5.73 (ddd，*J* = 25.8，9.3，3.8 Hz，2H)，4.30 (d，*J* = 4.1 Hz，1H)，4.03 (d，*J* = 7.9 Hz，3H)，3.82 (s，3H)，3.60 (t，*J* = 6.4 Hz，2H)，3.48 (d，*J* = 7.0 Hz，2H)，3.22 (d，*J* = 11.3 Hz，3H)，3.00 – 2.88 (m，2H)，2.85 – 2.76 (m，2H)，2.31 (dd，*J* = 13.2，6.0 Hz，2H)，2.21 – 2.02 (m，5H)，1.32 (d，*J* = 6.6 Hz，6H)。；713.6 [M+H]$^+$	1.53
	805		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.78 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.31 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.47 (s，1H)，7.39 (d，J = 8.5 Hz，2H)，7.30 (d，J = 8.5 Hz，2H)，6.73 (s，1H)，6.64 (s，1H)，6.43 – 6.28 (m，2H)，5.75 (dd，J = 8.9，2.7 Hz，1H)，5.65 (dd，J = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.14 (td，J = 8.0，4.4 Hz，1H)，4.05 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.11 (d，J = 11.4 Hz，	1.21

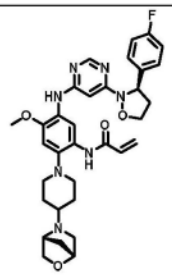
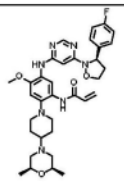
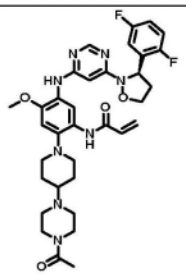
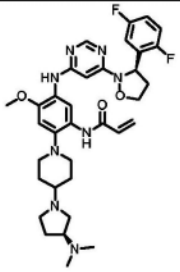
[0675]

			2H)，2.82 – 2.71 (m，4H)，2.57 (s，6H)，2.33 (dp，J = 12.4，4.4，3.9 Hz，1H)，2.12 (d，J = 12.4 Hz，2H)，1.86 (tt，J = 13.0，7.6 Hz，2H)；578.5[M+H]+	
806		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.26 (d，J = 3.5 Hz，1H)，8.14 (s，1H)，7.42 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.33 (d，J = 8.5 Hz，2H)，6.90 (s，1H)，6.54 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.41 – 6.31 (m，2H)，5.79 (d，J = 10.3 Hz，1H)，5.52 (dd，J = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.9，4.3 Hz，1H)，3.96 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.62 (dt，J = 14.9，5.0 Hz，4H)，3.17 – 3.10 (m，2H)，2.78 (ddd，J = 11.9，7.8，4.2 Hz，3H)，2.70 (dt，J = 21.8，5.2 Hz，4H)，2.50 (tt，J = 11.4，3.8 Hz，1H)，2.35 – 2.28 (m，1H)，2.11 (s，3H)，2.06 – 2.00 (m，2H)，1.78 (dd，J = 12.4，4.0 Hz，2H)；661.5[M+H]+	1.22
807		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	661.6[M+H]+	1.18
808		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)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)丙烯酰胺；	661.6[M+H]+	1.13
809		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.00 (s，1H)，9.21 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.41 (dt，J = 6.5，2.7 Hz，2H)，7.18 (d，J = 8.8 Hz，2H)，6.90 (s，1H)，6.70 (dd，J = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.08 (s，1H)，5.75 (dd，J = 10.0，2.0 Hz，1H)，5.53 (dd，J = 8.5，5.2 Hz，1H)，4.49 (d，J = 13.6 Hz，1H)，4.33 – 4.28 (m，1H)，4.04 (s，1H)，3.80 (s，3H)，3.48 (d，J = 5.1 Hz，2H)，3.19 (d，J = 17.9 Hz，6H)，3.04 – 2.88 (m，4H)，2.78 (s，2H)，2.30	1.12

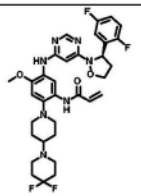
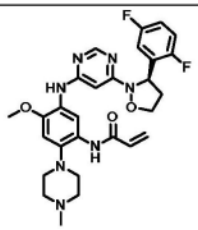
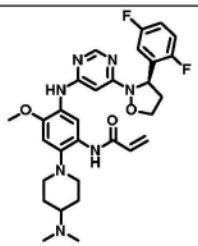
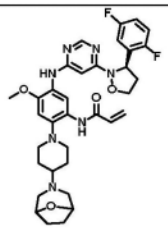
[0676]

			(d，J = 7.6 Hz，2H)，2.20 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.06 (s，3H)。；645.6 $[M+H]^+$	
810		N-(2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.25 (s，1H)，9.34 (s，1H)，8.33 (s，1H)，7.83 (s，1H)，7.40 (dd，J = 8.6，5.5 Hz，2H)，7.20 (t，J = 8.8 Hz，2H)，6.96 (d，J = 7.6 Hz，1H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.0 Hz，1H)，6.29 – 6.23 (m，1H)，6.06 (s，1H)，5.79 – 5.72 (m，1H)，5.53 (dd，J = 8.4，5.4 Hz，1H)，4.33 (s，1H)，4.08 (d，J = 7.6 Hz，2H)，4.00 (d，J = 3.7 Hz，2H)，3.89 (d，J = 5.9 Hz，1H)，3.75 (s，1H)，3.64 (d，J = 8.8 Hz，1H)，3.59 – 3.51 (m，1H)，3.39 (s，1H)，3.28 – 3.21 (m，2H)，2.95 (td，J = 7.5，4.1 Hz，1H)，2.85 – 2.75 (m，8H)，2.46 – 2.38 (m，1H)，2.31 (d，J = 7.6 Hz，1H)，2.23 – 2.08 (m，4H)，1.65 – 1.56 (m，1H)，1.47 – 1.37 (m，1H)。；631.3 $[M+H]^+$	1.04
811		N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.87 (s，1H)，9.26 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.46 – 7.37 (m，2H)，7.20 (t，J = 8.8 Hz，2H)，6.93 (d，J = 7.6 Hz，1H)，6.66 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，6.11 – 5.97 (m，1H)，5.76 (d，J = 10.7 Hz，1H)，5.52 (t，J = 7.0 Hz，1H)，4.29 (d，J = 4.8 Hz，1H)，4.06 – 3.96 (m，3H)，3.93 (s，2H)，3.81 (s，3H)，3.39 (s，1H)，3.20 (d，J = 25.1 Hz，4H)，3.07 – 2.99 (m，1H)，2.87 – 2.81 (m，6H)，2.72 (d，J = 4.9 Hz，2H)，2.33 – 2.26 (m，2H)，2.20 – 2.01 (m，4H)。；631.3 $[M+H]^+$	1.03
812		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	616.3 $[M+H]^+$	1.11

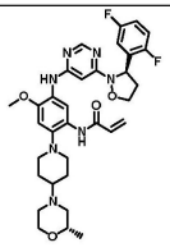
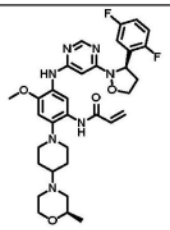
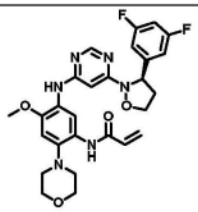
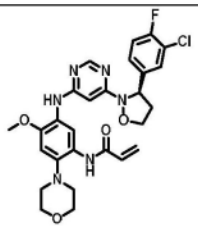
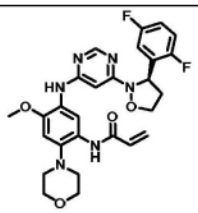
[0677]

813		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.28 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 – 6.54 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 4.73 – 4.53 (m, 3H), 4.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.23 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.95 – 2.71 (m, 4H), 2.32 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 3H)。; 616.3 $[M+H]^+$	1.13
814		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	632.3 $[M+H]^+$	1.18
815		N-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.32 (td, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (ddt, J = 9.1, 5.9, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.32 (td, J = 7.6, 4.0 Hz, 3H), 4.09 – 3.96 (m, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.73 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 4H), 2.96 (dtd, J = 19.3, 11.7, 9.7, 4.7 Hz, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.06 (s, 4H)。; 663.6$[M+H]^+$	1.18
816		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.32 (td, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.88 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.78 – 5.72 (m, 1H), 5.67 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 3.81 (s, 5H), 3.71 – 3.60 (m, 3H), 3.43 (s, 2H),	1.10

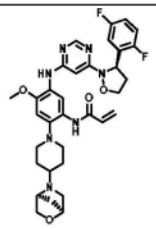
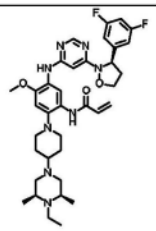
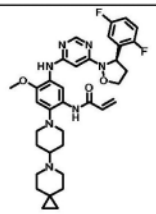
[0678]

			3.20 (t，J = 12.0 Hz，5H)，2.91 (dt，J = 11.8，4.7 Hz，2H)，2.83 – 2.55 (m，5H)，2.44 – 2.16 (m，6H)，2.05 (d，J = 11.9 Hz，2H)。；649.5[M+H]$^+$	
817		N-(2-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	656.5[M+H]$^+$	1.27
818		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.38 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.37 – 7.28 (m，1H)，7.03 – 6.94 (m，2H)，6.93 – 6.86 (m，1H)，6.78 (d，J = 16.4 Hz，2H)，6.37 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.27 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.90 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.75 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，2.95 – 2.89 (m，4H)，2.87 – 2.79 (m，1H)，2.40 (s，3H)，2.34 – 2.25 (m，1H)，1.66 – 1.62 (m，4H)。；552.4 [M+H]$^+$	1.18
819		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.88 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.37 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.37 – 7.28 (m，1H)，7.03 – 6.97 (m，1H)，6.95 (s，1H)，6.93 – 6.87 (m，1H)，6.76 (d，J = 2.4 Hz，2H)，6.41 – 6.32 (m，1H)，6.26 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.90 (dd，J = 8.8，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.16 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.08 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.88 – 2.80 (m，1H)，2.79 – 2.70 (m，2H)，2.43 (s，6H)，2.32 – 2.25 (m，2H)，2.09 (d，J = 12.6 Hz，2H)，1.74 – 1.70 (m，2H)。；580.4 [M+H]$^+$	1.19
820		N-(2-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	；648.5 [M+H]$^+$	1.25

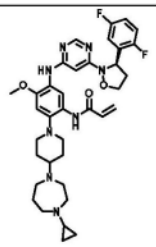
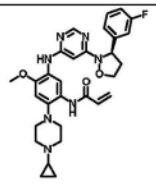
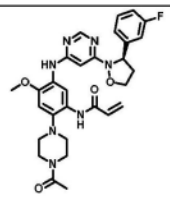
[0679]

821		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	636.5 $[M+H]^+$	1.23
822		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	636.5 $[M+H]^+$	1.22
823		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.59 – 5.54 (m, 1H), 4.15 (td, J = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 5.9 Hz, 7H), 2.98 – 2.91 (m, 4H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 1H)。; 539.4 $[M+H]^+$	1.46
824		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (td, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 5.5 Hz, 7H), 2.98 – 2.91 (m, 4H), 2.82 (dtd, J = 12.2, 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 16.4, 10.4, 6.5 Hz, 1H)。; 555.4 $[M+H]^+$	1.50
825		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.26 (ddd, J = 9.1, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.61 – 6.49 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.84 – 5.73 (m, 2H), 4.15 (td, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.00 (q, J	1.46

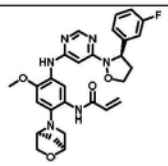
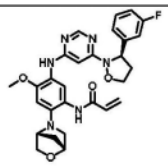
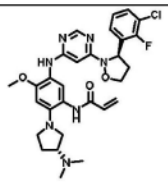
[0680]

			= 8.0 Hz，1H)，3.92 – 3.86 (m，7H)，2.98 – 2.93 (m，4H)，2.86 (ddd，*J* = 16.7，8.2，4.2 Hz，1H)，2.34 – 2.22 (m，1H)。；539.4 $[M+H]^+$	
826		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.29 – 7.21 (m，1H)，7.20 – 7.10 (m，1H)，7.08 – 7.00 (m，1H)，6.94 (s，1H)，6.62 – 6.46 (m，2H)，6.41 – 6.31 (m，1H)，5.87 – 5.70 (m，2H)，4.21 – 4.13 (m，3H)，4.02 – 3.96 (m，1H)，3.90 (s，3H)，3.80 – 3.72 (m，1H)，3.19 – 3.13 (m，2H)，3.02 – 2.91 (m，2H)，2.90 – 2.80 (m，3H)，2.32 – 2.23 (m，1H)，2.20 – 2.13 (m，1H)，2.13 – 2.07 (m，1H)，2.07 – 2.02 (m，2H)，1.86 – 1.76 (m，2H) ；634.3$[M+H]^+$	1.22
827		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-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.18 (s，1H)，7.11 – 7.01 (m，2H)，6.92 (s，1H)，6.90 – 6.78 (m，1H)，6.64 – 6.50 (m，1H)，6.46 (s，1H)，6.41 – 6.31 (m，1H)，5.86 – 5.78 (m，1H)，5.61 – 5.51 (m，1H)，4.18 – 4.13 (m，1H)，4.00 – 3.94 (m，1H)，3.88 (s，3H)，3.30 – 3.27 (m，3H)，3.24 – 3.13 (m，6H)，2.86 – 2.76 (m，4H)，2.60 – 2.52 (m，1H)，2.43 – 2.32 (m，3H)，1.84 – 1.76 (m，2H)，1.35 – 1.33 (m，6H)，1.25 – 1.21 (m，3H) ；677.4$[M+H]^+$	1.23
828		N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (s，1H)，8.19 (s，1H)，7.31 – 7.21 (m，1H)，7.21 – 7.10 (m，1H)，7.08 – 7.00 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.65 – 6.48 (m，2H)，6.41 – 6.33 (m，1H)，5.86 – 5.72 (m，2H)，4.19 – 4.12 (m，1H)，4.01 – 3.96 (m，1H)，3.90 (s，3H)，3.31 – 3.21 (m，5H)，2.96 – 2.79 (m，4H)，2.36 – 2.15 (m，4H)，2.12 – 1.99 (m，3H)，1.82 – 1.68 (m，3H)，0.53 (s，4H) ；646.3$[M+H]^+$	1.33

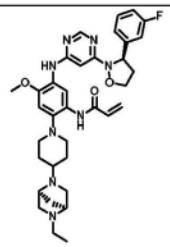
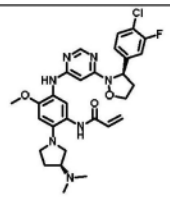
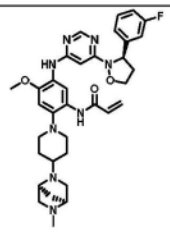
[0681]

829		N-(2-(4-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 (d，J = 3.8 Hz，1H)，8.11 (s，1H)，7.18 (ddd，J = 3.2，5.8，9.2 Hz，1H)，7.08 (td，J = 4.3，9.3 Hz，1H)，6.97 (dt，J = 4.2，8.7 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.57 – 6.41 (m，2H)，6.31 (d，J = 16.9 Hz，1H)，5.80 – 5.64 (m，2H)，4.07 (dd，J = 4.2，8.0 Hz，1H)，3.92 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.34 – 3.27 (m，3H)，3.15 (d，J = 12.1 Hz，3H)，3.08 – 3.04 (m，2H)，2.93 (q，J = 5.8，6.2 Hz，3H)，2.79 (ddd，J = 6.2，9.9，15.1 Hz，3H)，2.21 (dtd，J = 4.5，8.0，12.6 Hz，1H)，2.11 – 1.92 (m，7H)，0.52 (dd，J = 4.3，6.4 Hz，2H)，0.49 – 0.42 (m，2H) ； 675.4[M+H]$^+$	1.14
830		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.84 (s，1H)，9.45 (s，1H)，9.13 (s，1H)，8.26 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.42 (td，J = 7.9，6.0 Hz，1H)，7.31 – 7.17 (m，2H)，7.11 (td，J = 8.5，2.7 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.74 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.33 – 6.12 (m，2H)，5.77 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.5，5.3 Hz，1H)，4.25 (q，J = 7.2，6.7 Hz，1H)，3.97 (q，J = 7.8 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.55 (s，3H)，3.21 (d，J = 4.7 Hz，4H)，2.96 – 2.81 (m，2H)，2.36 – 2.22 (m，2H)，1.22 – 1.11 (m，2H)，0.85 (d，J = 7.1 Hz，2H)。； 560.4[M+H]$^+$	1.14
831		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.80 (s，1H)，9.18 (s，1H)，8.29 (s，1H)，8.00 (s，1H)，7.42 (td，J = 8.0，6.1 Hz，1H)，7.20 (dd，J = 14.6，5.3 Hz，2H)，7.12 (td，J = 8.6，2.6 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.69 (dd，J = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.75 (dd，J = 10.2，2.0 Hz，1H)，5.59 – 5.47 (m，1H)，4.29 (dt，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，4.03 (d，J = 7.7 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.66 (d，J = 4.8 Hz，4H)，2.87 (dt，J = 16.2，4.9 Hz，5H)，2.32 (h，J = 7.4 Hz，1H)，2.05 (s，3H)。； 562.4[M+H]$^+$	1.30

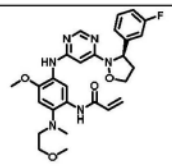
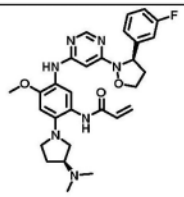
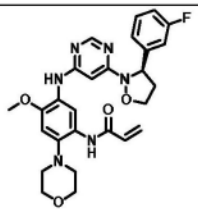
[0682]

832		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 4H), 6.52 – 6.39 (m, 2H), 6.19 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 21.0 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 1.85 (q, J = 9.8 Hz, 2H)。; 533.4[M+H]$^+$	1.29
833		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5- 基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.04 (m, 4H), 6.54 – 6.41 (m, 2H), 6.19 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.32 (dq, J = 12.8, 7.3, 6.5 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 17.8, 8.3 Hz, 2H)。; 533.5[M+H]$^+$	1.29
834		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 1H), 6.71 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 6.26 – 6.10 (m, 2H), 5.71 (td, J = 6.0, 2.6 Hz, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 3.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.83 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.13 (dt, J = 11.7, 4.1 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 6H), 2.38 – 2.20 (m, 3H)。; 582.4[M+H]+	1.21

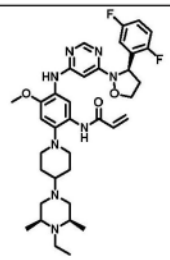
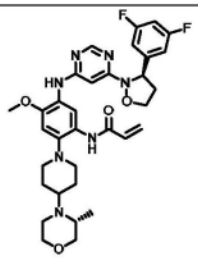
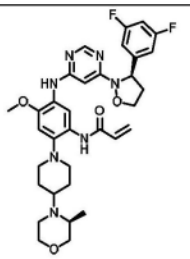
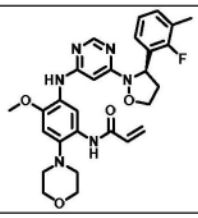
[0683]

835		N-(2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.24 (d，J = 12.7 Hz，1H)，8.28 (s，1H)，7.90 (s，1H)，7.42 (td，J = 8.0，6.1 Hz，1H)，7.26 – 7.17 (m，2H)，7.12 (td，J = 8.7，2.7 Hz，1H)，6.90 (d，J = 17.0 Hz，1H)，6.58 (t，J = 13.9 Hz，1H)，6.25 (ddd，J = 17.1，4.8，1.9 Hz，1H)，6.19 – 6.01 (m，1H)，5.76 (d，J = 10.5 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.5，5.3 Hz，1H)，4.56 (s，1H)，4.27 (td，J = 7.9，7.4，4.7 Hz，1H)，4.01 (q，J = 7.8 Hz，2H)，3.82 (s，3H)，3.76 (t，J = 6.3 Hz，1H)，3.61 (dqd，J = 13.2，6.6，3.7 Hz，8H)，3.12 (qd，J = 7.4，4.2 Hz，7H)，2.90 (d，J = 7.7 Hz，1H)，2.77 – 2.67 (m，2H)，2.31 (tdd，J = 12.7，8.8，5.3 Hz，2H)，2.19 – 1.95 (m，2H)。；643.6[M+H]+	1.05
836		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.54 (s，1H)，8.24 (d，J = 4.6 Hz，1H)，7.68 – 7.55 (m，2H)，7.41 (dd，J = 10.5，2.0 Hz，1H)，7.26 (d，J = 8.5 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.68 (s，1H)，6.30 – 6.04 (m，2H)，5.79 – 5.67 (m，1H)，5.54 (dd，J = 8.8，5.4 Hz，1H)，3.82 (d，J = 7.8 Hz，3H)，3.39 (t，J = 6.9 Hz，2H)，3.19 – 3.13 (m，4H)，3.08 (s，4H)，2.80 (dd，J = 8.1，4.7 Hz，6H)，2.39 – 2.22 (m，2H)。；585.2[M+H]+	1.23
837		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.26 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.87 (s，1H)，7.42 (td，J = 8.0，6.0 Hz，1H)，7.25 – 7.16 (m，2H)，7.12 (td，J = 8.6，2.7 Hz，1H)，6.91 (d，J = 23.6 Hz，1H)，6.67 – 6.50 (m，1H)，6.24 (dd，J = 17.3，1.7 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.81 – 5.71 (m，1H)，5.59 – 5.49 (m，1H)，4.47 (s，1H)，4.28 (s，2H)，3.66 (d，J = 4.3 Hz，3H)，3.55 – 3.47 (m，1H)，3.38 (q，J = 7.1 Hz，2H)，3.27 (t，J = 8.4 Hz，4H)，3.05 – 2.98 (m，5H)，2.88 (t，J = 3.9 Hz，2H)，2.72 (d，J = 5.0 Hz，2H)，2.33 (dq，J = 13.3，5.9 Hz，2H)，2.19 – 2.00 (m，2H)，1.77 (ddd，J = 22.2，15.4，8.2 Hz，2H)。；629.6[M+H]+	1.04

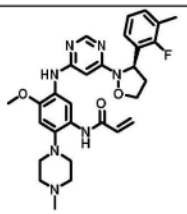
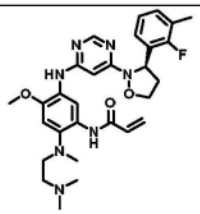
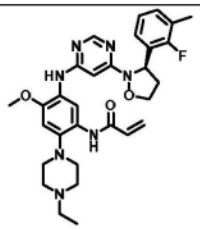
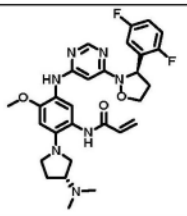
[0684]

838		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (td, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.33 – 6.15 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (td, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.94 (ddd, *J* = 12.3, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.33 (dtd, *J* = 12.8, 7.7, 5.3 Hz, 1H), 1.26 (dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 2H), 0.85 (q, *J* = 5.2, 4.0 Hz, 2H)。; 523.4[M+H]$^+$	1.49
839		N-(2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 6.90 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 3.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.6, 7.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.04 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.92 (dtd, *J* = 12.6, 7.7, 4.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 6H), 2.38 – 2.24 (m, 3H)。 548.5[M+H]$^+$	1.07
840		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 – 9.24 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (td, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (td, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 7H), 3.00 – 2.88 (m, 5H), 2.33 (dtd, *J* = 12.7, 7.6, 5.3 Hz, 1H)。; 521.4[M+H]$^+$	1.41

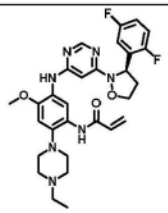
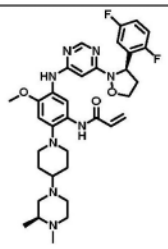
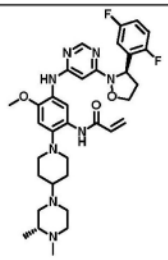
[0685]

841		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 – 6.46 (m, 2H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 5.89 – 5.72 (m, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 – 3.26 (m, 3H), 3.26 – 3.11 (m, 5H), 2.89 – 2.76 (m, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; 677.4[M+H]$^+$	1.36
842		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-3-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 – 6.31 (m, 1H), 5.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 3.23 – 3.04 (m, 5H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 5H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; 636.3[M+H]$^+$	1.24
843		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-3-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 1H), 6.63 – 6.50 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 – 6.31 (m, 1H), 5.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 5H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.92 – 2.73 (m, 5H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; 636.3[M+H]$^+$	1.24
844		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J =	1.64

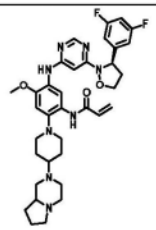
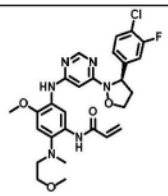
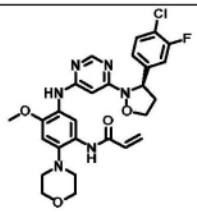
[0686]

			15.2，7.2 Hz，2H)，4.13 (td，*J* = 7.7，4.3 Hz，1H)，3.99 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.93 – 3.79 (m，7H)，2.99 – 2.90 (m，4H)，2.88 – 2.80 (m，1H)，2.32 – 2.22 (m，4H)。；535.5 $[M+H]^+$	
845		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.34 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.35 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)，7.15 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.03 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.58 – 6.47 (m，2H)，6.36 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，5.84 – 5.74 (m，2H)，4.13 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.99 (dd，*J* = 16.4，8.5 Hz，1H)，3.90 (s，3H)，2.99 (t，*J* = 4.5 Hz，4H)，2.84 (dt，*J* = 16.4，6.3 Hz，1H)，2.70 (s，4H)，2.41 (s，3H)，2.31 – 2.22 (m，4H)。；548.5 $[M+H]^+$	1.37
846		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.34 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.35 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)，7.15 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.03 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.58 – 6.47 (m，2H)，6.36 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，5.84 – 5.74 (m，2H)，4.13 (td，*J* = 7.8，4.5 Hz，1H)，3.99 (dd，*J* = 16.4，8.5 Hz，1H)，3.90 (s，3H)，2.99 (t，*J* = 4.5 Hz，4H)，2.84 (dt，*J* = 16.4，6.3 Hz，1H)，2.70 (s，4H)，2.41 (s，3H)，2.31 – 2.22 (m，4H)。；550.5 $[M+H]^+$	1.38
847		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，MeOD) δ 8.34 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.35 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，7.15 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.03 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.96 (s，1H)，6.58 – 6.46 (m，2H)，6.36 (d，*J* = 15.7 Hz，1H)，5.85 – 5.74 (m，2H)，4.13 (td，*J* = 7.9，4.6 Hz，1H)，3.99 (dd，*J* = 16.0，8.1 Hz，1H)，3.90 (s，3H)，3.00 (t，*J* = 4.7 Hz，4H)，2.90 – 2.81 (m，1H)，2.74 (s，4H)，2.58 (q，*J* = 7.3 Hz，2H)，2.33 – 2.20 (m，4H)，1.19 (t，*J* = 7.2 Hz，3H)。；562.5 $[M+H]^+$	1.23
848		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.06 (s，1H)，9.74 (s，1H)，9.58 (s，1H)，8.27 (s，1H)，7.59 (s，1H)，7.37 – 7.27 (m，1H)，7.26 – 7.12 (m，2H)，6.83 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.69 (s，1H)，6.22 (dd，*J* = 17.0，2.1 Hz，1H)，6.12 (s，	1.16

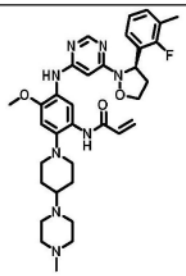
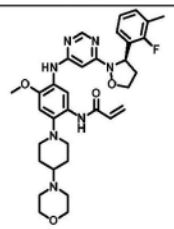
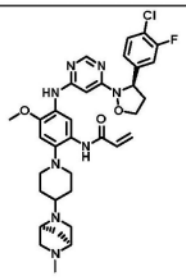
[0687]

		胺;	1H)，5.78 – 5.62 (m，2H)，4.33 – 4.26 (m，1H)，4.06 – 3.98 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.60 (s，6H)，3.39 – 3.37 (m，1H)，3.10 – 3.04 (m，1H)，2.95 – 2.88 (m，1H)，2.82 – 2.78 (m，4H)，2.30 – 2.27 (m，1H)。；566.5 $[M+H]^+$	
849		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.72 (s，1H)，9.57 (s，1H)，9.15 (d，J = 5.6 Hz，1H)，8.27 (d，J = 3.0 Hz，1H)，8.11 (s，1H)，7.37 – 7.27 (m，1H)，7.26 – 7.13 (m，2H)，6.85 (d，J = 13.3 Hz，1H)，6.74 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.29 – 6.18 (m，2H)，5.80 – 5.72 (m，1H)，5.67 (dd，J = 8.7，5.4 Hz，1H)，4.33 – 4.23 (m，1H)，4.04 – 3.95 (m，1H)，3.83 (s，3H)，3.40 – 3.37 (m，2H)，3.30 – 3.25 (m，2H)，3.21 – 3.16 (m，4H)，2.99 – 2.82 (m，2H)，2.31 – 2.21 (m，1H)，1.31 (t，J = 7.3 Hz，3H)。；566.5 $[M+H]^+$	1.22
850		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.36 – 7.27 (m，1H)，7.00 (td，J = 9.2，4.4 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.93 – 6.84 (m，1H)，6.76 (d，J = 1.4 Hz，2H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.90 (dd，J = 8.9，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.17 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，J = 11.4 Hz，2H)，3.02 – 2.95 (m，1H)，2.93 – 2.78 (m，3H)，2.78 – 2.66 (m，2H)，2.44 – 2.34 (m，2H)，2.32 (s，3H)，2.31 – 2.26 (m，2H)，2.17 (s，1H)，2.13 – 2.04 (m，2H)，2.03 – 1.96 (m，1H)，1.69 – 1.63 (m，2H)，1.10 (d，J = 6.1 Hz，3H)。；649.5 $[M+H]^+$	1.17
851		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.87 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.37 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.36 – 7.27 (m，1H)，7.00 (td，J = 9.2，4.4 Hz，1H)，6.95 (s，1H)，6.94 – 6.84 (m，1H)，6.79 – 6.72 (m，2H)，6.41 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.90 (dd，J = 8.8，4.3 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.17 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.06 (d，J = 11.6 Hz，2H)，3.02 – 2.96 (m，	1.18

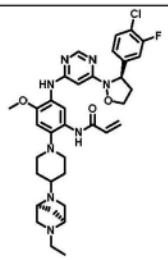
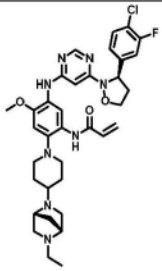
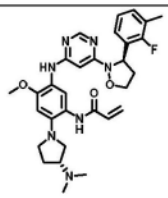
[0688]

			1H)，2.95 – 2.87 (m，2H)，2.87 – 2.79 (m，1H)，2.73 (q，*J* = 12.1 Hz，2H)，2.41 (s，2H)，2.34 (s，3H)，2.32 – 2.25 (m，2H)，2.21 (d，*J* = 23.1 Hz，1H)，2.12 – 2.02 (m，3H)，1.69 – 1.64 (m，2H)，1.12 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)。；649.5 $[M+H]^+$	
852		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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.06 – 6.96 (m，2H)，6.94 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.74 – 6.63 (m，2H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.67 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.15 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.19 – 3.13 (m，1H)，3.13 – 3.03 (m，4H)，3.03 – 2.96 (m，1H)，2.84 – 2.68 (m，3H)，2.52 – 2.39 (m，2H)，2.39 – 2.27 (m，2H)，2.20 – 2.14 (m，1H)，2.10 – 2.06 (m，2H)，1.88 – 1.66 (m，8H)。；661.6 $[M+H]^+$	1.18
853		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.34 (s，1H)，8.37 – 8.20 (m，1H)，7.58 (t，*J* = 8.1 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.5，2.0 Hz，1H)，7.27 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.03 (s，1H)，6.44 (dd，*J* = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.23 (d，*J* = 17.2 Hz，2H)，5.77 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.6，5.2 Hz，1H)，4.22 (td，*J* = 8.0，4.1 Hz，1H)，3.95 (q，*J* = 7.8 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.49 (t，*J* = 5.2 Hz，2H)，3.32 (s，2H)，3.04 (s，1H)，2.82 (s，2H)，2.50 (p，*J* = 1.9 Hz，6H)，2.35 – 2.21 (m，1H)。；557.4[M+H]+	1.63
854		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.11 (s，1H)，8.22 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.58 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.41 (dd，*J* = 10.5，2.0 Hz，1H)，7.27 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.64 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.24 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，6.19 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.2，2.0 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.6，5.2 Hz，1H)，4.21 (td，*J* = 7.7，4.1 Hz，2H)，3.93 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.81 (d，*J* = 6.5 Hz，7H)，2.87 (t，*J* = 4.6 Hz，4H)，	1.55

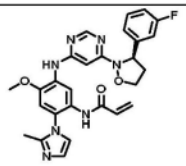
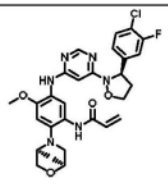
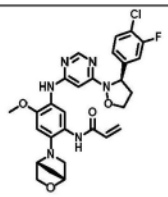
[0689]

			2.82 (td，*J* = 7.7，3.9 Hz，1H)，2.29 (ddd，*J* = 12.6，8.4，5.1 Hz，1H)。；555.4[M+H]+	
855		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)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)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.07 (s，1H)，8.81 (s，1H)，8.13 (d，*J* = 31.2 Hz，1H)，7.26 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.23 – 7.15 (m，1H)，7.07 (t，*J* = 7.5 Hz，1H)，6.90 (d，*J* = 38.3 Hz，1H)，6.72 – 6.59 (m，1H)，6.40 – 6.17 (m，2H)，5.80 – 5.64 (m，2H)，4.21 – 4.12 (m，1H)，3.85 – 3.79 (m，3H)，3.59 (dh，*J* = 9.7，3.2 Hz，3H)，3.13 (dh，*J* = 11.0，3.6 Hz，4H)，3.03 (d，*J* = 12.9 Hz，1H)，2.91 (s，1H)，2.87 – 2.76 (m，3H)，2.26 (d，*J* = 2.2 Hz，3H)，2.21 – 2.10 (m，2H)，1.28 (ddd，*J* = 8.4，6.4，3.0 Hz，8H)，1.18 – 1.03 (m，2H)。；555.4[M+H]+	1.17
856		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.49 (s，1H)，9.14 (s，1H)，8.23 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.27 – 7.16 (m，2H)，7.07 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.66 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.31 – 6.18 (m，2H)，5.72 (ddd，*J* = 17.5，9.4，3.6 Hz，2H)，4.23 (td，*J* = 7.7，4.0 Hz，1H)，4.06 – 3.92 (m，7H)，3.81 (s，3H)，3.59 (pd，*J* = 6.6，3.9 Hz，4H)，3.44 (d，*J* = 12.1 Hz，3H)，3.11 (dq，*J* = 7.4，3.2 Hz，5H)，2.26 (d，*J* = 2.0 Hz，4H)。；618.5[M+H]+	1.27
857		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.41 (s，1H)，9.37 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.81 (s，1H)，7.60 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.42 (dd，*J* = 10.3，2.0 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，6.96 (d，*J* = 20.1 Hz，1H)，6.75 – 6.52 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，1.8 Hz，1H)，6.12 (s，1H)，5.82 – 5.70 (m，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.82 (s，1H)，4.71 (s，1H)，4.49 (s，2H)，4.32 (td，*J* = 7.5，4.3 Hz，1H)，4.08 (q，*J* = 7.6 Hz，2H)，3.83 (s，3H)，3.79 – 3.61 (m，2H)，3.36 – 3.16 (m，3H)，3.01 – 2.63 (m，7H)，2.42 – 1.98 (m，6H)。；663.5[M+H]$^+$	1.17

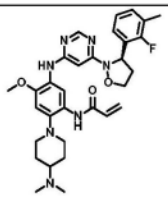
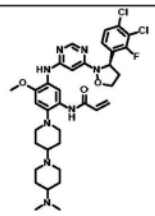
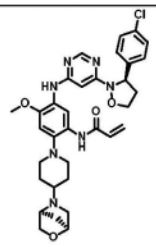
[0690]

858		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 27.1, 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.83 – 5.69 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.32 (td, J = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.55 (m, 2H), 3.46 – 3.14 (m, 5H), 2.95 (ddp, J = 12.2, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 2.77 (p, J = 13.6, 12.9 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.33 (dtd, J = 12.7, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 38.9 Hz, 3H), 1.30 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 3H)。; 677.5[M+H]$^+$	1.15
859		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.63 (td, J = 16.3, 8.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.32 (td, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.45 – 3.12 (m, 5H), 2.96 (ddp, J = 12.3, 7.4, 4.6 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 23.2, 16.4, 8.4 Hz, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.02 (m, 3H), 1.36 – 1.22 (m, 4H)。; 677.5[M+H]$^+$	1.17
860		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 – 7.93 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.17 (m, 2H), 5.72 – 5.57 (m, 2H), 3.98 (td, J = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20 – 3.08 (m, 4H),	1.19

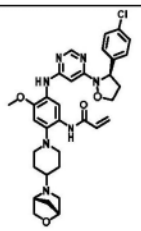
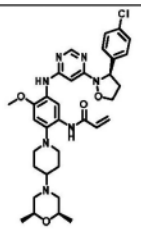
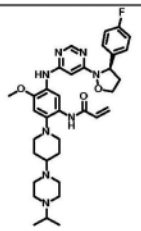
[0691]

			2.83 – 2.61 (m，2H)，2.55 (s，1H)，2.19 (d，*J* = 13.3 Hz，9H)，2.10 (ddd，*J* = 12.3，7.9，4.4 Hz，2H)，1.84 – 1.72 (m，1H)。；562.4[M+H]$^+$	
861		N-(5-((6-((R)-3-(3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 14.80 (s，1H)，10.08 (s，1H)，9.23 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 8.6 Hz，2H)，7.60 (dd，*J* = 46.0，2.1 Hz，2H)，7.47 – 7.34 (m，2H)，7.30 – 7.20 (m，2H)，7.11 (td，*J* = 8.7，2.8 Hz，1H)，6.78 (s，1H)，6.31 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.09 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，1H)，5.68 (dd，*J* = 10.2，2.0 Hz，1H)，5.56 (dd，*J* = 8.7，5.2 Hz，1H)，4.24 (td，*J* = 7.8，3.7 Hz，1H)，3.89 (s，4H)，2.83 (tq，*J* = 8.3，4.3 Hz，1H)，2.54 (s，3H)，2.30 (ddt，*J* = 11.8，7.8，3.7 Hz，1H)。；516.4[M+H]$^+$	1.31
862		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.93 (s，1H)，9.40 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.59 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.41 (dd，*J* = 10.4，2.0 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 8.5，2.0 Hz，1H)，7.15 (s，1H)，6.54 – 6.40 (m，2H)，6.19 (dd，*J* = 17.1，2.1 Hz，1H)，6.12 – 5.94 (m，1H)，5.70 (dd，*J* = 10.2，2.1 Hz，1H)，5.54 (dd，*J* = 8.5，5.4 Hz，1H)，4.51 (s，2H)，4.32 – 4.29 (m，1H)，4.05 (q，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.95 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.78 (d，*J* = 7.3 Hz，4H)，3.57 (d，*J* = 9.3 Hz，1H)，2.93 (dd，*J* = 11.3，5.7 Hz，2H)，2.37 – 2.26 (m，1H)，1.87 (p，*J* = 10.2，9.5 Hz，2H)。；567.4[M+H]$^+$	1.44
863		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯-3-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.88 (s，1H)，9.39 (s，1H)，8.28 (s，1H)，7.59 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.41 (dd，*J* = 10.4，2.1 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 8.3，2.0 Hz，1H)，7.16 (s，1H)，6.52 – 6.42 (m，2H)，6.19 (dd，*J* = 17.1，2.1 Hz，1H)，6.02 (s，1H)，5.70 (dd，*J* = 10.1，2.1 Hz，1H)，5.53 (dd，*J* = 8.6，5.4 Hz，1H)，4.51 (s，2H)，4.32 – 4.28 (m，1H)，4.04 (q，*J* = 7.6 Hz，1H)，3.95 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，3.78 (d，*J* = 5.1 Hz，4H)，3.60 – 3.51 (m，1H)，2.93 (t，*J* = 8.2 Hz，2H)，2.32 (td，*J* = 12.9，7.5 Hz，1H)，1.85 (q，*J* = 9.4	1.45

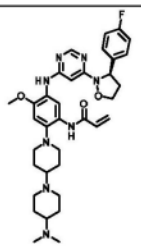
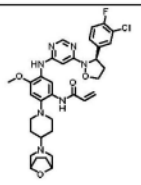
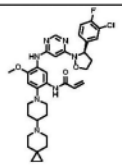
[0692]

			Hz，2H)。；567.4[M+H]$^+$	
864		N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.96 (s，1H)，9.92 (s，1H)，9.17 (s，1H)，8.29 (s，1H)，7.94 (s，1H)，7.20 (dt，J = 22.2，7.1 Hz，2H)，7.08 (t，J = 7.6 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.72 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，2.0 Hz，1H)，6.13 (s，1H)，5.76 (dd，J = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.68 (t，J = 7.2 Hz，1H)，4.30 (td，J = 7.7，4.2 Hz，2H)，4.05 (d，J = 7.8 Hz，2H)，3.81 (s，3H)，3.28 (d，J = 3.8 Hz，1H)，3.20 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.92 (dd，J = 8.4，4.3 Hz，1H)，2.75 (d，J = 4.9 Hz，6H)，2.26 (d，J = 1.9 Hz，4H)，2.11 (d，J = 9.6 Hz，2H)，2.01 (t，J = 12.0 Hz，2H)。；576.5[M+H]$^+$	1.27
865		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯-2-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s，1H)，9.23 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.92 (s，1H)，7.53 (dd，J = 8.6，1.5 Hz，1H)，7.39 (t，J = 8.1 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.74 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.31 – 6.12 (m，2H)，5.77 – 5.60 (m，2H)，4.32 (d，J = 4.0 Hz，1H)，4.05 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.61 (s，1H)，3.50 (s，1H)，3.35 (d，J = 3.4 Hz，1H)，3.23 (d，J = 11.1 Hz，2H)，3.13 (s，1H)，3.00 – 2.89 (m，1H)，2.86 – 2.76 (m，2H)，2.72 (d，J = 4.8 Hz，6H)，2.35 – 2.26 (m，5H)，2.17 (d，J = 9.4 Hz，2H)，2.12 – 2.02 (m，2H)，1.62 (d，J = 2.7 Hz，1H)，1.49 – 1.36 (m，1H)。；613.3 [M+H]$^+$	1.27
866		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.40 (d，J = 8.4 Hz，2H)，7.30 (d，J = 8.4 Hz，2H)，6.96 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.29 (dt，J = 17.0，13.1 Hz，2H)，5.74 (d，J = 11.0 Hz，1H)，5.66 (dd，J = 8.5，4.5 Hz，1H)，4.47 (s，1H)，4.18 – 4.01 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.69 (d，J = 7.9 Hz，1H)，3.21 (d，J = 10.2 Hz，1H)，3.04 (dd，J = 10.6，5.0 Hz，2H)，2.81 – 2.71 (m，4H)，2.67 (d，J = 10.6 Hz，1H)，2.57 (d，J = 10.0 Hz，	1.23

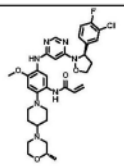
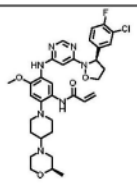
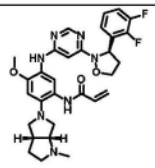
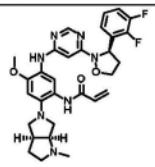
[0693]

			1H)，2.38 – 2.27 (m，1H)，2.09 – 1.90 (m，4H)，1.83 (dd，*J* = 33.8，9.8 Hz，3H)，1.26 (s，1H) ； 632.5 $[M+H]^+$	
867		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.86 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.40 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.30 (d，*J* = 8.5 Hz，2H)，6.97 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.35 (d，*J* = 16.3 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.73 (d，*J* = 11.1 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.44 (s，1H)，4.18 – 4.03 (m，3H)，3.85 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.66 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，3.14 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)，3.02 (d，*J* = 11.7 Hz，2H)，2.76 (ddd，*J* = 12.1，9.6，3.3 Hz，3H)，2.63 – 2.54 (m，1H)，2.51 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，2.38 – 2.26 (m，1H)，2.04 (d，*J* = 12.4 Hz，1H)，1.92 (d，*J* = 10.0 Hz，2H)，1.83 (d，*J* = 9.8 Hz，1H)，1.74 – 1.60 (m，2H)，1.25 (s，1H) ； 632.4 $[M+H]^+$	1.38
868		N-(5-((6-((R)-3-(4-氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.87 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.40 (d，*J* = 8.5 Hz，2H)，7.30 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.72 (d，*J* = 19.8 Hz，2H)，6.29 (dt，*J* = 16.9，13.2 Hz，2H)，5.74 (d，*J* = 11.0 Hz，1H)，5.66 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，4.18 – 4.02 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.77 – 3.65 (m，2H)，3.06 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，2.88 (d，*J* = 10.8 Hz，2H)，2.80 – 2.66 (m，3H)，2.39 – 2.24 (m，2H)，2.07 (d，*J* = 12.5 Hz，2H)，1.90 (t，*J* = 10.6 Hz，2H)，1.66 (dd，*J* = 21.1，11.0 Hz，2H)，1.26 (s，1H)，1.20 (d，*J* = 6.3 Hz，6H) ； 648.4 $[M+H]^+$	1.21
869		N-(5-((6-((R)-3-(4-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)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.97 (s，1H)，9.19 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.93 (s，1H)，7.43 – 7.37 (m，2H)，7.20 (t，*J* = 8.8 Hz，2H)，6.90 (s，1H)，6.72 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.07 (s，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.52 (t，*J* = 6.9 Hz，1H)，4.31 (d，*J* = 4.5 Hz，1H)，4.05 (d，*J* = 7.7 Hz，2H)，3.80 (s，3H)，3.77 (s，2H)，3.69 (s，4H)，3.62 – 3.58 (m，1H)，	1.08

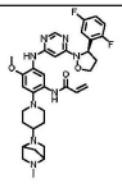
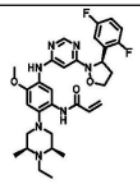
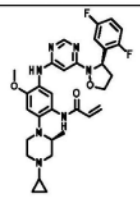
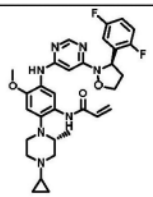
[0694]

			3.47 (d，J = 5.4 Hz，2H)，3.22 (d，J = 11.5 Hz，2H)，2.91 (d，J = 7.6 Hz，1H)，2.80 (t，J = 11.5 Hz，2H)，2.35 – 2.28 (m，1H)，2.21 – 2.04 (m，4H)，1.32 (d，J = 6.5 Hz，6H)。645.4 $[M+H]^+$	
870		N-(2-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-((6-((R)-3-(4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.34 (s，1H)，9.31 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.40 (dd，J = 8.5，5.4 Hz，2H)，7.20 (t，J = 8.8 Hz，2H)，6.91 (s，1H)，6.79 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，6.06 (s，1H)，5.76 (dd，J = 9.4，2.5 Hz，1H)，5.54 (dd，J = 8.4，5.3 Hz，1H)，4.35 – 4.30 (m，1H)，4.08 (d，J = 7.7 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.62 (d，J = 11.6 Hz，2H)，3.53 (s，1H)，3.37 (t，J = 3.5 Hz，1H)，3.24 (d，J = 11.1 Hz，2H)，3.18 – 3.08 (m，2H)，2.98 – 2.89 (m，1H)，2.86 – 2.77 (m，2H)，2.71 (d，J = 4.8 Hz，6H)，2.37 – 2.24 (m，5H)，2.15 (d，J = 17.8 Hz，4H)。；645.4 $[M+H]^+$	1.01
871		N-(2-(4-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.23 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.52 (dd，J = 6.9，1.8 Hz，1H)，7.39 – 7.32 (m，1H)，7.26 (t，J = 8.8 Hz，1H)，7.19 (s，1H)，6.68 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.48 (d，J = 16.7 Hz，1H)，6.09 (s，1H)，5.89 (d，J = 10.7 Hz，1H)，5.50 (t，J = 6.9 Hz，1H)，4.57 (s，2H)，4.44 (td，J = 7.6，4.1 Hz，1H)，4.18 (dd，J = 15.1，8.2 Hz，1H)，3.92 (s，3H)，3.54 (d，J = 12.3 Hz，4H)，3.31 (s，5H)，3.05 (q，J = 12.1 Hz，1H)，2.49 – 2.23 (m，7H)，2.17 – 2.11 (m，2H)。；664.5 $[M+H]^+$	1.27
872		N-(2-(4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	662.6 $[M+H]^+$	1.37

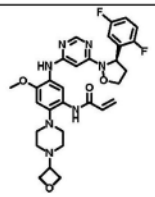
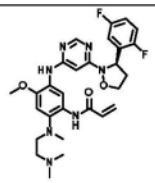
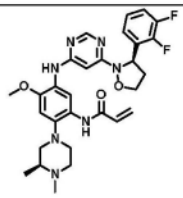
[0695]

873		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.88 (s，1H)，8.20 (s，1H)，7.85 (s，1H)，7.34 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，7.14 (d，*J* = 11.8 Hz，2H)，6.62 (s，1H)，6.38 (d，*J* = 15.6 Hz，1H)，6.03 (s，1H)，5.76 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，5.57 (s，1H)，4.36 (s，4H)，4.00 (d，*J* = 48.1 Hz，4H)，3.54 – 3.32 (m，3H)，2.91 (d，*J* = 20.6 Hz，4H)，2.72 (s，2H)，2.43 (s，2H)，1.77 (s，2H)，1.57 (s，1H)，1.27 (s，3H)，1.21 (t，*J* = 7.0 Hz，1H)。；652.3 [M+H]$^+$	1.26
874		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	652.3 [M+H]$^+$	1.3
875		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.82 (s，1H)，8.72 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.36 (t，*J* = 6.6 Hz，1H)，7.09 – 6.99 (m，2H)，6.86 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.68 (s，1H)，6.42 (d，*J* = 16.9 Hz，1H)，6.34 – 6.23 (m，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.6，4.4 Hz，1H)，5.74 – 5.67 (m，1H)，4.17 – 4.03 (m，2H)，3.83 (s，3H)，3.24 – 3.14 (m，1H)，3.11 – 2.99 (m，2H)，2.94 – 2.80 (m，4H)，2.61 – 2.50 (m，1H)，2.43 (s，3H)，2.35 – 2.25 (m，2H)，2.21 – 2.13 (m，1H)，1.65 – 1.53 (m，1H)；578.46[M+H]$^+$	1.22
876		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.83 (s，1H)，8.72 (s，1H)，8.35 (s，1H)，7.36 (t，*J* = 6.9 Hz，1H)，7.10 – 6.98 (m，2H)，6.88 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.42 (d，*J* = 16.0 Hz，1H)，6.35 – 6.24 (m，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.6，4.5 Hz，1H)，5.74 – 5.67 (m，1H)，4.13 (td，*J* = 8.0，4.3 Hz，1H)，4.05 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.22 – 3.05 (m，2H)，2.98 – 2.80 (m，5H)，2.68 – 2.58 (m，1H)，2.45 (s，3H)，2.36 – 2.27 (m，2H)，2.24 – 2.14 (m，1H)，1.76 – 1.66 (m，1H)；578.46[M+H]$^+$	1.22

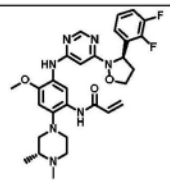
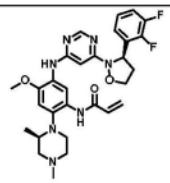
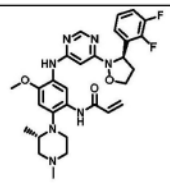
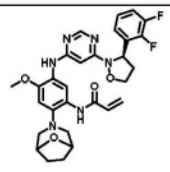
[0696]

877		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.03 – 6.86 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.35 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.08 – 2.99 (m, 3H), 2.87 – 2.71 (m, 4H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 3H), 1.72 – 1.63 (m, 2H); 647.56[M+H]$^+$	1.14
878		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((3S,5R)-4-乙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 5H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.18 – 1.10 (m, 7H), 1.00 (t, J = 6.9 Hz, 3H); 594.52[M+H]$^+$	1.26
879		N-(2-((S)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.38 – 6.24 (m, 2H), 5.90 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.14 – 3.00 (m, 3H), 2.90 – 2.78 (m, 3H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.56 – 0.44 (m, 4H); 592.45[M+H]$^+$	1.30
880		N-(2-((R)-4-环丙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.38 – 6.24 (m, 2H), 5.91 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 – 2.99 (m, 3H), 2.91 – 2.77	1.31

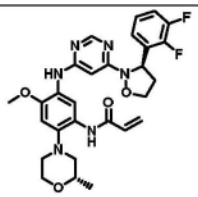
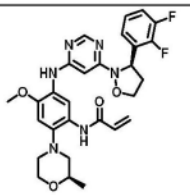
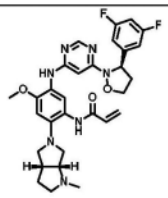
[0697]

			(m，3H)，2.52 – 2.45 (m，1H)，2.35 – 2.25 (m，1H)，2.23 – 2.16 (m，1H)，1.73 – 1.66 (m，1H)，0.83 (d，*J* = 6.2 Hz，3H)，0.57 – 0.44 (m，4H)；592.45[M+H]$^+$	
881		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.32 (ddd，*J* = 9.1，5.9，3.2 Hz，1H)，7.05 – 6.95 (m，2H)，6.90 (ddd，*J* = 8.8，7.3，3.6 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.77 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 8.7，4.4 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.5 Hz，1H)，4.72 (t，*J* = 6.5 Hz，2H)，4.67 (t，*J* = 6.2 Hz，2H)，4.18 – 4.02 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.66 – 3.55 (m，1H)，3.03 – 2.90 (m，4H)，2.89 – 2.76 (m，1H)，2.64 – 2.43 (m，4H)，2.36 – 2.23 (m，1H)。；594.4 [M+H]$^+$	1.24
882		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 10.09 (s，1H)，8.96 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.33 (ddd，*J* = 9.1，5.9，3.2 Hz，1H)，7.05 – 6.95 (m，2H)，6.95 – 6.84 (m，1H)，6.83 – 6.78 (m，2H)，6.40 (dd，*J* = 16.9，2.1 Hz，1H)，6.34 (d，*J* = 9.6 Hz，1H)，5.90 (dd，*J* = 8.9，4.3 Hz，1H)，5.71 – 5.64 (m，1H)，4.19 – 4.07 (m，2H)，3.85 (s，3H)，2.93 – 2.85 (m，2H)，2.85 – 2.77 (m，1H)，2.72 (s，3H)，2.41 – 2.33 (m，2H)，2.30 (s，6H)，2.28 – 2.24 (m，1H)。；554.4 [M+H]$^+$	1.25
883		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.54 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 – 7.32 (m，1H)，7.12 – 6.99 (m，2H)，6.97 (s，1H)，6.77 (d，*J* = 16.1 Hz，2H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.9，4.5 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.19 – 4.11 (m，1H)，4.07 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.03 – 2.78 (m，5H)，2.64 (dd，*J* = 11.4，9.5 Hz，1H)，2.52 – 2.42 (m，1H)，2.39 (s，3H)，2.38 – 2.25 (m，2H)，1.14 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)。；566.4 [M+H]$^+$	1.22

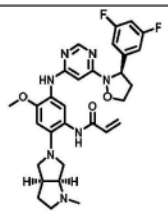
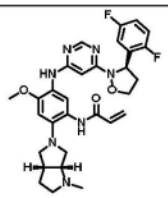
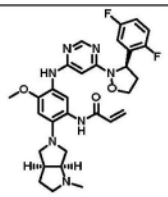
[0698]

884		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 6.37 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 3H), 2.61 (dd, *J* = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 2.47 (td, *J* = 11.5, 11.0, 3.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。; 566.4 $[M+H]^+$	1.23
885		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.77 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。; 566.4 $[M+H]^+$	1.27
886		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 9.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 3.01 – 2.78 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。; 566.4 $[M+H]^+$	1.24
887		N-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H),	1.55

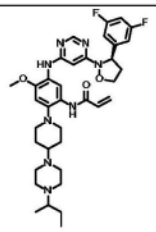
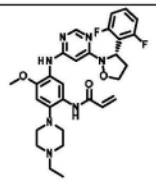
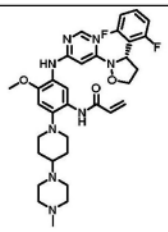
[0699]

			5.93 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.1，1.4 Hz，1H)，4.49 – 4.44 (m，2H)，4.15 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.12 (td，*J* = 11.2，2.1 Hz，2H)，2.86 (dtd，*J* = 12.5，8.1，4.1 Hz，1H)，2.65 (d，*J* = 11.2 Hz，2H)，2.32 (dtd，*J* = 12.7，8.4，5.3 Hz，1H)，2.17 – 2.10 (m，2H)，2.10 – 2.02 (m，2H)。；565.4 $[M+H]^+$	
888		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((S)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 7.00 (m，2H)，6.98 (s，1H)，6.76 (d，*J* = 1.6 Hz，2H)，6.37 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.7，4.6 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.20 – 4.12 (m，1H)，4.12 – 4.00 (m，2H)，3.87 (s，3H)，3.83 – 3.72 (m，2H)，2.94 – 2.75 (m，4H)，2.60 (dd，*J* = 11.4，9.7 Hz，1H)，2.38 – 2.25 (m，1H)，1.24 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)。；553.4 $[M+H]^+$	1.58
889		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((R)-2-甲基吗啉代)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 7.01 (m，2H)，6.99 (s，1H)，6.76 (d，*J* = 2.5 Hz，2H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.76 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.20 – 4.11 (m，1H)，4.11 – 4.00 (m，2H)，3.87 (s，3H)，3.85 – 3.74 (m，2H)，2.97 – 2.74 (m，4H)，2.57 (dd，*J* = 11.6，9.8 Hz，1H)，2.38 – 2.25 (m，1H)，1.24 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)。；553.4 $[M+H]^+$	1.58
890		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.18 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.80 (s，1H)，7.15 – 7.07 (m，3H)，6.67 (s，1H)，6.43 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.1，2.0 Hz，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.12 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.79 (s，4H)，2.99 – 2.82 (m，4H)，2.76 (ddp，*J* = 11.9，7.7，3.7 Hz，	1.24

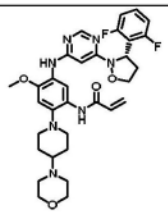
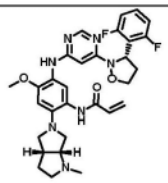
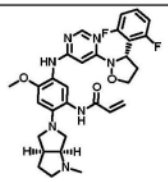
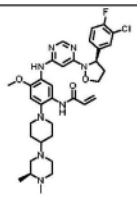
[0700]

			3H)，2.36 – 2.17 (m，6H)，2.06 – 1.95 (m，1H)，1.84 (s，1H)，1.63 (tt，*J* = 12.3，6.9 Hz，2H)，1.23 (s，1H)。；578.4[M+H]$^+$	
891		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.19 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.15 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.80 (s，1H)，7.15 – 7.06 (m，5H)，6.67 (s，1H)，6.44 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，2H)，5.72 (dd，*J* = 10.2，2.0 Hz，1H)，5.55 (dd，*J* = 8.7，5.0 Hz，2H)，4.12 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，2H)，3.79 (s，4H)，3.00 – 2.88 (m，4H)，2.76 (dp，*J* = 8.4，4.2 Hz，4H)，2.31 – 2.21 (m，8H)，2.00 (q，*J* = 9.5，6.8 Hz，2H)，1.87 (s，5H)，1.63 (tt，*J* = 12.4，6.9 Hz，2H)，1.23 (s，2H)。；578.5[M+H]$^+$	1.25
892		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.19 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.79 (s，1H)，7.29 (td，*J* = 9.3，4.5 Hz，2H)，7.18 (tdt，*J* = 11.9，7.4，3.3 Hz，3H)，6.67 (s，1H)，6.44 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，1H)，5.71 (td，*J* = 9.6，9.1，3.5 Hz，2H)，4.16 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.00 – 2.82 (m，5H)，2.77 (tt，*J* = 8.4，4.2 Hz，3H)，2.37 – 2.20 (m，6H)，2.00 (q，*J* = 9.4，7.2 Hz，2H)，1.78 (s，3H)，1.63 (tt，*J* = 11.4，6.9 Hz，2H)，1.23 (s，3H)。；578.4[M+H]$^+$	1.24
893		N-(5-((6-((R)-3-(2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.20 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.14 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.80 (s，1H)，7.29 (td，*J* = 9.2，4.4 Hz，1H)，7.24 – 7.13 (m，3H)，6.67 (s，1H)，6.44 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.1，1.9 Hz，1H)，5.71 (td，*J* = 9.7，3.5 Hz，2H)，4.16 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.01 – 2.83 (m，5H)，2.78 (qd，*J* = 8.2，4.0 Hz，3H)，2.35 – 2.11 (m，7H)，2.00 (q，*J* = 9.6，6.8 Hz，1H)，1.89 (s，4H)，1.63 (tt，*J* = 11.9，6.9 Hz，1H)，1.23 (s，1H)。；578.4[M+H]$^+$	1.23

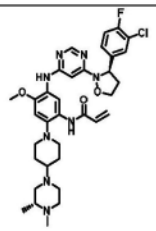
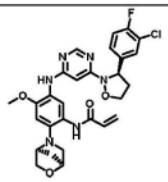
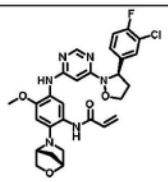
[0701]

894		N-(2-(4-(4-(仲丁基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (h, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 2H), 5.73 (dd, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 8H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.42 (td, *J* = 11.9, 11.4, 6.2 Hz, 1H), 2.33 (q, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 5H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。; 677.6[M+H]$^+$	1.23
895		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (tt, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 15.5, 7.2 Hz, 3H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.42 – 6.31 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 2.93 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 (dddd, J = 11.9, 9.1, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 1.98 (s, 4H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H); 566.4[M+H]+	1.12
896		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)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)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (tt, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 2H), 5.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.85 (qq, J = 6.1, 2.9 Hz, 6H), 2.78 (dt, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (tq, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.15 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 1.84 (td, J = 13.8, 13.2, 6.9 Hz, 2H); 635.5[M+H]+	1.00

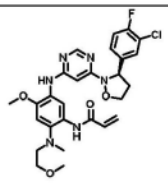
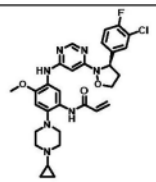
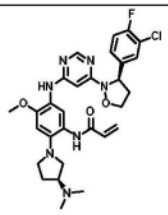
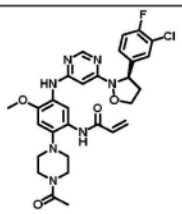
[0702]

897		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 8.15 (s，1H)，8.03 (s，1H)，7.22 (tt，J = 8.4，6.2 Hz，1H)，6.85 (t，J = 8.4 Hz，2H)，6.78 (s，1H)，6.44 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.31 – 6.17 (m，2H)，5.72 – 5.66 (m，1H)，5.63 (dd，J = 8.9，7.0 Hz，1H)，4.22 (td，J = 7.9，2.4 Hz，1H)，3.79 (td，J = 9.0，8.3，6.6 Hz，1H)，3.74 (s，3H)，3.70 (t，J = 4.7 Hz，4H)，3.04 (d，J = 11.7 Hz，2H)，2.83 – 2.60 (m，7H)，2.44 (ttd，J = 16.8，11.3，9.5，5.7 Hz，2H)，1.99 (dd，J = 12.6，3.5 Hz，2H)，1.72 – 1.62 (m，2H)；622.4[M+H]+	1.14
898		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aR,6aR)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s，1H)，9.94 (s，1H)，8.25 (s，1H)，7.71 (s，1H)，7.46 – 7.36 (m，1H)，7.17 – 7.03 (m，3H)，6.86 (s，1H)，6.27 – 6.21 (m，1H)，5.98 (s，1H)，5.74 – 5.64 (m，2H)，4.47 (d，J = 2.2 Hz，1H)，4.06 – 3.99 (m，2H)，3.78 (s，3H)，3.69 (d，J = 11.7 Hz，1H)，3.53 (d，J = 6.7 Hz，1H)，3.15 – 3.01 (m，4H)，2.86 (d，J = 5.0 Hz，5H)，2.44 (dd，J = 12.1，7.8 Hz，2H)，1.83 (dd，J = 13.5，6.5 Hz，1H)。；578.5 $[M+H]^+$	1.14
899		N-(5-((6-((S)-3-(2,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((3aS,6aS)-1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s，1H)，9.97 (s，1H)，8.26 (s，1H)，7.71 (s，1H)，7.42 (tt，J = 8.3，6.3 Hz，1H)，7.17 – 7.09 (m，2H)，7.08 – 7.01 (m，1H)，6.86 (s，1H)，6.25 (dd，J = 17.0，2.1 Hz，1H)，5.96 (s，1H)，5.72 (dt，J = 11.8，8.7 Hz，2H)，4.47 (d，J = 2.3 Hz，1H)，4.04 – 3.99 (m，2H)，3.78 (s，3H)，3.69 (d，J = 11.7 Hz，1H)，3.55 – 3.49 (m，1H)，3.39 (s，1H)，3.16 – 2.98 (m，5H)，2.95 – 2.89 (m，1H)，2.86 (d，J = 4.9 Hz，2H)，2.47 – 2.35 (m，2H)，1.88 – 1.77 (m，1H)。；578.5 $[M+H]^+$	1.13
900		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.32 (s，1H)，8.02 (s，1H)，7.35 (d，J = 6.8 Hz，1H)，7.19 – 7.10 (m，2H)，6.80 (s，2H)，6.40 (d，J = 16.1 Hz，1H)，6.24 (s，1H)，5.81 (d，J = 9.1 Hz，1H)，5.56 (s，1H)，4.24 (d，J = 62.7 Hz，6H)，3.75 (s，4H)，3.48 (d，J = 7.3 Hz，3H)，2.92 (s，4H)，	1.23

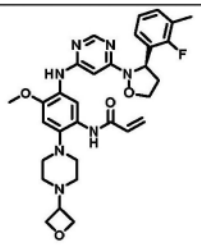
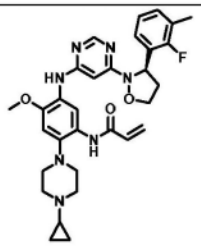
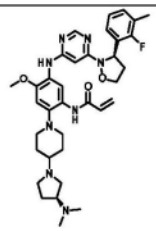
[0703]

			2.68 (s，3H)，2.41 (s，3H)，1.31 – 1.13 (m，6H)。；665.6 $[M+H]^+$	
901		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.18 (s，1H)，7.96 (s，1H)，7.35 (d，*J* = 6.8 Hz，1H)，7.21 – 7.10 (m，3H)，6.69 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.42 (d，*J* = 17.0 Hz，1H)，6.14 (s，1H)，5.81 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，5.55 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，4.36 (s，1H)，4.29 (s，2H)，4.19 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)，3.98 (s，1H)，3.86 (s，3H)，3.65 (s，4H)，3.49 (s，2H)，2.92 (s，3H)，2.60 (s，3H)，2.46 – 2.40 (m，1H)，1.77 (s，1H)，1.62 (d，*J* = 6.3 Hz，3H)，1.27 – 1.18 (m，3H)。；665.6 $[M+H]^+$	1.24
902		N-(2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.11 (s，1H)，7.54 (dd，*J* = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.47 (s，1H)，7.38 (ddd，*J* = 7.3，4.5，2.2 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 8.8 Hz，1H)，6.54 (s，1H)，6.46 (dd，*J* = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.34 (dd，*J* = 17.1，1.8 Hz，1H)，6.29 (s，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.1，1.8 Hz，1H)，5.53 – 5.48 (m，1H)，4.58 (s，1H)，4.36 (s，1H)，4.14 (dd，*J* = 8.0，4.3 Hz，1H)，4.10 (d，*J* = 7.6 Hz，1H)，3.93 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，4H)，3.51 (d，*J* = 9.6 Hz，1H)，3.10 (d，*J* = 9.6 Hz，1H)，2.78 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.31 (ddt，*J* = 11.8，7.8，4.1 Hz，1H)，2.04 (dd，*J* = 9.9，2.2 Hz，1H)，1.92 (dd，*J* = 9.8，2.5 Hz，1H)；567.3$[M+H]^+$	1.41
903		N-(2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.11 (s，1H)，7.53 (dd，*J* = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.47 (s，1H)，7.38 (ddd，*J* = 8.6，4.6，2.3 Hz，1H)，7.20 (t，*J* = 8.8 Hz，1H)，6.54 (s，1H)，6.46 (dd，*J* = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.34 (dd，*J* = 17.1，1.8 Hz，1H)，6.29 (s，1H)，5.77 (dd，*J* = 10.1，1.8 Hz，1H)，5.51 – 5.47 (m，1H)，4.58 (t，*J* = 1.9 Hz，1H)，4.35 (s，1H)，4.13 (dt，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，4.09 (d，*J* = 7.5 Hz，1H)，3.91 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.84 (s，4H)，3.49 (dd，*J* = 9.7，1.7 Hz，1H)，3.12 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，2.78 (dtd，*J* = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.35 – 2.25 (m，1H)，2.03 (dd，*J* = 9.9，2.3 Hz，1H)，	1.40

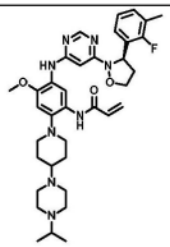
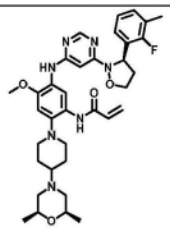
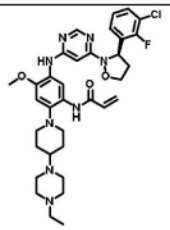
[0704]

			1.91 (dd，J = 9.4，2.6 Hz，1H); 567.3[M+H]$^+$	
904		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.50 (s，1H)，8.06 (s，1H)，7.44 (dd，J = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.28 (ddd，J = 8.7，4.6，2.3 Hz，1H)，7.10 (t，J = 8.8 Hz，1H)，6.87 (s，1H)，6.41 – 6.29 (m，2H)，6.23 (dd，J = 17.0，1.8 Hz，1H)，5.68 (dd，J = 10.0，1.8 Hz，1H)，5.41 (dd，J = 8.6，4.8 Hz，1H)，4.04 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.87 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.75 (s，3H)，3.43 (t，J = 4.9 Hz，2H)，3.32 (s，3H)，2.93 (t，J = 4.9 Hz，2H)，2.72 (td，J = 8.0，4.0 Hz，1H)，2.67 (s，3H)，2.26 – 2.16 (m，1H)；557.4[M+H]$^+$	1.65
905		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	594.4[M+H]$^+$	1.28
906		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.69 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.22 (s，1H)，7.53 (dd，J = 7.0，2.3 Hz，1H)，7.32 (ddd，J = 8.6，4.6，2.3 Hz，1H)，7.10 (t，J = 8.7 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.43 – 6.35 (m，1H)，6.30 (dd，J = 16.9，9.7 Hz，1H)，5.73 (dd，J = 9.7，2.0 Hz，1H)，5.64 (dd，J = 8.7，4.5 Hz，1H)，4.15 (td，J = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.04 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.13 (q，J = 8.4，7.8 Hz，4H)，2.91 (t，J = 7.2 Hz，1H)，2.79 – 2.71 (m，1H)，2.31 (s，7H)，2.22 – 2.14 (m，1H)，2.02 – 1.94 (m，1H)；582.4[M+H]$^+$	1.23
907		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(3-氯-4-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.33 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.54 (dd，J = 7.1，2.2 Hz，1H)，7.39 (ddd，J = 7.3，4.6，2.2 Hz，1H)，7.20 (t，J = 8.8 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.57 (dd，J = 17.0，10.3 Hz，1H)，6.45 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，5.80 (d，J = 10.4 Hz，1H)，5.52 (dd，J = 8.6，4.7 Hz，1H)，4.14 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，3.96 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.86 (s，3H)，3.78 (t，J = 5.1	1.41

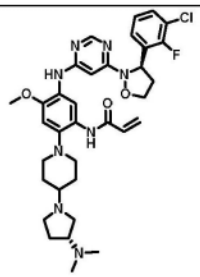
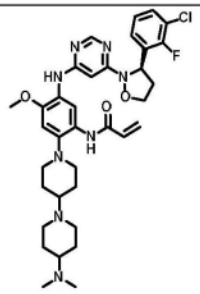
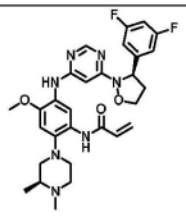
[0705]

			Hz，2H)，3.73 (t，J = 5.0 Hz，2H)，2.95 (t，J = 5.0 Hz，2H)，2.90 (t，J = 5.1 Hz，2H)，2.80 (dtd，J = 12.3，8.0，4.2 Hz，1H)，2.36 – 2.26 (m，1H)，2.16 (s，3H)；596.3[M+H]$^+$	
908		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.10 (s，1H)，9.05 (s，1H)，8.21 (s，1H)，7.23 (dt，J = 15.8，7.3 Hz，2H)，7.07 (t，J = 7.6 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.65 (dd，J = 17.0，10.1 Hz，1H)，6.32 (s，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.78 – 5.73 (m，1H)，5.71 (dd，J = 8.7，5.2 Hz，1H)，4.80 (d，J = 6.4 Hz，4H)，4.47 (t，J = 6.6 Hz，1H)，4.20 (td，J = 7.8，3.9 Hz，2H)，3.84 (s，7H)，3.17 (s，5H)，2.83 (dq，J = 8.1，4.2 Hz，1H)，2.26 (d，J = 1.9 Hz，3H)，2.19 (ddt，J = 11.6，7.7，3.9 Hz，1H)。；590.4[M+H]+	1.25
909		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.99 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.15 (d，J = 2.9 Hz，2H)，7.28 (t，J = 7.4 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.3 Hz，1H)，7.06 (t，J = 7.6 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.61 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.27 – 6.16 (m，2H)，6.13 – 5.81 (m，1H)，5.72 (dd，J = 9.2，4.4 Hz，2H)，4.14 (td，J = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.85 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，2.88 – 2.69 (m，10H)，2.54 (s，1H)，2.26 (d，J = 2.0 Hz，3H)，2.13 (ddt，J = 12.8，8.2，4.1 Hz，1H)，1.71 (dq，J = 6.8，3.4 Hz，1H)。；574.5[M+H]+	1.29
910		N-(2-(4-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.95 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.28 (t，J = 7.1 Hz，1H)，7.19 (t，J = 7.0 Hz，1H)，7.06 (t，J = 7.6 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.69 – 6.59 (m，1H)，6.35 (s，1H)，6.20 (dt，J = 17.3，2.4 Hz，2H)，5.72 (dd，J = 9.1，4.9 Hz，2H)，4.14 (td，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.85 (t，J = 8.0 Hz，2H)，3.80 (d，J = 2.1 Hz，3H)，3.46 (q，J = 8.9，8.0 Hz，2H)，3.06 – 2.93 (m，8H)，2.78 (dt，J = 9.8，6.0 Hz，2H)，2.71 – 2.62 (m，4H)，2.36 – 2.30 (m，1H)，2.26 (d，J = 2.0 Hz，3H)，2.12 (d，J = 4.0	1.12

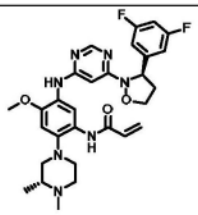
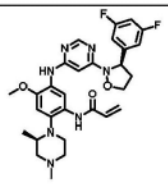
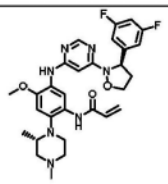
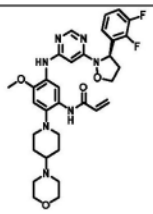
[0706]

			Hz，6H)。；645.6[M+H]+	
911		N-(5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.95 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.28 (t，*J* = 7.3 Hz，1H)，7.19 (t，*J* = 7.2 Hz，1H)，7.06 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.69 (ddt，*J* = 21.3，16.9，6.5 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.27 – 6.00 (m，1H)，5.73 (ddd，*J* = 9.7，6.9，3.3 Hz，2H)，4.14 (td，*J* = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.85 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.65 (t，*J* = 7.0 Hz，2H)，3.45 (t，*J* = 7.8 Hz，2H)，3.23 (t，*J* = 6.3 Hz，3H)，3.17 (ddt，*J* = 12.6，10.3，6.4 Hz，4H)，3.05 (d，*J* = 10.4 Hz，3H)，2.98 (dd，*J* = 11.5，3.6 Hz，4H)，2.78 (dd，*J* = 8.1，4.2 Hz，2H)，2.71 – 2.61 (m，2H)，2.26 (d，*J* = 2.0 Hz，2H)，2.12 (s，6H)。；659.6[M+H]+	1.23
912		N-(2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(2-氟-3-甲基苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.91 (s，1H)，8.62 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.31 – 7.25 (m，1H)，7.19 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，7.06 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.63 (d，*J* = 11.6 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.28 – 6.19 (m，1H)，5.72 (dd，*J* = 9.1，5.4 Hz，2H)，4.14 (td，*J* = 7.9，3.8 Hz，1H)，3.86 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.60 (ddt，*J* = 13.0，9.8，4.8 Hz，4H)，3.13 (qd，*J* = 7.1，3.4 Hz，4H)，2.77 (dq，*J* = 8.2，4.1 Hz，2H)，2.74 – 2.63 (m，4H)，2.26 (d，*J* = 2.0 Hz，3H)，2.20 – 2.08 (m，2H)，1.83 (s，2H)，1.13 (s，6H)。；630.4[M+H]+	1.32
913		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.14 (d，*J* = 6.5 Hz，2H)，7.55 – 7.48 (m，1H)，7.48 – 7.40 (m，1H)，7.22 (t，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.76 – 6.58 (m，1H)，6.36 (s，1H)，6.22 (td，*J* = 16.7，16.1，2.0 Hz，2H)，5.87 (dt，*J* = 10.3，1.5 Hz，1H)，4.16 (dt，*J* = 8.1，4.0 Hz，1H)，3.85 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.67 (q，*J* = 7.9，7.3 Hz，1H)，3.22 (dd，*J* = 12.7，6.3 Hz，3H)，3.19 – 3.12 (m，2H)，3.05 (d，*J* = 10.7 Hz，3H)，3.00 (s，1H)，2.81 (dq，*J* = 8.3，4.2 Hz，1H)，2.67 (t，*J* = 11.9 Hz，4H)，2.37 – 2.29 (m，2H)，2.20 (dq，	1.25

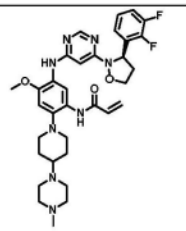
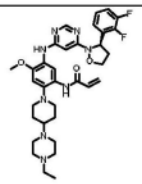
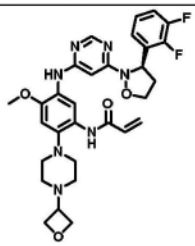
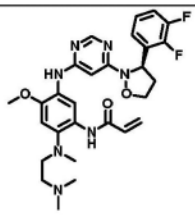
[0707]

			J = 12.9，4.9，4.4 Hz，3H)，1.85 (d，J = 12.1 Hz，2H)，1.71 (d，J = 11.6 Hz，2H)。；665.5[M+H]+	
914		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.55 – 7.48 (m，1H)，7.48 – 7.40 (m，1H)，7.22 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.64 (dd，J = 16.8，10.1 Hz，1H)，6.35 (s，1H)，6.24 – 6.17 (m，1H)，5.72 (dt，J = 9.3，5.0 Hz，2H)，4.17 (td，J = 7.9，3.7 Hz，1H)，3.85 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.20 – 3.13 (m，1H)，3.01 (td，J = 15.7，14.1，6.8 Hz，4H)，2.82 (dq，J = 8.3，4.8 Hz，2H)，2.73 – 2.62 (m，4H)，2.37 (t，J = 7.6 Hz，1H)，2.14 (s，7H)，1.87 (d，J = 28.6 Hz，3H)，1.73 – 1.57 (m，3H)。；665.5[M+H]+	1.19
915		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2-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)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 9.08 (d，J = 11.8 Hz，1H)，8.65 (s，1H)，8.15 (d，J = 5.0 Hz，1H)，8.05 (d，J = 3.7 Hz，1H)，7.55 – 7.48 (m，1H)，7.44 (t，J = 7.2 Hz，1H)，7.23 (t，J = 7.9 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.38 (s，1H)，6.30 – 6.16 (m，1H)，6.04 (dq，J = 30.3，6.5 Hz，1H)，5.72 (dd，J = 8.8，5.1 Hz，1H)，4.18 (td，J = 8.0，3.6 Hz，1H)，3.85 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.62 (t，J = 7.6 Hz，1H)，3.07 (d，J = 2.9 Hz，4H)，3.01 (dt，J = 13.1，6.2 Hz，5H)，2.91 (t，J = 7.7 Hz，4H)，2.66 (s，6H)，2.25 – 2.14 (m，1H)，1.75 – 1.66 (m，6H)。；679.5[M+H]+	1.20
916		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.01 (s，1H)，8.66 (s，1H)，8.17 (d，J = 4.8 Hz，2H)，7.12 (dp，J = 7.7，2.5，2.1 Hz，3H)，6.83 (s，1H)，6.61 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.38 (s，1H)，6.21 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.77 – 5.68 (m，1H)，5.56 (dd，J = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.34 (s，3H)，2.95 (d，J = 13.0 Hz，4H)，2.76 (dtd，J = 12.1，7.9，3.8 Hz，2H)，2.40 (s，2H)，2.30 – 2.18 (m，1H)，1.32 – 1.21 (m，2H)，1.11 (d，J = 7.4 Hz，3H)。；566.4[M+H]$^+$	1.21

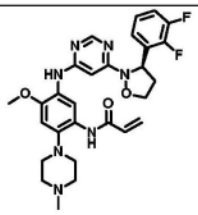
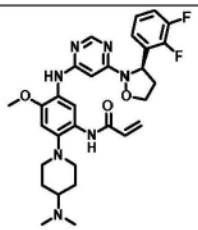
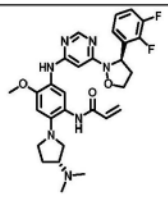
[0708]

917		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.99 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.17 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.12 (dq，J = 9.4，3.2 Hz，3H)，6.83 (s，1H)，6.58 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.72 (dd，J = 10.2，2.0 Hz，1H)，5.56 (dd，J = 8.7，5.0 Hz，1H)，4.13 (td，J = 7.9，3.9 Hz，1H)，3.81 (s，4H)，3.32 (s，10H)，2.98 – 2.71 (m，5H)，2.24 (ddd，J = 20.7，10.1，6.2 Hz，4H)，1.32 – 1.19 (m，3H)，1.09 – 0.97 (m，3H)。；566.4[M+H]$^+$	1.23
918		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	566.5[M+H]$^+$	1.27
919		N-(5-((6-((R)-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	566.5[M+H]$^+$	1.27
920		N-(5-((6-((R)-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-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.63 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.35 (ddd，J = 10.4，6.3，1.9 Hz，1H)，7.32 – 7.26 (m，1H)，7.23 – 7.15 (m，1H)，6.83 (s，1H)，6.65 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.21 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.79 – 5.68 (m，2H)，3.86 (d，J = 8.2 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.59 (t，J = 4.5 Hz，4H)，3.33 (s，4H)，3.05 (d，J = 11.1 Hz，2H)，2.81 (dtd，J = 12.0，7.9，3.7 Hz，1H)，2.66 (tt，J = 11.7，2.5 Hz，2H)，2.22 (dddq，J = 16.8，12.9，8.2，5.0，4.3 Hz，2H)，1.91 – 1.81 (m，2H)，1.69 (tdd，J = 15.1，9.1，3.4 Hz，2H)，1.30 – 1.20 (m，2H)，0.85 (td，J = 7.9，7.3，3.1 Hz，1H)。；622.4[M+H]$^+$	1.21

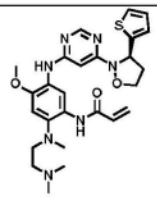
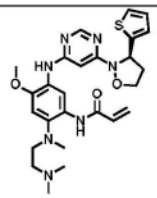
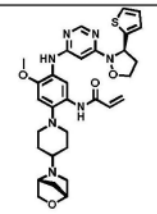
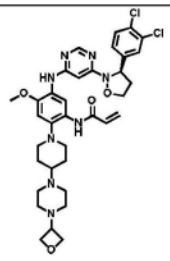
[0709]

921		N-(5-((6-((R)-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 (s，1H)，8.64 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.40 – 7.25 (m，2H)，7.26 – 7.15 (m，1H)，6.82 (s，1H)，6.68 (ddd，J = 19.3，17.0，10.3 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.29 – 6.16 (m，2H)，5.78 – 5.68 (m，3H)，4.17 (td，J = 8.0，3.8 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.07 (d，J = 11.0 Hz，3H)，2.87 – 2.61 (m，11H)，2.56 (s，1H)，1.92 – 1.66 (m，5H)，1.31 – 1.20 (m，5H)。；635.5[M+H]$^+$	1.16
922		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	649.5[M+H]$^+$	1.17
923		N-(5-((6-((R)-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-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.37 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.39 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 7.00 (m，2H)，7.00 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (dd，J = 8.8，4.6 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.72 (t，J = 6.5 Hz，2H)，4.67 (t，J = 6.2 Hz，2H)，4.14 (td，J = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.61 (p，J = 6.4 Hz，1H)，3.03 – 2.91 (m，4H)，2.91 – 2.79 (m，1H)，2.63 – 2.41 (m，4H)，2.38 – 2.25 (m，1H)。；594.5 [M+H]$^+$	1.26
924		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.10 (s，1H)，8.95 (s，1H)，8.37 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.41 – 7.32 (m，1H)，7.12 – 6.99 (m，2H)，6.98 (s，1H)，6.80 (d，J = 1.3 Hz，2H)，6.40 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，6.29 (dd，J = 17.0，9.8 Hz，1H)，5.94 (dd，J = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.68 (dd，J = 9.8，2.0 Hz，1H)，4.20 – 4.05 (m，2H)，3.85 (s，3H)，2.94 – 2.80 (m，3H)，2.72 (s，3H)，2.37 – 2.31 (m，3H)，2.28 (s，6H)。；554.4 [M+H]$^+$	1.21

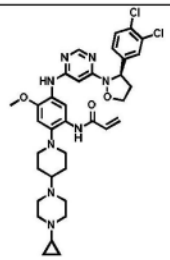
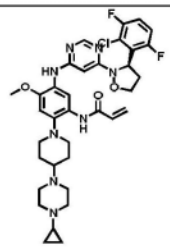
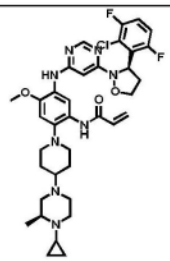
[0710]

925		N-(5-((6-((R)-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-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.53 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.40 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 7.00 (m，2H)，6.98 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.37 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.27 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.9，4.5 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 8.1，4.2 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，2.99 – 2.88 (m，4H)，2.88 – 2.79 (m，1H)，2.73 – 2.49 (m，4H)，2.40 (s，3H)，2.34 – 2.25 (m，1H)。；552.4 [M+H]$^+$	1.17
926		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.36 (dt，*J* = 9.7，3.5 Hz，1H)，7.12 – 6.99 (m，2H)，6.96 (s，1H)，6.75 (d，*J* = 3.5 Hz，2H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.9，4.6 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 8.1，4.3 Hz，1H)，4.07 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.85 (s，3H)，3.11 – 3.04 (m，2H)，2.86 (dtd，*J* = 12.4，8.1，4.2 Hz，1H)，2.77 (dd，*J* = 12.3，2.3 Hz，1H)，2.71 (dd，*J* = 12.1，2.3 Hz，1H)，2.42 (s，6H)，2.36 – 2.26 (m，2H)，2.09 (d，*J* = 12.6 Hz，2H)，1.71 (dtd，*J* = 14.7，12.0，4.0 Hz，2H)。；580.5 [M+H]$^+$	1.20
927		N-(5-((6-((R)-3-(2,3-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.65 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.40 – 7.31 (m，1H)，7.12 – 6.98 (m，2H)，6.91 (s，1H)，6.73 (d，*J* = 11.0 Hz，2H)，6.38 (dd，*J* = 17.0，1.9 Hz，1H)，6.30 (dd，*J* = 16.9，9.7 Hz，1H)，5.93 (dd，*J* = 8.8，4.5 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 9.7，1.9 Hz，1H)，4.14 (td，*J* = 8.0，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.23 – 3.14 (m，1H)，3.14 – 3.06 (m，3H)，2.94 – 2.78 (m，2H)，2.37 – 2.31 (m，1H)，2.30 (s，6H)，2.24 – 2.12 (m，1H)，2.00 – 1.92 (m，1H)。；566.4 [M+H]$^+$	1.13

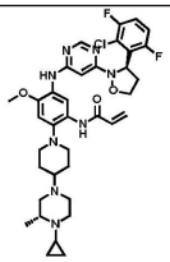
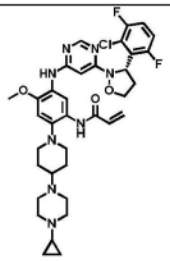
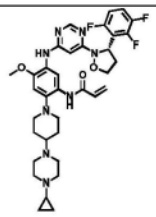
[0711]

928		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.43 – 6.24 (m, 2H), 6.01 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 4H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 6H); 524.36[M+H]$^+$	1.16
929		N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 – 6.22 (m, 2H), 6.00 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 4H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 3H); 522.33[M+H]$^+$	1.13
930		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(噻吩-2-基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.38 – 6.20 (m, 2H), 6.00 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.56 – 2.46 (m, 2H), 2.08 – 1.65 (m, 6H); 604.45[M+H]$^+$	1.16
931		N-(5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.38 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 5.76 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.16 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.85 (s, 3H),	1.31

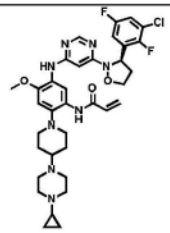
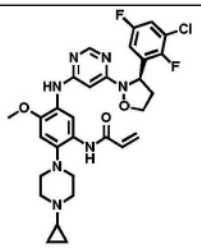
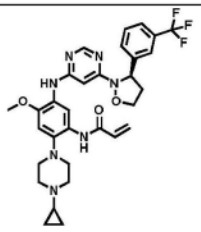
[0712]

			3.61 (d，J = 33.0 Hz，2H)，3.45 – 3.29 (m，4H)，3.26 – 3.06 (m，4H)，2.86 (s，1H)，2.78 (d，J = 18.0 Hz，5H)，2.39 – 2.26 (m，3H)。；709.4 $[M+H]^+$	
932		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((R)-3-(3,4-二氯苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.13 (s，1H)，8.84 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.57 (s，1H)，7.41 (d，J = 8.3 Hz，1H)，7.29 (dd，J = 8.8，2.2 Hz，1H)，6.70 (m，2H)，6.38 (s，2H)，5.80 – 5.73 (m，1H)，5.64 (dd，J = 8.8，4.6 Hz，1H)，4.17 (td，J = 7.9，4.2 Hz，1H)，4.06 (q，J = 8.2 Hz，1H)，3.95 – 3.90 (m，2H)，3.84 (s，3H)，3.66 (d，J = 17.4 Hz，4H)，3.33 (t，J = 6.3 Hz，4H)，3.13 – 3.04 (m，6H)，2.33 (dd，J = 12.3，4.3 Hz，2H)，2.29 – 2.22 (m，2H)，0.55 (s，2H)，0.39 (s，2H)。；693.5 $[M+H]^+$	1.38
933		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.82 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.33 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.08 – 7.01 (m，1H)，7.00 – 6.93 (m，1H)，6.84 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.37 – 6.20 (m，2H)，5.94 (d，J = 8.3 Hz，1H)，5.75 – 5.71 (m，1H)，4.39 – 4.35 (m，1H)，3.99 – 3.93 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.05 (d，J = 11.4 Hz，2H)，2.78 – 2.59 (m，11H)，2.56 – 2.49 (m，1H)，2.32 (td，J = 7.5，3.8 Hz，1H)，2.07 (d，J = 12.6 Hz，2H)，1.72 – 1.65 (m，2H)，1.64 – 1.60 (m，1H)，0.48 – 0.41 (m，4H)。；695.5 $[M+H]^+$	1.20
934		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.83 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.33 (d，J = 1.1 Hz，1H)，7.05 (ddd，J = 9.0，7.9，4.5 Hz，1H)，6.97 (td，J = 9.5，4.3 Hz，1H)，6.83 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.35 (dd，J = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.24 (dd，J = 17.0，10.1 Hz，1H)，5.93 (t，J = 8.3 Hz，1H)，5.79 – 5.70 (m，1H)，4.42 – 4.33 (m，1H)，3.96 (td，J = 8.9，6.0 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.08 – 2.99 (m，3H)，2.96 (d，J = 10.7 Hz，1H)，2.87 (d，J = 10.8 Hz，1H)，2.83 – 2.65 (m，3H)，2.60 – 2.42 (m，3H)，2.36 – 2.24 (m，2H)，2.07 (d，J = 12.1 Hz，2H)，2.00 (t，J = 10.4 Hz，1H)，1.72 – 1.62 (m，2H)，1.58	1.22

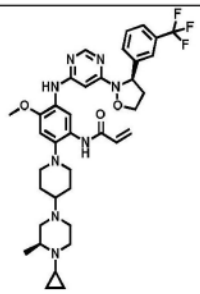
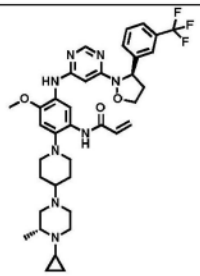
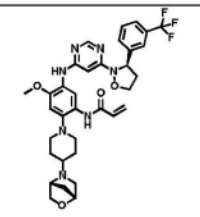
[0713]

			– 1.48 (m，1H)，1.21 (d，3H)，0.70 – 0.55 (m，2H)，0.49 – 0.38 (m，1H)，0.37 – 0.26 (m，1H)。；709.5 $[M+H]^+$	
935		N-(5-((6-((R)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.80 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.05 (ddd，*J* = 9.1，7.9，4.5 Hz，1H)，6.97 (td，*J* = 9.5，4.4 Hz，1H)，6.87 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.62 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.93 (t，*J* = 8.3 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.5 Hz，1H)，4.37 (td，*J* = 8.0，1.9 Hz，1H)，4.01 – 3.90 (m，1H)，3.82 (s，3H)，3.03 (td，*J* = 11.3，10.8，5.1 Hz，3H)，2.96 (d，*J* = 10.8 Hz，1H)，2.92 – 2.84 (m，1H)，2.84 – 2.64 (m，3H)，2.60 – 2.42 (m，3H)，2.36 – 2.23 (m，2H)，2.11 – 1.95 (m，3H)，1.73 – 1.58 (m，2H)，1.58 – 1.49 (m，1H)，1.21 (d，3H)，0.71 – 0.55 (m，2H)，0.49 – 0.38 (m，1H)，0.37 – 0.26 (m，1H)。；709.5 $[M+H]^+$	1.22
936		N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3,6-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.04 (s，2H)，8.16 (s，1H)，8.04 (s，1H)，7.44 (td，*J* = 8.9，4.4 Hz，1H)，7.30 (td，*J* = 9.7，4.4 Hz，1H)，6.84 (s，1H)，6.62 (dd，*J* = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.28 – 6.06 (m，3H)，5.78 – 5.68 (m，3H)，4.39 (t，*J* = 7.6 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.46 (s，2H)，3.27 (s，2H)，3.15 (d，*J* = 11.5 Hz，4H)，3.02 (d，*J* = 24.8 Hz，3H)，2.89 – 2.66 (m，6H)，2.41 (ddd，*J* = 19.2，11.3，7.8 Hz，2H)，2.08 (d，*J* = 3.5 Hz，3H)，1.91 (s，3H)，0.55 (d，*J* = 6.9 Hz，2H)，0.48 (s，2H)。；695.5$[M+H]^+$	1.15
937		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(2,3,6-三氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.97 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.45 (qd，*J* = 9.4，4.8 Hz，1H)，7.13 (tdd，*J* = 9.5，3.9，2.0 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.65 (dd，*J* = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.27 (d，*J* = 5.4 Hz，1H)，6.22 (t，*J* = 1.7 Hz，1H)，5.74 – 5.64 (m，2H)，4.32 (td，*J* = 8.1，2.2 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，3.56 (p，*J* = 6.6 Hz，2H)，3.07 (q，*J* = 7.5 Hz，4H)，2.79 (ddt，*J* = 13.9，10.4，5.6 Hz，2H)，2.65 (d，*J* = 9.6 Hz，10H)，2.41	1.18

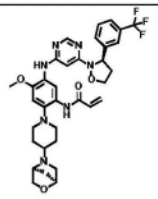
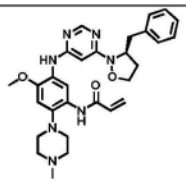
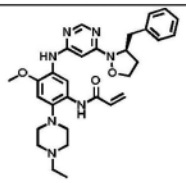
[0714]

			(ddd，J = 18.7，11.0，7.8 Hz，2H)，1.95 – 1.85 (m，2H)，1.76 (q，J = 12.5，11.3 Hz，2H)，0.41 (dt，J = 6.2，3.0 Hz，2H)，0.31 (p，J = 3.9 Hz，2H)。；679.5[M+H]$^+$	
938		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.95 (s，1H)，8.66 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.57 (ddd，J = 8.4，5.5，3.2 Hz，1H)，7.22 (ddd，J = 8.7，5.3，3.2 Hz，1H)，6.82 (s，1H)，6.65 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.36 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，2.0 Hz，1H)，5.71 (dd，J = 9.2，3.8 Hz，2H)，4.18 (td，J = 7.9，3.7 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，3.04 (d，J = 11.2 Hz，2H)，2.81 (dtd，J = 12.1，8.0，3.6 Hz，1H)，2.66 (t，J = 11.7 Hz，2H)，2.54 (s，2H)，2.32 – 2.14 (m，3H)，2.09 (s，2H)，1.86 (s，8H)，1.76 – 1.62 (m，3H)，1.58 (tt，J = 6.7，3.6 Hz，2H)，0.39 (dt，J = 6.2，3.0 Hz，2H)，0.27 (p，J = 3.9 Hz，2H)。；695.5[M+H]$^+$	1.37
939		N-(5-((6-((R)-3-(3-氯-2,5-二氟苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.99 (s，1H)，8.67 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.57 (ddd，J = 8.4，5.6，3.2 Hz，1H)，7.22 (ddd，J = 8.7，5.2，3.2 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.61 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.38 (s，1H)，6.20 (dd，J = 17.0，1.9 Hz，1H)，5.76 – 5.67 (m，2H)，4.18 (td，J = 7.9，3.7 Hz，1H)，3.79 (s，3H)，2.78 (dt，J = 34.1，4.9 Hz，10H)，2.21 (dtd，J = 13.0，8.2，4.9 Hz，1H)，1.76 (s，1H)，1.70 (dq，J = 6.9，3.7，3.3 Hz，1H)，0.44 (dt，J = 6.3，3.0 Hz，2H)，0.32 (p，J = 4.0 Hz，2H)。；612.3[M+H]$^+$	1.35
940		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.90 (s，1H)，8.60 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.73 (s，1H)，7.66 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.52 – 7.43 (m，2H)，7.03 (s，1H)，6.79 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.37 (dd，J = 16.9，1.7 Hz，1H)，6.29 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.80 – 5.73 (m，2H)，4.23 – 4.14 (m，1H)，4.14 – 4.02 (m，1H)，3.81 (s，3H)，2.92 – 2.75 (m，9H)，2.43 – 2.30 (m，1H)，1.77 – 1.68 (m，1H)，0.57 – 0.42 (m，4H)。；610.4 [M+H]$^+$	1.31

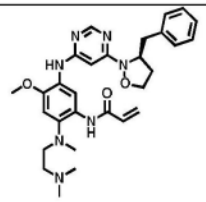
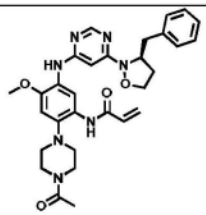
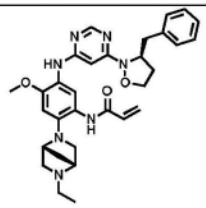
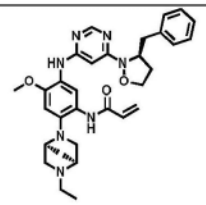
[0715]

941		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.36 (dd, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 2H), 4.16 (td, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 3H), 2.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.92 – 2.66 (m, 4H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 2.42 – 2.24 (m, 3H), 2.12 – 1.96 (m, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.21 (d, 3H), 0.71 – 0.55 (m, 2H), 0.49 – 0.38 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 1H)。; 707.5 $[M+H]^+$	1.34
942		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.36 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.81 – 5.70 (m, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 – 2.99 (m, 3H), 2.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 2.84 – 2.65 (m, 3H), 2.59 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.23 (m, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.66 (qt, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.21 (d, 3H), 0.70 – 0.55 (m, 2H), 0.49 – 0.38 (m, 1H), 0.37 – 0.26 (m, 1H)。; 707.5 $[M+H]^+$	1.33
943		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 2H), 4.44 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 9.9, 1.8 Hz, 1H), 3.07 –	1.28

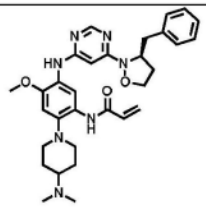
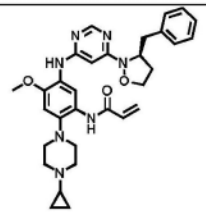
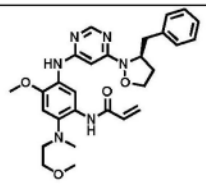
[0716]

			2.98 (m，2H)，2.87 – 2.77 (m，2H)，2.77 – 2.69 (m，1H)，2.64 – 2.54 (m，1H)，2.51 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，2.43 – 2.30 (m，1H)，2.04 (d，*J* = 12.7 Hz，1H)，1.99 – 1.88 (m，2H)，1.83 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，1.75 – 1.62 (m，2H)。；666.5 $[M+H]^+$	
944		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(3-(三氟甲基)苯基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.36 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.73 (s，1H)，7.66 (d，*J* = 7.6 Hz，1H)，7.54 – 7.43 (m，2H)，7.00 (s，1H)，6.75 (d，*J* = 11.5 Hz，2H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.5 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.80 – 5.69 (m，2H)，4.44 (t，*J* = 2.0 Hz，1H)，4.21 – 4.13 (m，1H)，4.13 – 4.03 (m，2H)，3.85 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.66 (dd，*J* = 7.9，1.7 Hz，1H)，3.14 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，3.08 – 2.97 (m，2H)，2.87 – 2.70 (m，3H)，2.64 – 2.56 (m，1H)，2.56 – 2.47 (m，1H)，2.42 – 2.30 (m，1H)，2.04 (d，*J* = 12.8 Hz，1H)，1.99 – 1.88 (m，2H)，1.86 – 1.79 (m，1H)，1.75 – 1.62 (m，2H)。；666.5 $[M+H]^+$	1.28
945		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.88 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.34 – 7.28 (m，4H)，7.24– 7.20 (m，1H)，7.01 (m，1H)，6.79 (s，1H)，6.57 (s，1H)，6.47 – 6.23 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz,1H)，4.92 – 4.84 (m，1H)，4.06 (td，*J* = 8.1，4.7 Hz，1H)，3.95 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.66 (p，*J* =6.7 Hz，1H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.8 Hz，1H)，3.07 (dd，*J* = 16.9，9.4 Hz，4H)，2.80 (d，*J* = 4.8 Hz，2H),2.53 (s，3H)，2.21 – 2.14 (m，4H)。；530.5 $[M+H]^+$	1.11
946		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.50 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.36 – 7.29 (m，4H)，7.23(dd，*J* = 5.9，2.7 Hz，1H)，7.03 (s，1H)，6.81 (s，1H)，6.57 (s，1H)，6.40 – 6.11 (m，2H)，5.76 (m，1H)，4.88(m，1H)，4.06 (td，*J* = 8.0，4.6 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.65 (m，2H)，3.26 (m，1H),3.08 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，3.04 – 2.96	1.07

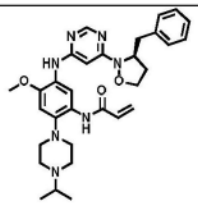
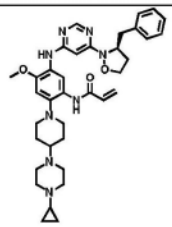
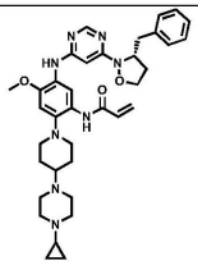
[0717]

			(m，4H)，2.80 (m，3H)，2.18 (dtd，*J* = 12.6，8.1，4.7 Hz，1H)，2.06(dtd，*J* = 11.9，7.9，3.9 Hz，1H)，1.54 (d，*J* = 7.4 Hz，3H)。；544.5 $[M+H]^+$	
947		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 9.85 (s，1H)，8.55 (s，1H)，8.30 (s，1H)，8.19 (s,1H)，7.30 (d，*J* = 4.4 Hz，4H)，7.24 – 7.17 (m，1H)，6.93 (s，1H)，6.32 (s，1H)，6.27 –6.15 (m，2H)，5.71 (dd，*J* = 10.1，2.2 Hz，1H)，4.75 (td，*J* = 7.4，3.7 Hz，1H)，4.05 (m,1H)，3.86 – 3.72 (m，4H)，3.62 – 3.53 (m，1H)，3.16 – 3.01 (m，4H)，2.75 (dd，*J* = 13.7,7.9 Hz，1H)，2.62 (s，3H)，2.52 – 2.49 (m，6H)，2.19 – 2.08 (m，1H)，2.05 – 1.94 (m，1H)。；532.5 $[M+H]^+$	1.15
948		N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.93 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.40 (s，1H)，7.35 – 7.28 (m，4H)，7.24– 7.19 (m，1H)，6.90 (s，1H)，6.71 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.41 – 6.20 (m，2H)，5.76 (dd，*J* = 10.1，1.5 Hz,1H)，4.93 – 4.84 (m，1H)，4.07 (m，1H)，3.96 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 – 3.80 (m，4H)，3.64 (m，2H)，3.26(dd，*J* = 13.7，5.8 Hz，1H)，3.08 (d，*J* = 6.6 Hz，1H)，2.91 – 2.85 (m，4H)，2.80 (dd，*J* = 13.7，8.9 Hz，1H)，2.17 (m，4H)，2.12 – 2.02 (m，1H)。；558.5 $[M+H]^+$	1.28
949		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.58 (s，1H)，8.35 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.37 – 7.28 (m，4H)，7.24 – 7.18 (m，1H)，6.89 (s，1H)，6.79 (s，1H)，6.54 (s，1H)，6.32 – 6.11 (m，2H)，5.72 (dd，*J* = 9.7，1.9 Hz，1H)，4.88 (m，1H)，4.07 (m，1H)，3.99 – 3.89 (m，4H)，3.86 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.7 Hz，1H)，3.14 – 2.98 (m，3H)，2.81 (m，2H)，2.22 – 2.13 (m，1H)，2.07 (m，4H)，1.31 (t，*J* = 7.3 Hz，3H)。；556.5 $[M+H]^+$	0.96
950		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.61 (s，1H)，8.36 (s，1H)，8.10 (s，1H)，7.31 (m，4H)，7.23 (m，1H)，6.86 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.50 (s，1H)，6.30 – 6.13 (m，2H)，5.75 – 5.70 (m，1H)，4.88 (m，1H)，4.03 (m，1H)，3.95 – 2.85 (s，7H)，	1.10

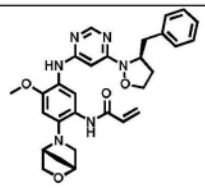
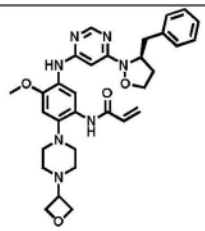
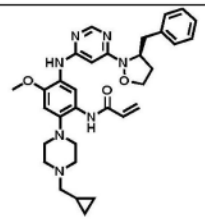
[0718]

		2-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	3.26 (dd，*J* = 13.7，5.7 Hz，1H)，2.97 (m，3H)，2.84 – 2.77 (m，2H)，2.15 (m，1H)，2.05 (m，4H)，1.26 (t，*J* = 7.5 Hz，3H)。；556.5 $[M+H]^+$	
951		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.35 – 7.29 (m，4H)，7.21 (d，*J* = 6.8 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.33 – 6.13 (m，2H)，5.73 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.93 – 4.84 (m，1H)，4.06 (td，*J* = 8.1，4.8 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.8 Hz，1H)，3.07 (m，2H)，2.84 – 2.68 (m，4H)，2.43 (s，6H)，2.23 – 2.13 (m，2H)，2.13 – 2.02 (m，4H)。；558.5 $[M+H]^+$	1.11
952		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.36 – 7.27 (m，4H)，7.24 – 7.18 (m，1H)，6.86 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.40 – 6.23 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.93 – 4.85 (m，1H)，4.06 (td，*J* = 8.1，4.7 Hz，1H)，3.97 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.7 Hz，1H)，2.90 – 2.75 (m，9H)，2.23 – 2.13 (m，1H)，2.07 (m，1H)，1.72 (mz，1H)，0.52 (m，2H)，0.47 (m，2H)。；556.5 $[M+H]^+$	1.15
953		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 9.12 (s，1H)，8.97 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.35 – 7.27 (m，4H)，7.23 – 7.17 (m，1H)，6.86 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.61 (s，1H)，6.45 – 6.24 (m，2H)，5.68 (dd，*J* = 9.8，2.0 Hz，1H)，4.89 (m，1H)，4.10 – 3.94 (m，2H)，3.83 (s，3H)，3.45 (t，*J* = 4.9 Hz，2H)，3.42 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.6，5.7 Hz，1H)，2.96 (m，2H)，2.80 (dd，*J* = 13.7，8.9 Hz，1H)，2.75 (s，3H)，2.23 – 2.13 (m，1H)，2.06 (m，1H)。；519.47 $[M+H]^+$	1.51

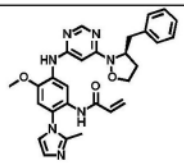
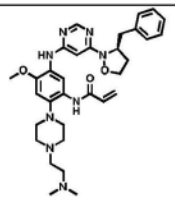
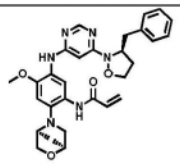
[0719]

954		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 – 6.22 (m, 2H), 5.74 (dd, *J* = 9.9, 1.7 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.06 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。; 558.5 $[M+H]^+$	1.15
955		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 – 6.31 (m, 1H), 6.23 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.32 (s, 1H), 2.16 (dt, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 3H), 1.64 (s, 4H), 1.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 0.89 – 0.85 (m, 1H), 0.48 – 0.41 (m, 4H) ; 639.6$[M+H]^+$	1.18
956		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.95 – 4.79 (m, 1H), 4.05 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.17 (tq, *J* = 8.2, 4.8, 4.0 Hz, 1H), 2.07 (tt, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.88 – 0.85 (m, 1H), 0.49 – 0.41 (m, 4H) ; 639.6$[M+H]^+$	1.18

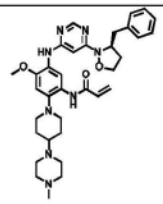
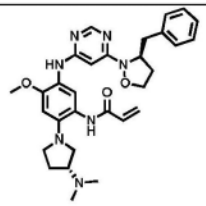
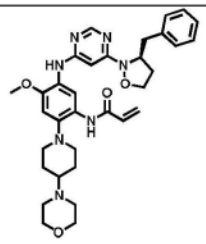
[0720]

957		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 9.0 Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 4H)。; 529.4 $[M+H]^+$	1.28
958		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (tt, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (dtd, *J* = 12.6, 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.06 (dtd, *J* = 12.3, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H)。; 572.4 $[M+H]^+$	1.15
959		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 1H), 4.06 (td, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (ddt, *J* = 12.5, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 2.07 (tt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 0.98 – 0.81 (m, 1H), 0.60 – 0.53 (m, 2H),	1.18

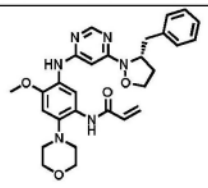
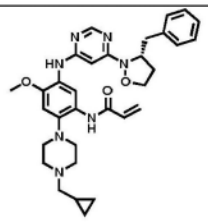
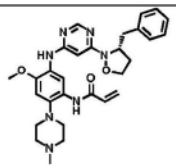
[0721]

			0.16 (q，J = 4.9 Hz，2H)。；570.5 $[M+H]^+$	
960		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.10 (s，1H)，8.46 (s，1H)，7.32 (d，J = 6.3 Hz，4H)，7.23 (s，1H)，7.14 (d，J = 5.9 Hz，2H)，6.94 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.65 (s，1H)，6.27 (d，J = 16.9 Hz，1H)，6.04 (dd，J = 16.7，10.2 Hz，1H)，5.70 (d，J = 10.4 Hz，1H)，4.89 (s，1H)，4.11 (d，J = 8.1 Hz，1H)，3.94 (d，J = 8.0 Hz，1H)，3.88 (s，3H)，3.29 (dd，J = 13.6，5.7 Hz，1H)，2.82 (dd，J = 13.6，8.9 Hz，1H)，2.24 (s，3H)，2.20 (s，1H)，2.12 (s，1H)；512.5 $[M+H]^+$	1.38
961		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.88 (s，1H)，8.49 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.32 (m，4H)，7.22 (s，1H),6.90 (s，1H)，6.79 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.35 (d，J = 17.2 Hz，1H)，6.26 (s，1H)，5.74 (d，J = 11.2 Hz，1H),4.88 (d，J = 13.0 Hz，1H)，4.05 (d，J = 3.2 Hz，1H)，3.96 (d，J = 8.0 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.36 (d，J =15.0 Hz，2H)，3.26 (dd，J = 13.6，5.7 Hz，2H)，2.93 (s，4H)，2.83 – 2.76 (m，4H)，2.72 (s，3H)，2.57 (s，3H),2.16 (d，J = 4.5 Hz，2H)，2.06 (d，J = 8.1 Hz，2H)。；587.5 $[M+H]^+$	1.07
962		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.66 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.95 (s，1H)，7.32 – 7.29 (m，4H)，7.23 (dd，J = 6.0，2.7 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.52 (s，1H)，6.38 (d，J = 16.8 Hz，1H)，6.27 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.75 (d，J = 10.0 Hz，1H)，4.87 (dd，J = 11.4，6.2 Hz，1H)，4.65 (s，1H)，4.05 (d，J = 7.8 Hz，2H)，3.94 – 3.88 (m，1H)，3.85 (s，3H)，3.75 (d，J = 7.8 Hz，1H)，3.42 (d，J = 10.2 Hz，1H)，3.29 – 3.21 (m，2H)，2.79 (dd，J = 13.7，8.9 Hz，1H)，2.61 (s，1H)，2.18 – 2.13 (m，1H)，2.07 (ddd，J = 11.9，7.8，3.7 Hz，2H)，1.99 (d，J = 9.9 Hz，1H)。；529.4[M+H]	1.29

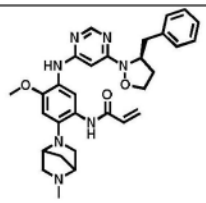
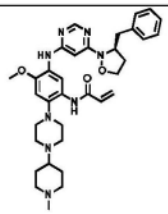
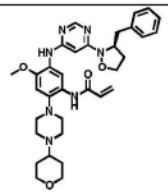
[0722]

963		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-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)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.39 – 6.33 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.71 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (tt, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 3H), 2.07 (dt, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H)。; 613.6[M+H]	1.09
964		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 – 6.28 (m, 2H), 5.71 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.09 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.16 (ddt, *J* = 12.6, 8.1, 4.5 Hz, 2H), 2.06 (dq, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H)。 544.5[M+H]	1.13
965		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 4.06 (td, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.0, 9.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.07 (tt, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 3H), 1.57 – 1.53 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H)。;	1.15

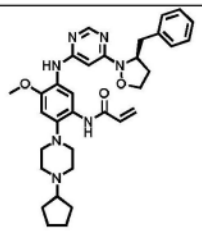
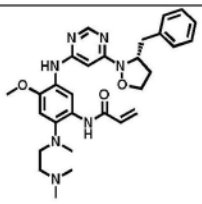
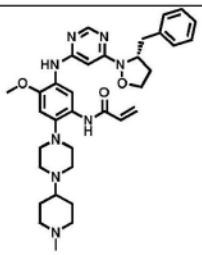
[0723]

			600.5[M+H]	
966		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.92 (s，1H)，8.50 (s，1H)，8.39 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.34 – 7.28 (m，4H)，7.24 – 7.20 (m，1H)，6.89 (s，1H)，6.76 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.40 – 6.31 (m，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.75 (dd，*J* = 9.9，1.5 Hz，1H)，4.89 (tq，*J* = 8.9，4.1 Hz，1H)，4.06 (td，*J* = 8.1，4.7 Hz，1H)，3.97 (t，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.88 (t，*J* = 4.6 Hz，3H)，3.85 (s，2H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.8 Hz，1H)，2.88 (dd，*J* = 6.0，3.5 Hz，3H)，2.80 (dd，*J* = 13.7，8.9 Hz，1H)，2.23 – 2.13 (m，1H)，2.07 (dtd，*J* = 12.0，7.9，3.9 Hz，1H)，1.59 (s，3H)。；517.4[M+H]	1.53
967		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.52 (s，1H)，8.38 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.34 – 7.27 (m，4H)，7.24 – 7.20 (m，1H)，6.89 (s，1H)，6.79 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.36 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.26 (dd，*J* = 17.2，9.6 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.88 (tt，*J* = 8.9，4.9 Hz，1H)，4.06 (td，*J* = 8.0，4.7 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.62 – 3.57 (m，1H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.9 Hz，1H)，3.03 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，2.92 (t，*J* = 4.9 Hz，4H)，2.80 (dd，*J* = 13.7，8.9 Hz，1H)，2.62 (s，3H)，2.40 (s，3H)，2.27 (s，1H)，2.19 – 2.12 (m，1H)，2.10 – 2.01 (m，2H)，1.85 (p，*J* = 6.9 Hz，1H)。；570.5[M+H]	1.30
968		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.90 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.39 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.34 – 7.28 (m，4H)，7.24 – 7.19 (m，1H)，6.87 (s，1H)，6.82 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.88 (dp，*J* = 9.0，4.4 Hz，1H)，4.06 (td，*J* = 8.1，4.7 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.8 Hz，1H)，2.95 (s，3H)，2.80 (dd，*J* = 13.6，8.9 Hz，2H)，2.37 (d，*J* = 6.5 Hz，2H)，2.17 (h，*J* = 3.9，3.4 Hz，1H)，2.09 – 2.03 (m，	1.26

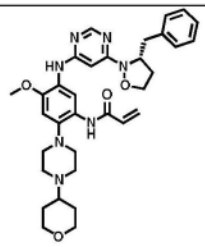
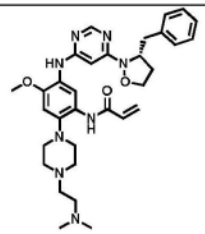
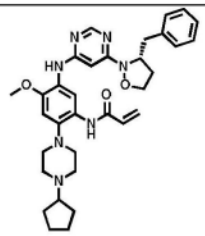
[0724]

			1H)，1.63 (s，3H)，1.54 (d，*J* = 7.6 Hz，2H)。；530.5[M+H]	
969		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 9.24 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.13 (s，1H)，7.30 (d，*J* = 4.4 Hz，5H)，7.21 (h，*J* = 4.2 Hz，1H)，6.44 (dd，*J* = 17.1，10.2 Hz，1H)，6.37 (s，1H)，6.23 – 6.07 (m，2H)，5.67 (dd，*J* = 10.2，2.1 Hz，1H)，4.74 (qd，*J* = 7.6，3.6 Hz，1H)，4.16 (s，1H)，4.04 (td，*J* = 8.0，4.7 Hz，1H)，3.76 (s，4H)，3.11 – 2.98 (m，2H)，2.80 – 2.69 (m，3H)，2.10 (dq，*J* = 7.8，3.9，3.5 Hz，1H)，1.98 (ddd，*J* = 11.8，7.8，3.7 Hz，1H)，1.80 (d，*J* = 9.3 Hz，1H)，1.68 (d，*J* = 9.2 Hz，1H)，1.24 (s，3H)，0.92 – 0.76 (m，2H)。；542.5 [M+H]$^+$	1.12
970		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	1H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.54 (s，1H)，8.38 (s，1H)，7.34 – 7.27 (m，4H)，7.22 (t，*J* = 6.6 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.32 (m，1H)，6.25 (dd，*J* = 17.0，9.9 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，4.92 – 4.83 (m，1H)，4.06 (td，*J* = 8.0，4.7 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.6，5.8 Hz，2H)，3.00 (d，*J* = 11.6 Hz，2H)，2.93 – 2.89 (m，4H)，2.83 – 2.77 (m，2H)，2.75 (s，2H)，2.34 (s，3H)，2.17 (s，2H)，2.06 (d，*J* = 8.1 Hz，3H)，1.88 (d，*J* = 13.7 Hz，2H)，1.46 (s，2H)。；613.6 [M+H]$^+$	1.03
971		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.89 (s，1H)，8.54 (s，1H)，8.39 (s，1H)，7.32 (s，4H)，7.23 (d，*J* = 6.7 Hz，1H)，6.87 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 16.1 Hz，1H)，6.30 – 6.20 (m，1H)，5.74 (d，*J* = 11.4 Hz，1H)，4.90 (s，1H)，4.06 (d，*J* = 4.4 Hz，3H)，3.96 (d，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.42 (t，*J* = 11.1 Hz，2H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.8 Hz，1H)，2.93 (s，4H)，2.84 – 2.69 (m，5H)，2.52 (s，1H)，2.17 (s，2H)，2.06 (s，2H)，1.83 (d，*J* = 10.8 Hz，2H)。；600.5 [M+H]$^+$	1.16

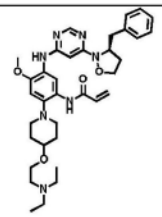
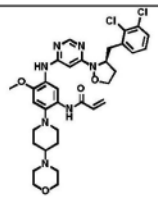
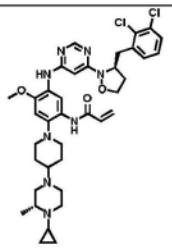
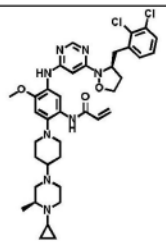
[0725]

972		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.31 (s, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 9.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H)。; 584.5 $[M+H]^+$	1.22
973		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (s, 8H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.06 (dtd, *J* = 11.6, 7.8, 3.6 Hz, 1H)。; 532.5[M+H]	1.17
974		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.18 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.90 – 0.86 (m, 2H)。; 613.6[M+H]	1.04

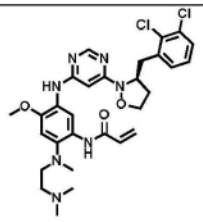
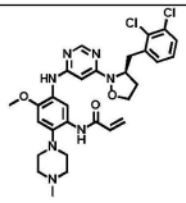
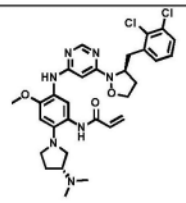
[0726]

975		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 2H), 3.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.17 (td, *J* = 8.6, 7.7, 3.8 Hz, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.26 (s, 4H), 0.90 – 0.83 (m, 2H)。; 600.5[M+H]	1.18
976		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.37 – 3.32 (m, 3H), 3.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。; 587.5[M+H]	1.08
977		N-(5-((6-((R)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 6.7, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.58 (s, 8H)。; 584.5[M+H]	1.23

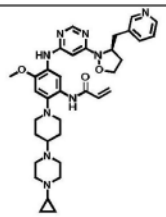
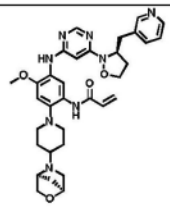
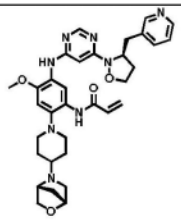
[0727]

978		N-(5-((6-((S)-3-苄基异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	630.57[M+H]$^+$	1.23
979		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	668.4[M+H]$^+$	1.25
980		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.94 (s，1H)，8.56 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.48 (ddd，J = 21.1，7.9，1.6 Hz，2H)，7.29 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.79 (s，1H)，6.66 (dd，J = 16.9，10.2 Hz，1H)，6.30 – 6.14 (m，2H)，5.71 (dd，J = 10.2，2.0 Hz，1H)，4.92 (qd，J = 8.0，3.1 Hz，1H)，3.77 (s，3H)，3.35 (s，1H)，3.13 – 2.91 (m，5H)，2.84 (dt，J = 10.8，2.8 Hz，1H)，2.73 (t，J = 11.5 Hz，2H)，2.63 (qd，J = 9.8，9.4，5.2 Hz，2H)，2.45 – 2.35 (m，1H)，2.35 – 2.13 (m，5H)，2.02 (dtd，J = 11.6，8.0，3.0 Hz，1H)，1.96 – 1.86 (m，1H)，1.86 – 1.77 (m，2H)，1.69 (tq，J = 11.9，8.3，6.1 Hz，3H)，1.49 (dh，J = 7.6，3.6 Hz，2H)，1.09 (d，J = 6.3 Hz，3H)，0.57 (dtd，J = 10.1，6.6，4.1 Hz，1H)，0.44 – 0.30 (m，2H)，0.17 (dq，J = 9.2，3.9 Hz，1H)。；721.5[M+H]$^+$	1.29
981		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 9.01 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.13 (s，2H)，7.48 (ddd，J = 21.8，7.9，1.6 Hz，2H)，7.29 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.81 (s，1H)，6.62 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.29 (s，1H)，6.21 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，5.74 – 5.69 (m，1H)，4.92 (qd，J = 8.0，3.1 Hz，1H)，3.79 (s，4H)，3.37 (s，2H)，3.09 (dt，J = 18.5，9.2 Hz，5H)，2.96 (dd，J = 14.1，6.4 Hz，2H)，2.70 (t，J = 11.6 Hz，4H)，2.59 (s，2H)，2.25 – 1.96 (m，5H)，1.91 (s，5H)，1.74 – 1.41	1.45

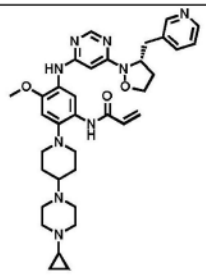
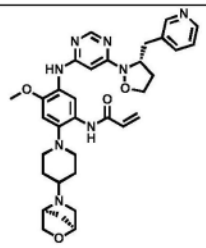
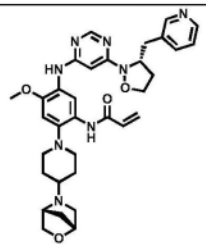
[0728]

			(m，2H)，1.19 (s，3H)，0.65 (s，1H)，0.45 (s，2H)，0.25 (s，1H)。；721.4[M+H]$^+$	
982		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 10.04 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.13 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.51 (dd，J = 8.0，1.6 Hz，1H)，7.45 (dd，J = 7.8，1.6 Hz，1H)，7.29 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.97 (s，1H)，6.39 (dd，J = 16.9，10.1 Hz，1H)，6.30 (s，1H)，6.21 (dd，J = 16.9，2.1 Hz，1H)，5.78 – 5.71 (m，1H)，4.93 (dq，J = 11.9，5.1，4.0 Hz，1H)，3.78 (s，3H)，2.96 (dd，J = 14.1，6.5 Hz，2H)，2.88 (t，J = 5.8 Hz，3H)，2.69 (s，4H)，2.38 (t，J = 5.8 Hz，2H)，2.18 (dt，J = 8.2，4.4 Hz，1H)，2.02 (dtd，J = 11.6，8.0，3.0 Hz，2H)，1.90 (s，6H)，1.00 – 0.91 (m，1H)，0.85 (td，J = 8.0，7.3，3.1 Hz，1H)。；600.3[M+H]$^+$	1.31
983		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 8.98 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.51 (dd，J = 8.0，1.6 Hz，2H)，7.45 (dd，J = 7.8，1.6 Hz，2H)，7.29 (t，J = 7.8 Hz，2H)，6.82 (s，1H)，6.59 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.28 (s，1H)，6.19 (dd，J = 16.9，1.9 Hz，1H)，5.71 (dd，J = 10.2，1.9 Hz，1H)，4.92 (qd，J = 8.0，3.0 Hz，2H)，3.79 (s，3H)，3.16 – 2.90 (m，6H)，2.85 (t，J = 4.8 Hz，4H)，2.24 (s，4H)，2.10 (ddtd，J = 60.6，11.6，7.9，3.3 Hz，5H)。；598.3[M+H]$^+$	1.25
984		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.26 (s，1H)，9.58 (s，1H)，8.57 (s，1H)，8.12 (s，1H)，7.81 (s，1H)，7.51 (dd，J = 8.0，1.5 Hz，1H)，7.47 – 7.43 (m，1H)，7.30 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.90 (dd，J = 17.0，10.2 Hz，1H)，6.68 (s，1H)，6.24 – 6.14 (m，2H)，5.68 (dd，J = 10.2，2.1 Hz，1H)，4.92 (qd，J = 7.9，3.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.60 (dt，J = 9.4，2.7 Hz，2H)，3.48 – 3.39 (m，1H)，3.37 (s，2H)，3.32 (dd，J = 11.0，6.4 Hz，1H)，3.11 (dd，J = 7.5，4.4 Hz，3H)，2.96 (dd，J = 14.2，6.7 Hz，2H)，2.78 (d，J = 4.7 Hz，6H)，2.29 (dq，J = 12.7，7.3，5.6 Hz，2H)，2.19 (dtd，J = 12.9，8.3，5.0	1.24

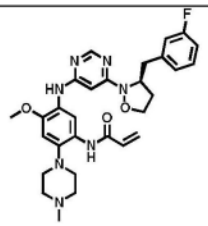
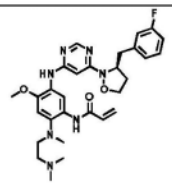
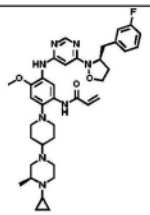
[0729]

			Hz，1H)，2.02 (dtd，*J* = 11.6，7.9，3.0 Hz，1H)。；612.3[M+H]$^+$	
985		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.79 (s，1H)，8.52 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.45 (dd，*J* = 4.9，1.6 Hz，1H)，8.31 (s，1H)，7.70 (dt，*J* = 7.9，2.1 Hz，1H)，7.22 (dd，*J* = 7.8，4.8 Hz，1H)，7.01 (s，1H)，6.69 (s，1H)，6.57 (s，1H)，6.39 – 6.30 (m，2H)，5.74 (td，*J* = 9.6，9.2，2.1 Hz，2H)，4.88 (qd，*J* = 7.3，3.8 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.17 – 3.02 (m，5H)，2.72 (q，*J* = 11.6 Hz，4H)，2.62 (s，1H)，2.26 (dtd，*J* = 12.2，8.1，4.2 Hz，2H)，2.17 (d，*J* = 12.0 Hz，2H)，2.12 – 1.99 (m，2H)，1.98 – 1.85 (m，3H)，1.79 (t，*J* = 5.1 Hz，1H)，1.47 (d，*J* = 6.7 Hz，3H)，1.24 (s，4H)，0.51 (t，*J* = 7.0 Hz，5H)。；640.5[M+H]$^+$	1.09
986		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (s，1H)，8.53 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)，8.46 (q，*J* = 1.8 Hz，2H)，8.32 (s，1H)，7.70 (dt，*J* = 7.9，2.0 Hz，1H)，7.22 (dd，*J* = 7.8，4.8 Hz，1H)，6.94 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.35 – 6.25 (m，2H)，5.72 (dd，*J* = 9.7，1.9 Hz，1H)，4.89 (qd，*J* = 7.2，3.8 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.73 – 3.66 (m，2H)，3.39 (q，*J* = 6.5 Hz，1H)，3.30 (td，*J* = 7.3，5.2 Hz，1H)，3.23 (d，*J* = 10.1 Hz，2H)，3.14 (dd，*J* = 14.0，6.7 Hz，2H)，2.81 – 2.59 (m，6H)，2.45 (s，1H)，2.27 (dtd，*J* = 12.3，8.2，4.3 Hz，2H)，2.09 – 1.99 (m，4H)，1.99 – 1.91 (m，2H)，1.88 (d，*J* = 9.9 Hz，2H)，1.25 (s，2H)。；613.3[M+H]$^+$	1.03
987		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (s，1H)，8.50 – 8.42 (m，2H)，8.32 (s，1H)，7.69 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.21 (dd，*J* = 7.8，4.8 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.58 (s，1H)，6.34 – 6.23 (m，2H)，5.72 (dd，*J* = 9.6，1.9 Hz，1H)，4.88 (qd，*J* = 7.3，3.8 Hz，1H)，3.99 – 3.88 (m，2H)，3.82 (s，3H)，3.69 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，3.13 (dd，*J* = 14.0，6.8 Hz，1H)，3.09 – 2.97 (m，3H)，2.74 (tdd，*J* = 12.1，6.9，3.3 Hz，4H)，2.61 (d，*J* = 10.3	1.05

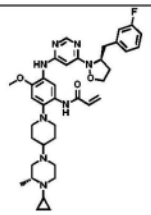
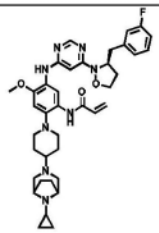
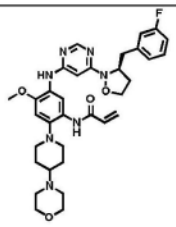
[0730]

			Hz，2H)，2.49 (s，1H)，2.26 (dtd，*J* = 12.5，8.2，4.3 Hz，2H)，2.03 (dq，*J* = 11.6，3.8 Hz，4H)，1.89 (d，*J* = 10.3 Hz，2H)，1.34 – 1.21 (m，4H)。；613.5[M+H]$^+$	
988		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.77 (s，1H)，8.33 (s，1H)，8.30 (s，1H)，7.70 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，7.09 (s，1H)，6.67 (s，1H)，6.55 (s，1H)，6.36 (d，*J* = 5.7 Hz，2H)，5.74 (t，*J* = 5.8 Hz，1H)，5.29 (s，1H)，4.88 (dq，*J* = 7.5，3.5 Hz，1H)，4.52 (t，*J* = 16.1 Hz，1H)，3.81 (s，4H)，3.64 (h，*J* = 6.7 Hz，2H)，3.32 – 3.27 (m，1H)，3.10 – 3.03 (m，3H)，2.90 – 2.66 (m，8H)，2.27 (dhept，*J* = 11.9，3.9 Hz，5H)，2.04 (dtt，*J* = 14.7，10.5，5.1 Hz，2H)，1.92 (s，2H)，0.86 – 0.80 (m，5H)，0.57 (d，*J* = 6.4 Hz，4H)。；640.5[M+H]$^+$	1.09
989		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.80 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.70 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.99 (s，1H)，6.71 (d，*J* = 4.0 Hz，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.32 (m，2H)，5.77 – 5.72 (m，1H)，5.29 (s，1H)，4.89 (tt，*J* = 11.1，5.5 Hz，1H)，4.57 (s，1H)，3.99 – 3.86 (m，3H)，3.82 (s，3H)，3.65 (p，*J* = 6.7 Hz，2H)，3.31 (td，*J* = 7.3，5.3 Hz，2H)，3.11 (ddd，*J* = 25.4，14.4，7.1 Hz，5H)，2.99 (dt，*J* = 15.0，7.8 Hz，2H)，2.27 (dtd，*J* = 12.4，8.1，4.2 Hz，3H)，2.17 (dt，*J* = 14.9，7.4 Hz，2H)，1.55 (t，*J* = 7.4 Hz，2H)，1.50 – 1.46 (m，5H)，0.90 – 0.78 (m，2H)。；613.4[M+H]$^+$	1.02
990		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.70 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.23 (s，1H)，6.92 (s，1H)，6.70 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.37 – 6.32 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 7.2，4.3 Hz，1H)，4.89 (qd，*J* = 7.3，3.8 Hz，1H)，4.56 (s，1H)，3.95 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.87 (dt，*J* = 13.9，7.1 Hz，2H)，3.82 (s，3H)，3.77 (d，*J* = 9.2 Hz，1H)，3.43 (p，*J* = 7.4，6.4 Hz，2H)，3.37 – 3.25 (m，2H)，3.11 (ddd，*J* = 25.4，14.5，7.2 Hz，4H)，2.96 (dt，*J* = 22.6，7.8 Hz，	1.03

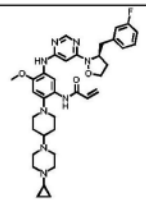
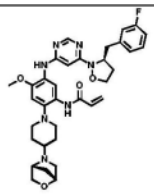
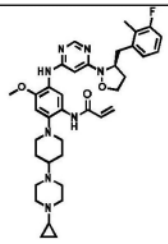
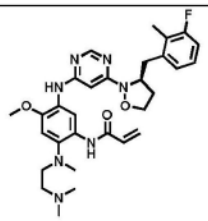
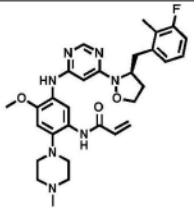
[0731]

			2H)，2.86 (dd，J = 14.1，7.3 Hz，2H)，2.26 (ddd，J = 12.9，8.5，4.5 Hz，2H)，2.15 (td，J = 15.7，14.2，6.7 Hz，2H)，1.48 (s，3H)，1.29 – 1.22 (m，4H)，1.19 (t，J = 7.3 Hz，2H)。；613.5[M+H]$^+$	
991		N-(5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.88 (s，1H)，8.51 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.29 – 7.22 (m，1H)，7.10 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.04 (d，J = 9.9 Hz，1H)，6.94 – 6.87 (m，2H)，6.79 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.21 (m，2H)，5.74 (dd，J = 9.9，1.4 Hz，1H)，4.92 – 4.83 (m，1H)，4.07 (td，J = 8.1，4.6 Hz，1H)，3.96 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.23 (dd，J = 13.8，6.2 Hz，1H)，2.97 – 2.88 (m，4H)，2.80 (dd，J = 13.8，8.3 Hz，1H)，2.70 – 2.56 (m，3H)，2.41 (s，3H)，2.27 – 2.17 (m，1H)，2.09 – 1.99 (m，1H)，1.77 – 1.62 (m，2H)；548.32[M+H]$^+$	1.14
992		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 9.47 (s，1H)，8.81 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.29 – 7.21 (m，1H)，7.10 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.04 (d，J = 9.9 Hz，1H)，7.00 – 6.87 (m，2H)，6.68 (s，1H)，6.63 (s，1H)，6.40 (dd，J = 16.8，1.9 Hz，1H)，5.70 (dd，J = 10.2，1.9 Hz，1H)，4.94 – 4.80 (m，1H)，4.09 (td，J = 8.1，4.6 Hz，1H)，3.99 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.49 (s，3H)，3.33 – 3.25 (m，2H)，3.22 (dd，J = 13.8，6.3 Hz，1H)，2.85 – 2.77 (m，6H)，2.74 (s，3H)，2.31 – 2.17 (m，1H)，2.10 – 2.01 (m，1H)；550.39[M+H]$^+$	1.18
993		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.84 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.29 – 7.21 (m，5H)，7.10 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.04 (d，J = 9.8 Hz，1H)，6.90 (td，J = 8.5，2.2 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.38 – 6.20 (m，2H)，5.76 – 5.71 (m，1H)，4.92 – 4.83 (m，1H)，4.06 (td，J = 8.1，4.5 Hz，1H)，3.96 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.22 (dd，J = 13.8，6.2 Hz，1H)，3.10 – 2.86 (m，5H)，2.83 – 2.49 (m，5H)，2.43 – 2.16 (m，3H)，2.14 – 1.99 (m，4H)，1.77 – 1.52 (m，3H)，1.22 (d，J = 5.9 Hz，	1.19

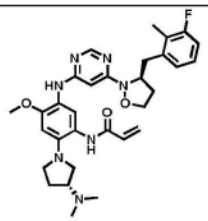
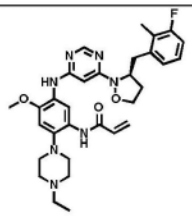
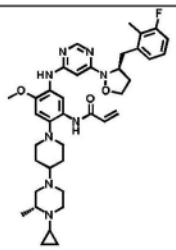
[0732]

			3H)，0.71 – 0.55 (m，2H)，0.50 – 0.28 (m，2H)；671.61[M+H]$^+$	
994		N-(2-(4-((R)-4- 环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.84 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.28 – 7.22 (m，1H)，7.10 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.04 (d，J = 9.9 Hz，1H)，6.91 (td，J = 8.5，2.1 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.38 – 6.19 (m，2H)，5.77 – 5.70 (m，1H)，4.92 – 4.83 (m，1H)，4.06 (td，J = 8.1，4.6 Hz，1H)，3.96 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.22 (dd，J = 13.8，6.2 Hz，1H)，3.09 – 2.85 (m，5H)，2.83 – 2.67 (m，3H)，2.64 – 2.42 (m，2H)，2.41 – 2.17 (m，3H)，2.13 – 1.97 (m，4H)，1.73 – 1.50 (m，3H)，1.22 (d，J = 6.1 Hz，3H)，0.71 – 0.54 (m，2H)，0.49 – 0.29 (m，2H)；671.51[M+H]$^+$	1.19
995		N-(2-(4-((1R,5S)-8-环丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.83 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.36 (s，1H)，7.28 – 7.21 (m，1H)，7.10 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.04 (d，J = 9.8 Hz，1H)，6.90 (td，J = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.21 (m，2H)，5.74 (dd，J = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.93 – 4.83 (m，1H)，4.06 (td，J = 8.1，4.6 Hz，1H)，3.96 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.35 – 3.17 (m，3H)，3.06 – 2.96 (m，2H)，2.80 (dd，J = 13.8，8.3 Hz，1H)，2.73 – 2.63 (m，4H)，2.47 – 2.17 (m，4H)，2.09 – 1.80 (m，8H)，1.73 – 1.54 (m，2H)，0.59 – 0.27 (m，4H)；683.47[M+H]$^+$	1.22
996		N-(5-((6-((S)-3-(3- 氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.85 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.37 (s，1H)，7.29 – 7.20 (m，1H)，7.10 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.04 (d，J = 9.9 Hz，1H)，6.94 – 6.85 (m，2H)，6.74 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.20 (m，2H)，5.73 (dd，J = 10.0，1.3 Hz，1H)，4.92 – 4.83 (m，1H)，4.06 (td，J = 8.1，4.6 Hz，1H)，3.96 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.83 – 3.73 (m，4H)，3.22 (dd，J = 13.8，6.2 Hz，1H)，3.12 – 3.02 (m，2H)，2.84 – 2.60 (m，7H)，2.41 – 2.28 (m，1H)，2.26 – 2.17 (m，1H)，2.13 – 2.00 (m，3H)，1.73 –	1.14

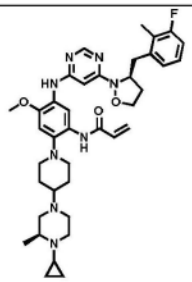
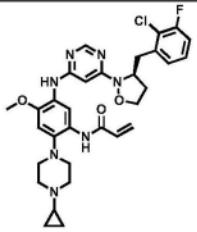
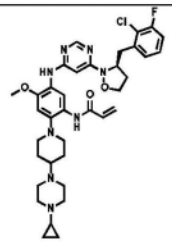
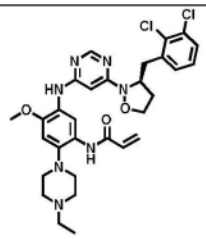
[0733]

			1.57 (m，2H)；618.48[M+H]$^+$	
997		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	；657.44[M+H]$^+$	1.21
998		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	；630.53[M+H]$^+$	1.17
999		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.25 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.13 – 7.08 (m，2H)，6.95 – 6.87 (m，2H)，6.61 – 6.48 (m，1H)，6.40 – 6.32 (m，1H)，6.29 (s，1H)，5.81 (d，J = 10.2 Hz，1H)，4.14 – 4.09 (m，1H)，3.93 – 3.86 (m，5H)，3.22 – 3.17 (m，3H)，3.04 – 2.97 (m，3H)，2.91 – 2.80 (m，8H)，2.33 (d，3H)，2.27 – 2.21 (m，1H)，2.17 – 2.11 (m，3H)，1.90 – 1.78 (m，4H)，0.60 – 0.53 (m，2H)，0.53 – 0.43 (m，2H) ；671.4[M+H]$^+$	1.22
1000		N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H)，7.98 (s，1H)，7.14 – 7.09 (m，2H)，6.97 – 6.86 (m，2H)，6.60 – 6.49 (m，1H)，6.47 – 6.36 (m，2H)，5.91 – 5.81 (m，1H)，4.17 – 4.11 (m，1H)，3.95 – 3.84 (m，5H)，3.45 – 3.38 (m，2H)，3.25 – 3.19 (m，1H)，3.16 – 3.12 (m，2H)，2.90 – 2.82 (m，1H)，2.77 (s，6H)，2.73 (s，3H)，2.34 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.29 – 2.20 (m，1H)，2.20 – 2.09 (m，1H) ；564.3[M+H]$^+$	1.23
1001		N-(5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.30 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.15 – 7.05 (m，2H)，6.97 – 6.84 (m，2H)，6.63 – 6.44 (m，1H)，6.40 – 6.29 (m，2H)，5.82 (d，J = 10.3 Hz，1H)，4.16 – 4.09 (m，1H)，3.95 – 3.83 (m，5H)，3.24 – 3.17 (m，1H)，3.10 – 3.04 (m，4H)，3.04 – 2.93 (m，	1.16

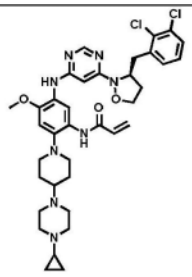
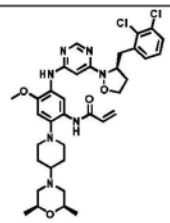
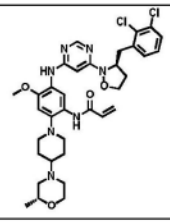
[0734]

			4H)，2.89 – 2.81 (m，1H)，2.62 (s，3H)，2.33 (s，3H)，2.30 – 2.19 (m，1H)，2.19 – 2.09 (m，1H) ； 645.3[M+H]$^+$	
1002		N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.14 (s，1H)，7.70 (s，1H)，7.15 – 7.06 (m，2H)，6.95 – 6.86 (m，1H)，6.71 (s，1H)，6.62 – 6.48 (m，1H)，6.42 – 6.30 (m，1H)，6.20 (s，1H)，5.81 (dd，J = 1.7，10.2 Hz，1H)，4.14 – 4.06 (m，1H)，3.94 – 3.81 (m，4H)，3.78 – 3.70 (m，1H)，3.47 – 3.34 (m，4H)，3.32 – 3.16 (m，3H)，2.89 – 2.80 (m，1H)，2.32 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.27 – 2.18 (m，1H)，2.18 – 2.04 (m，2H)，1.43 – 1.35 (m，6H) ； 576.3[M+H]$^+$	1.15
1003		N-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-((6-(S)-(3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.31 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.17 – 7.05 (m，2H)，6.98 – 6.83 (m，2H)，6.64 – 6.49 (m，1H)，6.42 – 6.28 (m，2H)，5.82 (d，J = 10.4 Hz，1H)，4.13 (td，J = 4.5，7.9 Hz，1H)，4.00 – 3.79 (m，5H)，3.23 – 3.17 (m，1H)，3.17 – 3.06 (m，8H)，2.99 – 2.93 (m，2H)，2.89 – 2.80 (m，1H)，2.33 (d，J = 2.8 Hz，3H)，2.26 – 2.20 (m，1H)，2.17 – 2.09 (m，1H)，1.33 – 1.30 (m，3H) ； 576.3[M+H]$^+$	1.19
1004		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.17 – 7.04 (m，2H)，6.96 – 6.84 (m，2H)，6.56 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.40 – 6.26 (m，2H)，5.81 (d，J = 10.3 Hz，1H)，4.15 – 4.09 (m，1H)，3.96 – 3.79 (m，5H)，3.23 – 3.17 (m，4H)，2.88 – 2.70 (m，6H)，2.69 – 2.59 (m，2H)，2.46 – 2.37 (m，1H)，2.33 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.30 – 2.18 (m，1H)，2.18 – 2.09 (m，3H)，1.92 – 1.82 (m，2H)，1.77 – 1.71 (m，1H)，1.30 (d，J = 6.2 Hz，3H)，0.81 – 0.72 (m，1H)，0.72 – 0.62 (m，1H)，0.62 – 0.52 (m，1H)，0.45 – 0.32 (m，1H) ； 685.4[M+H]$^+$	1.23

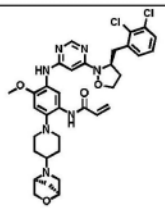
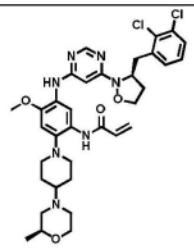
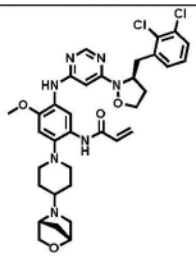
[0735]

1005		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.16 – 7.03 (m，2H)，6.95 – 6.84 (m，2H)，6.64 – 6.47 (m，1H)，6.41 – 6.23 (m，2H)，5.87 – 5.74 (m，1H)，4.15 – 4.08 (m，1H)，3.93 – 3.84 (m，4H)，3.30 – 3.23 (m，1H)，3.22 – 3.12 (m，5H)，2.88 – 2.61 (m，7H)，2.47 – 2.37 (m，1H)，2.32 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.30 – 2.19 (m，1H)，2.19 – 2.10 (m，3H)，1.93 – 1.81 (m，2H)，1.76 – 1.72 (m，1H)，1.30 (d，J = 6.3 Hz，3H)，0.80 – 0.70 (m，1H)，0.70 – 0.62 (m，1H)，0.62 – 0.51 (m，1H)，0.44 – 0.36 (m，1H) ；685.4[M+H]$^+$	1.23
1006		N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.28 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.32 – 7.20 (m，2H)，7.17 – 7.04 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.54 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.39 – 6.25 (m，2H)，5.82 (d，J = 10.2 Hz，1H)，4.14 (td，J = 4.7，8.0 Hz，1H)，3.96 – 3.83 (m，4H)，3.39 – 3.34 (m，1H)，3.23 – 3.16 (m，1H)，3.11 – 3.04 (m，1H)，3.01 – 2.87 (m，8H)，2.33 – 2.23 (m，1H)，2.18 – 2.07 (m，1H)，1.92 – 1.85 (m，1H)，0.63 – 0.56 (m，2H)，0.56 – 0.49 (m，2H) ；608.3[M+H]$^+$	1.21
1007		N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.33 – 7.20 (m，2H)，7.17 – 7.04 (m，1H)，6.91 (s，1H)，6.56 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.44 – 6.23 (m，2H)，5.81 (d，J = 10.2 Hz，1H)，4.17 – 4.10 (m，1H)，3.97 – 3.80 (m，5H)，3.24 – 3.14 (m，3H)，3.14 – 3.03 (m，2H)，3.03 – 2.92 (m，3H)，2.92 – 2.76 (m，7H)，2.33 – 2.22 (m，1H)，2.18 – 2.07 (m，3H)，1.90 – 1.78 (m，3H)，0.60 – 0.50 (m，2H)，0.50 – 0.43 (m，2H) ；691.3[M+H]$^+$	1.19
1008		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.85 (s，1H)，8.55 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.34 (ddd，J = 13.6，7.8，1.6 Hz，2H)，7.12 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.92 (s，1H)，6.80 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.25 (dd，J = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.73 (dd，J = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.00 (qd，J = 7.4，3.3 Hz，	1.41

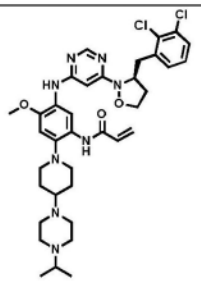
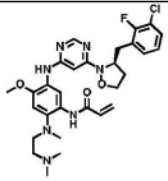
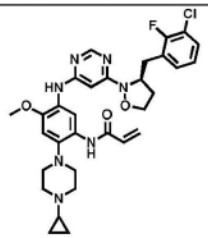
[0736]

			1H)，3.80 (s，3H)，3.24 (dd，*J* = 14.2，7.4 Hz，1H)，3.07 (dd，*J* = 14.2，7.1 Hz，1H)，2.92 (t，*J* = 4.9 Hz，5H)，2.76 – 2.56 (m，4H)，2.51 (q，*J* = 7.2 Hz，3H)，2.25 (dtd，*J* = 12.9，8.3，4.9 Hz，2H)，2.07 (dtd，*J* = 11.8，7.8，3.4 Hz，1H)，1.25 (d，*J* = 2.9 Hz，2H)，1.14 (t，*J* = 7.2 Hz，4H)。；612.3[M+H]$^+$	
1009		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.81 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.32 (s，1H)，7.34 (ddd，*J* = 12.7，7.8，1.6 Hz，2H)，7.12 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.72 (s，1H)，6.58 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，9.9 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 9.9，1.7 Hz，1H)，5.00 (qd，*J* = 7.5，3.4 Hz，1H)，3.81 (s，3H)，3.24 (dd，*J* = 14.2，7.4 Hz，1H)，3.06 (dt，*J* = 13.6，5.4 Hz，4H)，2.78 – 2.62 (m，10H)，2.38 (s，1H)，2.25 (dtd，*J* = 12.8，8.3，4.8 Hz，2H)，2.07 (tt，*J* = 11.8，3.4 Hz，3H)，1.77 – 1.64 (m，4H)，1.31 – 1.21 (m，4H)，0.86 (dtd，*J* = 12.7，6.5，1.9 Hz，3H)，0.51 – 0.40 (m，4H)。；707.4[M+H]$^+$	1.31
1010		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.82 (s，1H)，8.41 (s，1H)，8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.34 (ddd，*J* = 12.9，7.9，1.6 Hz，2H)，7.12 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.58 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.00 (qd，*J* = 7.4，3.4 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.70 (dqd，*J* = 12.4，6.2，1.9 Hz，2H)，3.24 (dd，*J* = 14.2，7.4 Hz，1H)，3.11 – 3.02 (m，3H)，2.87 (d，*J* = 10.8 Hz，2H)，2.76 – 2.65 (m，2H)，2.32 – 2.19 (m，2H)，2.07 (dtd，*J* = 12.0，7.4，7.0，3.1 Hz，4H)，1.89 (t，*J* = 10.6 Hz，3H)，1.65 (qd，*J* = 12.1，3.9 Hz，2H)，1.20 (d，*J* = 6.3 Hz，6H)。；696.4[M+H]$^+$	1.27
1011		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((R)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.82 (s，1H)，8.42 (s，1H)，8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.34 (ddd，*J* = 12.9，7.9，1.6 Hz，2H)，7.12 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.58 (s，1H)，6.23 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J*	1.26

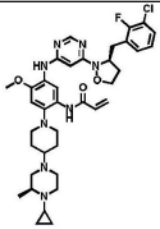
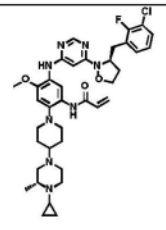
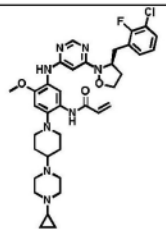
[0737]

		酰胺;	= 9.9，1.6 Hz，1H)，5.00 (qd，*J* = 7.4，3.3 Hz，1H)，4.11 (td，*J* = 8.1，4.8 Hz，1H)，4.00 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.92 (ddd，*J* = 11.3，3.4，1.5 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.75 – 3.60 (m，2H)，3.24 (dd，*J* = 14.2，7.4 Hz，1H)，3.06 (dt，*J* = 15.4，6.0 Hz，3H)，2.92 – 2.79 (m，2H)，2.76 – 2.66 (m，2H)，2.27 (ddt，*J* = 25.5，12.9，4.5 Hz，4H)，2.17 – 2.01 (m，4H)，1.96 (t，*J* = 10.5 Hz，2H)，1.64 (qt，*J* = 12.1，3.6 Hz，2H)，1.18 (d，*J* = 6.3 Hz，4H)。；682.4[M+H]$^+$	
1012		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	680.4[M+H]$^+$	1.24
1013		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-((S)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.83 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.33 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.35 (ddd，*J* = 12.6，7.8，1.5 Hz，2H)，7.13 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.74 (d，*J* = 4.6 Hz，1H)，6.59 (s，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.01 (qd，*J* = 7.4，3.4 Hz，1H)，3.83 (s，4H)，3.74 – 3.61 (m，3H)，3.25 (dd，*J* = 14.2，7.4 Hz，1H)，3.08 (dd，*J* = 15.0，8.5 Hz，4H)，2.87 (dd，*J* = 22.8，11.2 Hz，2H)，2.72 (q，*J* = 11.3 Hz，3H)，2.29 (ddt，*J* = 13.8，8.6，3.8 Hz，4H)，2.08 – 2.04 (m，2H)，1.96 (t，*J* = 10.5 Hz，1H)，1.25 (s，3H)，1.21 – 1.15 (m，4H)。；684.2[M+H]$^+$	1.31
1014		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.82 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.32 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.34 (ddd，*J* = 13.4，7.8，1.6 Hz，2H)，7.12 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.58 (d，*J* = 1.1 Hz，1H)，6.21 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.71 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，5.00 (qd，*J* = 7.4，3.4 Hz，1H)，4.09 (td，*J* = 8.1，3.3 Hz，2H)，3.82 (s，3H)，3.77 – 3.73 (m，1H)，3.65 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，	1.25

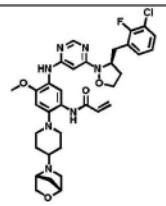
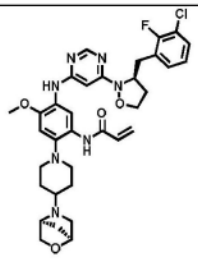
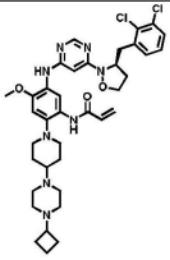
[0738]

			1H)，3.27 – 2.97 (m，7H)，2.75 (qd，*J* = 11.4，2.5 Hz，2H)，2.56 (tt，*J* = 10.1，3.9 Hz，1H)，2.49 (dd，*J* = 10.0，1.4 Hz，1H)，2.24 – 2.19 (m，2H)，2.07 (ddd，*J* = 16.4，8.1，3.8 Hz，2H)，2.02 – 1.94 (m，1H)，1.94 – 1.87 (m，2H)，1.84 – 1.77 (m，1H)，1.72 – 1.58 (m，3H)。；680.4[M+H]$^+$	
1015		N-(5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.80 (s，1H)，8.37 (s，1H)，8.31 (s，1H)，7.39 – 7.31 (m，2H)，7.14 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，6.72 (s，1H)，6.57 (s，1H)，6.36 (ddd，*J* = 17.0，6.6，1.8 Hz，2H)，6.26 (dd，*J* = 16.9，9.8 Hz，1H)，5.74 (dd，*J* = 9.8，1.7 Hz，1H)，5.00 (qd，*J* = 7.4，3.4 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.65 (h，*J* = 6.7 Hz，3H)，3.33 (qd，*J* = 7.2，5.1 Hz，2H)，3.23 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，3.16 (s，4H)，3.09 (qd，*J* = 7.1，5.2 Hz，8H)，2.72 (s，2H)，2.26 (qd，*J* = 8.0，4.1 Hz，1H)，2.09 (ddt，*J* = 12.2，8.2，4.0 Hz，4H)，1.76 – 1.67 (m，3H)，1.56 (t，*J* = 7.5 Hz，5H)，1.41 (d，*J* = 6.6 Hz，6H)。；709.5[M+H]$^+$	1.23
1016		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	；584.41[M+H]$^+$	1.32
1017		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.87 (s，1H)，8.58 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.30 (t，*J* = 7.1 Hz，1H)，7.28 – 7.23 (m，1H)，7.01 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.39 – 6.22 (m，2H)，5.74 (dd，*J* = 9.8，1.5 Hz，1H)，4.96 – 4.88 (m，1H)，4.09 (td，*J* = 8.1，4.7 Hz，1H)，3.98 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.15 (dd，*J* = 14.0，6.6 Hz，1H)，2.98 (dd，*J* = 13.9，7.6 Hz，1H)，2.89 – 2.84 (m，4H)，2.31 – 2.20 (m，1H)，2.10 – 2.00 (m，1H)，1.75 – 1.69 (m，1H)，0.56 – 0.50 (m，2H)，0.50 – 0.44 (m，2H)；608.42[M+H]$^+$	1.31

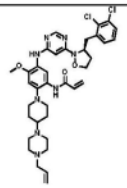
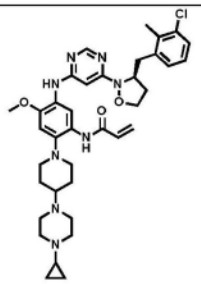
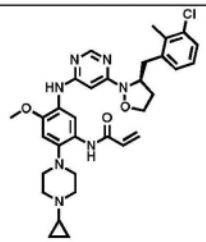
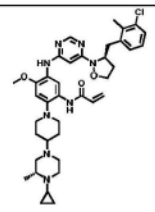
[0739]

1018		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.38 – 6.19 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.08 (td, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 5H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 4H), 1.71 – 1.50 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 – 0.56 (m, 2H), 0.48 – 0.40 (m, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 1H); 705.53$[M+H]^+$	1.33
1019		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 – 6.18 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 10.1, 1.1 Hz, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.08 (td, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 5H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 4H), 1.76 – 1.50 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 – 0.56 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 1H); 705.53$[M+H]^+$	1.34
1020		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 – 6.19 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.08 (td, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 9H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 2.11	1.31

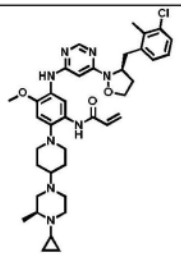
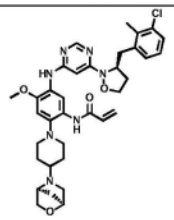
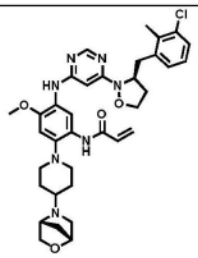
[0740]

			– 2.01 (m，3H)，1.73 – 1.54 (m，4H)，0.50 – 0.39 (m，4H)；691.50[M+H]$^+$	
1021		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.83 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.30 (t，J = 7.1 Hz，1H)，7.28 – 7.23 (m，1H)，7.01 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.93 (s，1H)，6.74 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.36 – 6.19 (m，2H)，5.75 – 5.69 (m，1H)，4.97 – 4.87 (m，1H)，4.45 (s，1H)，4.12 – 4.04 (m，2H)，3.98 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.85 – 3.78 (m，4H)，3.71 – 3.64 (m，1H)，3.21 – 3.10 (m，2H)，3.06 – 2.94 (m，3H)，2.81 – 2.69 (m，2H)，2.66 – 2.57 (m，1H)，2.57 – 2.49 (m，1H)，2.31 – 2.20 (m，1H)，2.09 – 1.82 (m，5H)，1.78 – 1.66 (m，2H)；664.45[M+H]$^+$	1.24
1022		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哒啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.84 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.34 (s，1H)，7.30 (t，J = 7.1 Hz，1H)，7.28 – 7.23 (m，1H)，7.01 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.75 (s，1H)，6.60 (s，1H)，6.37 – 6.18 (m，2H)，5.72 (dd，J = 10.1，1.3 Hz，1H)，4.96 – 4.88 (m，1H)，4.44 (s，1H)，4.12 – 4.05 (m，2H)，3.98 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.77 (s，1H)，3.66 (d，J = 7.5 Hz，1H)，3.20 – 3.11 (m，2H)，3.06 – 2.94 (m，3H)，2.81 – 2.70 (m，2H)，2.63 – 2.54 (m，1H)，2.53 – 2.47 (m，1H)，2.31 – 2.21 (m，1H)，2.10 – 2.01 (m，2H)，1.98 – 1.89 (m，2H)，1.86 – 1.80 (m，1H)，1.73 – 1.66 (m，2H)；664.45[M+H]$^+$	1.23
1023		N-(2-(4-(4-环丁基哌嗪-1-基)哒啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.82 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.32 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.34 (ddd，J = 12.8，7.9，1.6 Hz，2H)，7.12 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.86 (s，1H)，6.73 (s，1H)，6.58 (s，1H)，6.23 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，5.00 (qd，J = 7.4，3.4 Hz，1H)，4.00 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.24 (dd，J = 14.2，7.4 Hz，1H)，3.11 – 3.00 (m，3H)，2.83 – 2.54 (m，8H)，2.44 (s，2H)，2.38 – 2.29 (m，2H)，2.25 (dt，J = 12.0，3.9 Hz，2H)，2.05 (ddt，J = 15.8，9.5，3.2 Hz，7H)，	1.27

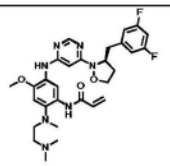
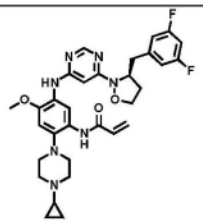
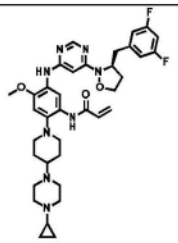
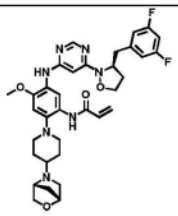
[0741]

			1.91 (t，J = 9.8 Hz，3H)，1.68 (dtd，J = 27.2，12.0，11.0，5.5 Hz，5H)。；721.5[M+H]$^+$	
1024		N-(2-(4-(4-烯丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2,3-二氯苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	707.3[M+H]$^+$	1.40
1025		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 10.67 (s，1H)，8.27 (d，J = 6.4 Hz，2H)，8.13 (s，1H)，7.10 – 7.00 (m，2H)，6.67 (s，1H)，6.48 – 6.30 (m，2H)，5.98 (s，1H)，5.77 (dd，J = 9.7，1.8 Hz，1H)，4.74 (tt，J = 9.2，5.0 Hz，1H)，4.00 (q，J = 7.6 Hz，1H)，3.77 (s，4H)，3.72 (s，8H)，3.37 (dd，J = 13.8，5.5 Hz，1H)，3.24 (d，J = 11.9 Hz，1H)，3.16 (d，J = 11.6 Hz，2H)，2.76 (dt，J = 11.1，8.5 Hz，3H)，2.53 (td，J = 7.1，3.5 Hz，1H)，2.45 (s，3H)，2.34 (dtd，J = 13.4，7.9，5.6 Hz，1H)，2.20 (dt，J = 11.7，6.2 Hz，3H)，2.16 – 2.01 (m，3H)，1.17 (d，J = 4.0 Hz，2H)，0.98 – 0.78 (m，4H)。；687.5	1.34
1026		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.65 (s，1H)，8.46 (s，1H)，8.24 – 8.22 (m，1H)，7.23 (d，J = 1.4 Hz，1H)，7.13 (dd，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.05 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.77 (s，1H)，6.40 – 6.23 (m，3H)，5.75 (dd，J = 9.6，2.0 Hz，1H)，4.84 – 4.74 (m，1H)，3.80 (s，3H)，2.96 (s，6H)，2.80 (dd，J = 14.0，8.7 Hz，2H)，2.47 (s，3H)，2.22 (dtd，J = 12.4，7.9，4.6 Hz，1H)，2.14 – 2.07 (m，1H)，2.06 (s，4H)，1.91 (d，J = 10.0 Hz，1H)，1.26 (d，J = 2.6 Hz，1H)，0.91 – 0.80 (m，1H)，0.71 (s，2H)，0.61 (d，J = 6.6 Hz，2H)。；604.4[M+H]$^+$	1.33
1027		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基	701.6[M+H]$^+$	1.32

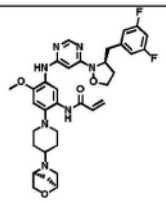
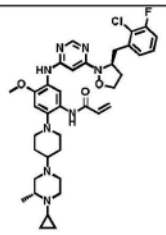
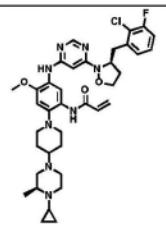
[0742]

		苯基)丙烯酰胺;		
1028		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.72 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.28 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.22 (d，*J* = 1.3 Hz，1H)，7.15 (dd，*J* = 7.7，1.4 Hz，1H)，7.04 (t，*J* = 7.7 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，6.52 – 6.47 (m，1H)，6.42 – 6.26 (m，2H)，5.73 (dd，*J* = 9.3，2.2 Hz，1H)，4.81 (tdd，*J* = 8.3，6.1，4.1 Hz，1H)，4.09 (td，*J* = 8.0，4.5 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.57 (d，*J* = 10.6 Hz，1H)，3.29 (dd，*J* = 14.0，6.1 Hz，1H)，3.12 – 3.02 (m，3H)，2.97 (s，1H)，2.88 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，2.84 – 2.62 (m，4H)，2.47 (s，3H)，2.30 – 2.11 (m，4H)，2.11 – 2.06 (m，2H)，1.33 – 1.22 (m，2H)，0.92 – 0.77 (m，2H)。；701.6[M+H]$^+$	1.36
1029		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.72 (s，1H)，8.45 (s，1H)，8.28 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.22 (d，*J* = 1.3 Hz，1H)，7.15 (dd，*J* = 7.7，1.4 Hz，1H)，7.04 (t，*J* = 7.7 Hz，1H)，6.67 (s，1H)，6.52 – 6.47 (m，1H)，6.42 – 6.26 (m，2H)，5.73 (dd，*J* = 9.3，2.2 Hz，1H)，4.81 (tdd，*J* = 8.3，6.1，4.1 Hz，1H)，4.09 (td，*J* = 8.0，4.5 Hz，1H)，3.96 (q，*J* = 8.1 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.57 (d，*J* = 10.6 Hz，1H)，3.29 (dd，*J* = 14.0，6.1 Hz，1H)，3.12 – 3.02 (m，3H)，2.97 (s，1H)，2.88 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，2.84 – 2.62 (m，4H)，2.47 (s，3H)，2.30 – 2.11 (m，4H)，2.11 – 2.06 (m，2H)，1.33 – 1.22 (m，2H)，0.92 – 0.77 (m，2H)。；660.4[M+H]$^+$	1.23
1030		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.74 (s，1H)，8.48 (s，1H)，8.29 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.24 (dd，*J* = 7.9，1.3 Hz，1H)，7.16 (dd，*J* = 7.7，1.4 Hz，1H)，7.05 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.72 (s，1H)，6.53 (s，1H)，6.34 (s，1H)，6.32 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 6.9，4.7 Hz，1H)，4.87 – 4.77 (m，1H)，4.11 – 4.04 (m，2H)，3.83 (s，3H)，3.75 – 3.71 (m，1H)，3.39 (d，*J* = 10.4 Hz，1H)，3.30 (dd，*J* = 14.0，6.1 Hz，1H)，3.06 (d，*J* = 11.8 Hz，2H)，2.85 – 2.62 (m，6H)，2.48 (s，3H)，	1.25

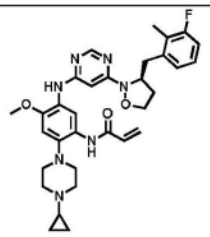
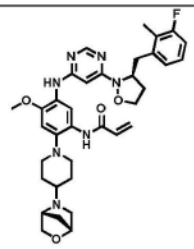
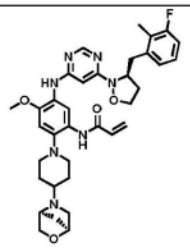
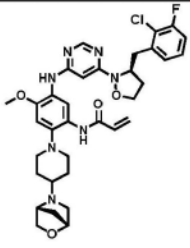
[0743]

			2.20 (dtd，J = 12.4，8.1，4.6 Hz，2H)，2.06 (s，5H)，1.94 (d，J = 11.2 Hz，5H)，1.34 – 1.22 (m，2H)。；660.4[M+H]$^+$	
1031		N-(5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	；568.40[M+H]$^+$	1.24
1032		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-(S)-(3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.87 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.36 (s，1H)，6.91 – 6.83 (m，3H)，6.78 (s，1H)，6.70 – 6.62 (m，1H)，6.61 (s，1H)，6.39 – 6.23 (m，2H)，5.75 (dd，J = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.88 (qd，J = 7.5，3.9 Hz，1H)，4.08 (td，J = 8.2，4.4 Hz，1H)，3.97 (q，J = 8.2 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.18 (dd，J = 13.9，6.7 Hz，1H)，2.94 – 2.72 (m，9H)，2.32 – 2.20 (m，1H)，2.08 – 1.98 (m，1H)，1.75 – 1.68 (m，1H)，0.56 – 0.49 (m，2H)，0.49 – 0.43 (m，2H)；592.45[M+H]$^+$	1.22
1033		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.83 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.36 (s，1H)，6.90 – 6.82 (m，3H)，6.73 (s，1H)，6.69 – 6.62 (m，1H)，6.60 (s，1H)，6.38 – 6.19 (m，2H)，5.73 (dd，J = 10.0，1.3 Hz，1H)，4.92 – 4.83 (m，1H)，4.07 (td，J = 8.2，4.5 Hz，1H)，3.97 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.17 (dd，J = 14.0，6.7 Hz，1H)，3.10 – 3.00 (m，2H)，2.83 – 2.58 (m，10H)，2.38 – 2.21 (m，2H)，2.11 – 1.97 (m，3H)，1.72 – 1.62 (m，4H)，0.51 – 0.38 (m，4H)；675.53[M+H]$^+$	1.23
1034		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.84 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.36 (s，1H)，6.91 – 6.83 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.70 – 6.62 (m，1H)，6.61 (s，1H)，6.38 – 6.18 (m，2H)，5.72 (dd，J = 10.0，1.3 Hz，1H)，4.88 (qd，J = 7.6，3.9 Hz，1H)，4.44 (s，1H)，4.12 – 4.03 (m，2H)，3.97 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.81 – 3.74 (m，1H)，3.70 – 3.63 (m，1H)，3.21 – 3.11 (m，2H)，3.07 – 2.97 (m，2H)，2.83 –	1.20

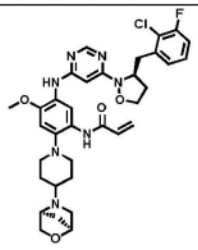
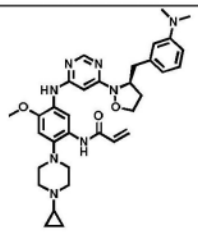
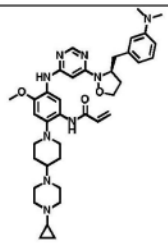
[0744]

			2.70 (m，3H)，2.63 – 2.54 (m，1H)，2.54 – 2.47 (m，1H)，2.31 – 2.19 (m，1H)，2.07 – 1.99 (m，2H)，1.98 – 1.89 (m，2H)，1.87 – 1.79 (m，1H)，1.75 – 1.67 (m，2H)；648.44[M+H]$^+$	
1035		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3,5-二氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.84 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.36 (s，1H)，6.91 – 6.84 (m，3H)，6.75 (s，1H)，6.69 – 6.62 (m，1H)，6.60 (s，1H)，6.37 – 6.19 (m，2H)，5.72 (dd，J = 10.0，1.2 Hz，1H)，4.88 (qd，J = 7.6，3.9 Hz，1H)，4.45 (s，1H)，4.13 – 4.04 (m，2H)，3.97 (q，J = 8.1 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.82 – 3.74 (m，1H)，3.71 – 3.63 (m，1H)，3.22 – 3.12 (m，2H)，3.07 – 2.98 (m，2H)，2.83 – 2.70 (m，3H)，2.64 – 2.55 (m，1H)，2.55 – 2.48 (m，1H)，2.30 – 2.20 (m，1H)，2.09 – 1.99 (m，2H)，1.99 – 1.89 (m，2H)，1.88 – 1.80 (m，1H)，1.77 – 1.68 (m，2H)；648.44[M+H]$^+$	1.19
1036		N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.32 – 7.19 (m，2H)，7.15 – 7.07 (m，1H)，6.91 (s，1H)，6.63 – 6.49 (m，1H)，6.39 – 6.27 (m，2H)，5.81 (dd，J = 1.5，10.2 Hz，1H)，4.17 – 4.11 (m，1H)，3.97 – 3.82 (m，4H)，3.30 – 3.25 (m，1H)，3.24 – 3.13 (m，5H)，3.11 – 3.02 (m，1H)，2.86 – 2.60 (m，6H)，2.44 – 2.37 (m，1H)，2.33 – 2.23 (m，1H)，2.17 – 2.10 (m，3H)，1.94 – 1.79 (m，2H)，1.79 – 1.67 (m，1H)，1.30 (d，J = 6.3 Hz，3H)，0.81 – 0.70 (m，1H)，0.70 – 0.62 (m，1H)，0.62 – 0.51 (m，1H)，0.45 – 0.35 (m，1H)；705.3[M+H]$^+$	1.23
1037		N-(5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.27 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.33 – 7.20 (m，2H)，7.18 – 7.06 (m，1H)，6.91 (s，1H)，6.63 – 6.48 (m，1H)，6.41 – 6.25 (m，2H)，5.84 – 5.76 (m，1H)，4.17 – 4.10 (m，1H)，3.94 – 3.84 (m，4H)，3.30 – 3.25 (m，1H)，3.25 – 3.15 (m，5H)，3.10 – 3.03 (m，1H)，2.85 – 2.64 (m，6H)，2.47 – 2.38 (m，1H)，2.33 – 2.24 (m，1H)，2.17 – 2.08 (m，3H)，1.93 – 1.81 (m，2H)，1.77 – 1.69 (m，1H)，1.30 (d，J = 6.2 Hz，	1.24

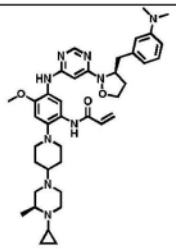
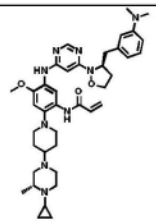
[0745]

			3H)，0.80 – 0.71 (m，1H)，0.70 – 0.62 (m，1H)，0.60 – 0.52 (m，1H)，0.43 – 0.35 (m，1H) ； 705.3[M+H]$^+$	
1038		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.29 (s，1H)，8.16 (s，1H)，7.15 – 7.02 (m，2H)，6.96 – 6.81 (m，2H)，6.60 – 6.49 (m，1H)，6.40 – 6.25 (m，2H)，5.82 (dd，J = 1.5，10.2 Hz，1H)，4.15 – 4.07 (m，1H)，3.93 – 3.85 (m，4H)，3.24 – 3.16 (m，1H)，3.01 – 2.90 (m，8H)，2.88 – 2.81 (m，1H)，2.32 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.27 – 2.20 (m，1H)，2.17 – 2.09 (m，1H)，1.94 – 1.88 (m，1H)，0.64 – 0.57 (m，2H)，0.57 – 0.50 (m，2H) ； 588.3[M+H]$^+$	1.19
1039		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.17 – 7.04 (m，2H)，6.97 – 6.83 (m，2H)，6.63 – 6.49 (m，1H)，6.41 – 6.25 (m，2H)，5.81 (d，J = 10.2 Hz，1H)，4.61 – 4.58 (m，1H)，4.29 – 4.24 (m，1H)，4.20 – 4.09 (m，2H)，3.95 – 3.84 (m，4H)，3.81 – 3.75 (m，1H)，3.32 – 3.28 (m，1H)，3.24 – 3.12 (m，3H)，3.07 – 2.95 (m，2H)，2.90 – 2.78 (m，3H)，2.32 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.29 – 2.02 (m，7H)，1.89 – 1.77 (m，2H) ； 644.3[M+H]$^+$	1.18
1040		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氟-2-甲基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.17 (s，1H)，7.16 – 7.04 (m，2H)，6.97 – 6.84 (m，2H)，6.63 – 6.47 (m，1H)，6.42 – 6.26 (m，2H)，5.86 – 5.75 (m，1H)，4.59 (s，1H)，4.27 (s，1H)，4.20 – 4.08 (m，2H)，3.95 – 3.84 (m，4H)，3.82 – 3.74 (m，1H)，3.32 (d，J = 3.0 Hz，1H)，3.24 – 3.11 (m，3H)，3.08 – 2.96 (m，2H)，2.89 – 2.78 (m，3H)，2.32 (d，J = 2.2 Hz，3H)，2.30 – 2.01 (m，7H)，1.90 – 1.76 (m，2H) ； 644.3[M+H]$^+$	1.18
1041		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.29 – 7.22 (m，2H)，7.14 – 7.08 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.55 (dd，J = 10.3，17.0 Hz，1H)，6.38 – 6.30 (m，2H)，5.81 (d，J = 10.4 Hz，1H)，4.60 – 4.58 (m，1H)，4.28 – 4.24 (m，1H)，4.19 – 4.11 (m，2H)，3.95 – 3.89 (m，1H)，3.87 (s，3H)，3.80 – 3.75 (m，1H)，	1.18

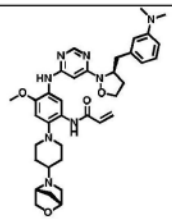
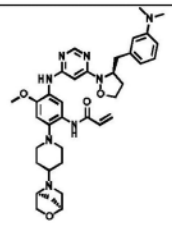
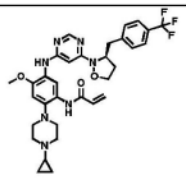
[0746]

			3.31 – 3.30 (m，1H)，3.22 – 3.14 (m，3H)，3.10 – 2.97 (m，3H)，2.89 – 2.80 (m，2H)，2.32 – 2.24 (m，1H)，2.21 – 2.04 (m，6H)，1.87 – 1.79 (m，2H) ；663.3[M+H]$^+$	
1042		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(2-氯-3-氟苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.26 (s，1H)，8.15 (s，1H)，7.31 – 7.21 (m，2H)，7.14 – 7.07 (m，1H)，6.92 (s，1H)，6.55 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.40 – 6.28 (m，2H)，5.81 (d，J = 10.2 Hz，1H)，4.60 – 4.58 (m，1H)，4.27 – 4.25 (m，1H)，4.19 – 4.11 (m，2H)，3.96 – 3.89 (m，1H)，3.87 (s，3H)，3.80 – 3.75 (m，1H)，3.31 – 3.29 (m，1H)，3.22 – 3.14 (m，3H)，3.10 – 2.97 (m，3H)，2.89 – 2.81 (m，2H)，2.33 – 2.24 (m，1H)，2.23 – 2.01 (m，6H)，1.88 – 1.76 (m，2H) ；663.3[M+H]$^+$	1.18
1043		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.91 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.40 (d，J = 1.0 Hz，1H)，7.17 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.75 – 6.65 (m，2H)，6.65 – 6.57 (m，2H)，6.36 (dd，J = 17.0，1.7 Hz，1H)，6.27 (dd，J = 17.0，9.8 Hz，1H)，5.74 (dd，J = 9.8，1.7 Hz，1H)，4.96 – 4.85 (m，1H)，4.07 (td，J = 8.0，5.0 Hz，1H)，3.98 (q，J = 8.0 Hz，1H)，3.80 (s，3H)，3.27 (dd，J = 13.7，5.6 Hz，1H)，2.95 (s，6H)，2.89 – 2.85 (m，4H)，2.85 – 2.75 (m，4H)，2.75 – 2.67 (m，1H)，2.22 – 2.03 (m，2H)，1.77 – 1.67 (m，1H)，0.57 – 0.42 (m，4H)。；599.5 [M+H]$^+$	1.12
1044		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.86 (s，1H)，8.46 – 8.37 (m，2H)，7.17 (t，J = 7.8 Hz，1H)，6.85 (s，1H)，6.76 – 6.57 (m，5H)，6.34 (dd，J = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.23 (dd，J = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (dd，J = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.91 (ddt，J = 13.4，9.6，5.2 Hz，1H)，4.07 (td，J = 8.0，5.0 Hz，1H)，3.98 (q，J = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.26 (dd，J = 13.7，5.6 Hz，1H)，3.05 (d，J = 11.6 Hz，2H)，	1.14

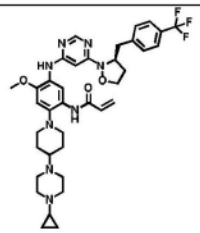
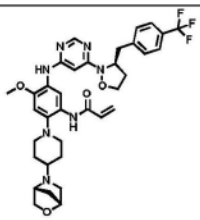
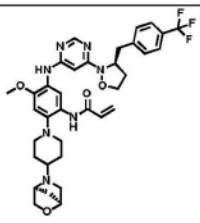
[0747]

			2.95 (s，6H)，2.78 – 2.68 (m，6H)，2.68 – 2.53 (m，4H)，2.37 – 2.27 (m，1H)，2.22 – 2.03 (m，4H)，1.71 – 1.61 (m，3H)，0.51 – 0.38 (m，4H)。；682.5 $[M+H]^+$	
1045		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.43 (s，1H)，8.39 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.17 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.87 (s，1H)，6.75 – 6.71 (m，2H)，6.68 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，6.65 – 6.57 (m，2H)，6.35 (dd，*J* = 17.0，1.6 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.73 (dd，*J* = 10.0，1.6 Hz，1H)，4.96 – 4.85 (m，1H)，4.07 (td，*J* = 8.0，5.0 Hz，1H)，3.98 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.83 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.6，5.6 Hz，1H)，3.08 – 2.95 (m，4H)，2.94 (s，6H)，2.87 (d，*J* = 10.8 Hz，1H)，2.77 – 2.65 (m，3H)，2.59 – 2.42 (m，2H)，2.30 (tt，*J* = 11.5，4.7 Hz，2H)，2.22 – 2.03 (m，4H)，2.00 (t，*J* = 10.3 Hz，1H)，1.66 (qd，*J* = 11.8，5.9 Hz，2H)，1.58 – 1.48 (m，1H)，1.21 (d，*J* = 6.4 Hz，3H)，0.70 – 0.55 (m，2H)，0.49 – 0.38 (m，1H)，0.37 – 0.26 (m，1H)。；696.5 $[M+H]^+$	1.17
1046		N-(2-(4-((R)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.86 (s，1H)，8.44 (s，1H)，8.40 – 8.37 (m，1H)，7.16 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.90 (s，1H)，6.75 – 6.71 (m，2H)，6.68 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，6.62 (d，*J* = 2.6 Hz，1H)，6.59 (d，*J* = 2.6 Hz，1H)，6.35 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 9.9，1.6 Hz，1H)，4.90 (tt，*J* = 9.1，5.0 Hz，1H)，4.07 (td，*J* = 8.0，5.0 Hz，1H)，3.98 (q，*J* = 7.9 Hz，1H)，3.82 (s，3H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.6 Hz，1H)，3.08 – 2.96 (m，4H)，2.94 (s，6H)，2.87 (d，*J* = 10.9 Hz，1H)，2.78 – 2.65 (m，3H)，2.57 – 2.42 (m，2H)，2.35 – 2.23 (m，2H)，2.21 – 2.03 (m，4H)，2.00 (t，*J* = 10.4 Hz，1H)，1.73 – 1.58 (m，2H)，1.57 – 1.48 (m，1H)，1.22 – 1.19 (m，3H)，0.70 – 0.54 (m，2H)，0.49 – 0.38 (m，1H)，0.37 – 0.26 (m，1H)。；696.5 $[M+H]^+$	1.17

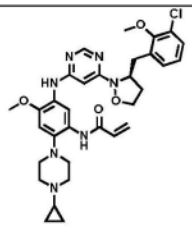
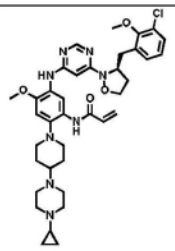
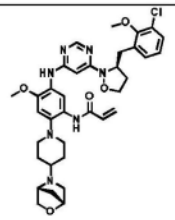
[0748]

1047		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.40 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.17 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.88 (s，1H)，6.77 – 6.65 (m，3H)，6.65 – 6.57 (m，2H)，6.34 (dd，*J* = 16.9，1.5 Hz，1H)，6.22 (dd，*J* = 16.9，10.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.96 – 4.85 (m，1H)，4.46 – 4.41 (m，1H)，4.07 (td，*J* = 7.9，5.0 Hz，2H)，3.98 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.79 – 3.73 (m，1H)，3.66 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，3.26 (dd，*J* = 13.6，5.6 Hz，1H)，3.13 (dd，*J* = 10.0，1.8 Hz，1H)，3.10 – 2.97 (m，2H)，2.95 (s，6H)，2.82 – 2.73 (m，2H)，2.72 – 2.66 (m，1H)，2.63 – 2.46 (m，2H)，2.22 – 2.00 (m，3H)，1.99 – 1.89 (m，2H)，1.84 – 1.80 (m，1H)，1.74 – 1.59 (m，2H)。；655.5 $[M+H]^+$	1.13
1048		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-(二甲基氨基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.87 (s，1H)，8.47 (s，1H)，8.40 (d，*J* = 1.0 Hz，1H)，7.17 (t，*J* = 7.8 Hz，1H)，6.89 (s，1H)，6.77 – 6.70 (m，2H)，6.68 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，6.65 – 6.57 (m，2H)，6.34 (dd，*J* = 16.9，1.6 Hz，1H)，6.22 (dd，*J* = 17.0，10.0 Hz，1H)，5.72 (dd，*J* = 10.0，1.5 Hz，1H)，4.96 – 4.85 (m，1H)，4.44 (t，*J* = 2.0 Hz，1H)，4.12 – 4.04 (m，2H)，3.98 (q，*J* = 8.0 Hz，1H)，3.84 (s，3H)，3.76 (s，1H)，3.66 (dd，*J* = 7.9，1.6 Hz，1H)，3.26 (dd，*J* = 13.7，5.6 Hz，1H)，3.13 (dd，*J* = 9.9，1.8 Hz，1H)，3.02 (dd，*J* = 12.0，4.5 Hz，2H)，2.94 (s，6H)，2.82 – 2.66 (m，3H)，2.62 – 2.54 (m，1H)，2.50 (d，*J* = 9.9 Hz，1H)，2.22 – 2.00 (m，3H)，1.97 – 1.87 (m，2H)，1.86 – 1.78 (m，1H)，1.72 – 1.60 (m，2H)。；655.5 $[M+H]^+$	1.11
1049		N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.87 (s，1H)，8.59 (s，1H)，8.37 (d，*J* = 5.7 Hz，1H)，7.54 (d，*J* = 8.1 Hz，2H)，7.44 (d，*J* = 8.0 Hz，2H)，6.88 (s，1H)，6.78 (s，1H)，6.59 (s，1H)，6.39 – 6.23 (m，2H)，5.75 (dd，*J* = 9.8，1.6 Hz，1H)，4.92 (qd，*J* = 7.5，3.9 Hz，1H)，4.06 (td，*J* =	1.29

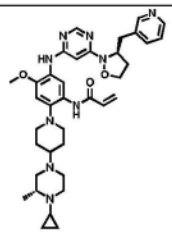
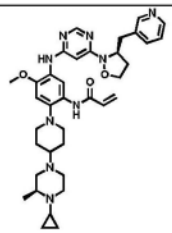
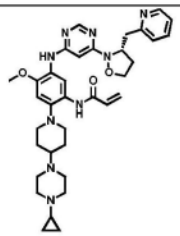
[0749]

			8.1，4.5 Hz，1H），3.97 (q，J = 8.2 Hz，1H），3.80 (s，3H），3.25 (dd，J = 13.8，6.6 Hz，1H），2.93 – 2.71 (m，9H），2.29 – 2.19 (m，1H），2.09 – 1.99 (m，1H），1.75 – 1.69 (m，1H），0.55 – 0.42 (m，4H)；624.48[M+H]$^+$	
1050		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-(S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.82 (s，1H），8.44 (s，1H），8.35 (s，1H），7.54 (d，J = 8.1 Hz，2H），7.44 (d，J = 8.0 Hz，2H），6.86 (s，1H），6.73 (s，1H），6.59 (s，1H），6.38 – 6.19 (m，2H），5.73 (dd，J = 10.0，1.3 Hz，1H），4.95 – 4.86 (m，1H），4.06 (td，J = 8.1，4.5 Hz，1H），3.96 (q，J = 8.1 Hz，1H），3.83 (s，3H），3.24 (dd，J = 13.8，6.6 Hz，1H），3.08 – 3.01 (m，2H），2.89 (dd，J = 13.8，7.7 Hz，1H），2.79 – 2.58 (m，9H），2.37 – 2.29 (m，1H），2.27 – 2.21 (m，1H），2.11 – 1.99 (m，3H），1.72 – 1.64 (m，4H），0.51 – 0.39 (m，4H)；707.52[M+H]$^+$	1.30
1051		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.83 (s，1H），8.47 (s，1H），8.35 (s，1H），7.54 (d，J = 7.9 Hz，2H），7.44 (d，J = 7.9 Hz，2H），6.89 (d，J = 9.4 Hz，1H），6.75 (s，1H），6.59 (s，1H），6.38 – 6.19 (m，2H），5.76 – 5.70 (m，1H），4.96 – 4.85 (m，1H），4.45 (s，1H），4.12 – 4.02 (m，2H），3.97 (q，J = 8.0 Hz，1H），3.86 – 3.76 (m，4H），3.70 – 3.64 (m，1H），3.24 (dd，J = 13.8，6.6 Hz，1H），3.20 – 3.12 (m，1H），3.07 – 2.99 (m，2H），2.89 (dd，J = 13.8，7.7 Hz，1H），2.80 – 2.69 (m，2H），2.65 – 2.49 (m，2H），2.30 – 2.19 (m，1H），2.08 – 2.00 (m，2H），2.00 – 1.90 (m，2H），1.88 – 1.81 (m，1H），1.76 – 1.66 (m，2H)；680.47[M+H]$^+$	1.25
1052		N-(2-(4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 8.83 (s，1H），8.47 (s，1H），8.35 (s，1H），7.54 (d，J = 8.0 Hz，2H），7.44 (d，J = 8.0 Hz，2H），6.88 (s，1H），6.75 (s，1H），6.59 (s，1H），6.37 – 6.19 (m，2H），5.75 – 5.69 (m，1H），4.96 – 4.86 (m，1H），4.45 (s，1H），4.12 – 4.03 (m，2H），3.97 (q，J = 8.1 Hz，1H），3.84 (s，3H），3.78 (s，1H），3.70 – 3.63 (m，1H），3.24 (dd，J =	1.25

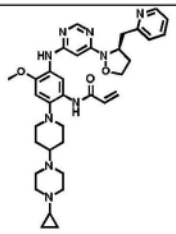
[0750]

			13.8，6.6 Hz，1H），3.19 – 3.11 (m，1H），3.06 – 2.98 (m，2H），2.89 (dd，*J* = 13.8，7.7 Hz，1H），2.81 – 2.70 (m，2H），2.63 – 2.49 (m，2H），2.29 – 2.20 (m，1H），2.08 – 1.99 (m，2H），1.99 – 1.90 (m，2H），1.85 – 1.80 (m，1H），1.73 – 1.66 (m，2H）；680.47[M+H]$^+$	
1053		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.18 (s，1H），8.05 (s，1H），7.19 (dd，*J* = 7.7，20.0 Hz，2H），6.93 (t，*J* = 7.8 Hz，1H），6.81 (s，1H），6.42 (dd，*J* = 10.2，17.0 Hz，1H），6.24 (d，*J* = 15.2 Hz，2H），5.70 (d，*J* = 10.3 Hz，1H），4.02 – 3.96 (m，1H），3.83 – 3.73 (m，7H），3.07 – 2.98 (m，1H），2.87 – 2.76 (m，9H），2.15 – 2.06 (m，1H），2.06 – 1.97 (m，1H），1.80 – 1.74 (m，1H），0.82 – 0.77 (m，1H），0.51 – 0.45 (m，2H），0.45 – 0.39 (m，2H）；620.3[M+H]$^+$	1.2
1054		N-(5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.15 (s，1H），8.05 (s，1H），7.25 – 7.14 (m，2H），6.93 (t，*J* = 7.8 Hz，1H），6.80 (s，1H），6.43 (dd，*J* = 10.2，16.9 Hz，1H），6.30 – 6.18 (m，2H），5.69 (d，*J* = 9.9 Hz，1H），4.01 – 3.96 (m，1H），3.81 – 3.75 (m，7H），3.09 – 3.01 (m，3H），2.93 – 2.85 (m，3H），2.82 – 2.62 (m，8H），2.13 – 2.07 (m，1H），2.06 – 1.96 (m，3H），1.95 – 1.92 (m，1H），1.79 – 1.67 (m，3H），1.54 – 1.47 (m，1H），0.49 – 0.40 (m，2H），0.40 – 0.31 (m，2H）；703.3[M+H]$^+$	1.21
1055		N-(2-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)哌啶-1-基)-5-((6-((S)-3-(3-氯-2-甲氧基苄基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.14 (s，1H），8.05 (s，1H），7.25 – 7.19 (m，1H），7.19 – 7.14 (m，1H），6.93 (t，*J* = 7.8 Hz，1H），6.81 (s，1H），6.42 (dd，*J* = 10.3，17.0 Hz，1H），6.28 – 6.20 (m，2H），5.69 (d，*J* = 10.2 Hz，1H），4.18 – 4.13 (m，1H），4.07 – 4.03 (m，1H），4.02 – 3.96 (m，1H），3.81 – 3.74 (m，7H），3.68 – 3.65 (m，1H），3.08 – 3.01 (m，3H），2.96 – 2.86 (m，2H），2.83 – 2.71 (m，3H），2.13 – 2.06 (m，2H），2.01 – 1.94 (m，4H），1.73 – 1.67 (m，2H），0.82 – 0.74 (m，3H）；676.3[M+H]$^+$	1.18

[0751]

1056		N-(2-(4-((R)-4- 环 丙基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.72 (s，1H)，8.52 (d，*J* = 2.3 Hz，2H)，8.46 (dd，*J* = 4.9，1.6 Hz，2H)，8.40 (s，2H)，8.27 (s，1H)，7.73 (dt，*J* = 7.8，2.0 Hz，2H)，7.25 – 7.22 (m，1H)，6.72 (s，2H)，6.53 (s，1H)，6.33 – 6.25 (m，3H)，5.73 (dd，*J* = 9.5，2.1 Hz，2H)，4.87 (qd，*J* = 7.2，3.8 Hz，2H)，3.81 (s，4H)，3.43 (s，1H)，3.17 – 3.10 (m，4H)，3.10 – 2.99 (m，7H)，2.86 (dd，*J* = 14.1，7.1 Hz，2H)，2.72 (q，*J* = 11.0，10.5 Hz，6H)，2.27 (dtd，*J* = 12.4，8.2，4.3 Hz，2H)，2.09 (d，*J* = 12.6 Hz，4H)，1.77 (qd，*J* = 12.2，3.9 Hz，4H)，1.60 (tt，*J* = 6.8，3.9 Hz，2H)，0.65 (dp，*J* = 15.3，5.5，4.8 Hz，4H)，0.45 (td，*J* = 10.6，9.0，5.9 Hz，2H)，0.37 (p，*J* = 4.8 Hz，2H)。；654.6[M+H]$^+$	0.87
1057		N-(2-(4-((S)-4-环丙基-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-3-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.75 (s，1H)，8.53 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)，8.46 (dd，*J* = 4.9，1.6 Hz，2H)，8.41 (s，1H)，8.28 (d，*J* = 0.9 Hz，1H)，7.72 (dt，*J* = 7.9，1.9 Hz，1H)，7.25 – 7.21 (m，1H)，6.72 (s，1H)，6.55 (s，1H)，6.37 – 6.20 (m，3H)，5.73 (dd，*J* = 9.7，1.9 Hz，1H)，4.87 (dt，*J* = 11.2，5.5 Hz，2H)，3.82 (s，4H)，3.14 (dd，*J* = 14.1，6.7 Hz，3H)，3.10 – 3.02 (m，5H)，2.86 (dd，*J* = 14.0，7.3 Hz，2H)，2.78 – 2.63 (m，5H)，2.63 – 2.50 (m，3H)，2.45 (dd，*J* = 12.5，9.6 Hz，2H)，2.27 (dtd，*J* = 12.4，8.3，4.4 Hz，2H)，2.19 – 2.06 (m，5H)，1.75 (q，*J* = 11.9 Hz，3H)，1.60 (dd，*J* = 6.9，3.4 Hz，2H)，1.23 (d，*J* = 6.3 Hz，4H)，0.71 – 0.59 (m，3H)，0.46 (p，*J* = 6.1 Hz，1H)，0.36 (d，*J* = 8.2 Hz，1H)。；654.6[M+H]$^+$	0.92
1058		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((R)-3-(吡啶-2-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.51 – 8.42 (m，1H)，8.26 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.83 – 7.71 (m，1H)，7.49 (d，*J* = 7.9 Hz，1H)，7.29 (dd，*J* = 5.1，7.5 Hz，1H)，6.91 (s，1H)，6.56 (dd，*J* = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.36 (d，*J* = 18.2 Hz，2H)，5.81 (d，*J* = 10.2 Hz，1H)，4.09 (dd，*J* = 4.7，8.2 Hz，1H)，3.94 – 3.84 (m，4H)，3.32 –	0.85

[0752]

			3.30 (m，1H)，3.29 – 3.23 (m，1H)，3.23 – 3.14 (m，2H)，3.06 – 2.96 (m，4H)，2.92 – 2.76 (m，7H)，2.32 – 2.26 (m，1H)，2.21 – 2.11 (m，3H)，1.92 – 1.77 (m，3H)，0.94 – 0.88 (m，1H)，0.60 – 0.53 (m，2H)，0.52 – 0.45 (m，2H)；640.4[M+H]$^+$	
1059		N-(2-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-((6-((S)-3-(吡啶-2-基甲基)异噁唑烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺。	^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.49 – 8.42 (m，1H)，8.26 (s，1H)，8.14 (s，1H)，7.79 – 7.74 (m，1H)，7.49 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.31 – 7.27 (m，1H)，6.91 (s，1H)，6.55 (dd，J = 10.2，17.0 Hz，1H)，6.40 – 6.30 (m，2H)，5.81 (d，J = 10.3 Hz，1H)，4.12 – 4.07 (m，1H)，3.92 – 3.85 (m，4H)，3.28 – 3.24 (m，1H)，3.22 – 3.17 (m，2H)，3.06 – 2.98 (m，4H)，2.93 – 2.75 (m，8H)，2.33 – 2.25 (m，1H)，2.21 – 2.12 (m，3H)，1.91 – 1.80 (m，3H)，0.93 – 0.89 (m，1H)，0.61 – 0.55 (m，2H)，0.53 – 0.45 (m，2H)；640.4[M+H]$^+$	0.86

[0753] <实验例1>评价对Ba/F3及肺癌细胞的增殖的抑制活性

[0754] 为了评估根据本公开的化合物对表达EGFR突变的Ba/F3及肺癌细胞的增殖的抑制活性,进行以下实验。

[0755] 在表达EGFR基因的肺癌细胞系中,将A549培养在补充有10％FBS(HyClone)的DMEM(Invitrogen)中,并将补充有10％FBS的RPMI-1640(Invitrogen)用于其他癌细胞。对于Ba/F3细胞,使用含有10％FBS及5ng/ml IL-3(R&D系统)的RPMI-1640。将经转导的Ba/F3细胞在补充有1μg/ml嘌呤霉素(Invitrogen)的相同培养基中培养。

[0756] 在用各化合物处理前24小时,将3,000至5,000个细胞分配到白色透明底部96孔盘(Corning)的各孔中。将各化合物稀释于二甲亚砜中(稀释3倍(3x),共12种浓度),并注入0.5μl/孔的化合物,使最终浓度变成0.3nM至50μM。为了测量活细胞,在用化合物处理72小时后,使用CellTiter-Glo发光细胞活力试剂(Promega)在室温下将细胞保存10分钟,然后使用读取器(SynergyNeo,Biotek)测量其发光强度。各实验重复三次。

[0757] 将结果计算为与对照组相比的细胞生长率(％)。使用GraphPad Prism版本5.0程序绘图以计算GI_{50}值。

[0758] 下表2显示针对表达EGFR突变及ERBB2(HER2)突变的Ba/F3细胞增殖的抑制活性的评估结果。

[0759] [表2]

[0760]

实施例化合物	Ba/F3細胞(GI_{50} (μM))									
	EGFR L858R/T790M	EGFR Del19/T790M	EGFR L858R	EGFR Exon20 ins NPH	EGFR Exon20 ins SVD	EGFR Exon20 ins FQEA	EGFR Exon20 ins NPH	EGFR Exon20 ins ASV	HER2 Exon20 ins YVMA	初始的
1	B	B	A	-	-	-	-	-	-	D
2	C	C	B	-	-	-	-	-	-	D
3	C	B	-	B	B	A	C	B	B	D
4	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
5	B	B	A	-	-	-	-	-	-	D
6	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
7	B	A	-	-	-	-	-	-	-	D
8	B	B	-	-	-	-	-	-	-	C
9	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
10	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
12	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
13	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
15	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
26	A	-	-	A	A	-	-	-	A	D
28	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
29	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D
30	A	A	A	A	A	A	-	A	A	D
57	A	A	A	A	A	A	-	A	A	D
236	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
237	A	-	-	A	-	-	-	A	-	D
238	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
239	A	A	A	A	A	A	-	A	A	D
240	A	-	-	A	-	-	-	A	-	D
241	A	A	A	A	A	A	-	A	A	C
242	A	B	A	A	A	A	-	A	A	C
249	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D
250	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D
251	A	-	-	A	-	-	-	-	-	D
252	A	-	-	A	-	-	-	-	-	C
253	A	-	-	A	-	-	-	-	-	C

[0761] A:GI_{50}＜50nM;B:50nM≤GI_{50}＜500nM;

[0762] C:500nM≤GI_{50}＜5000nM;D:5000nM≤GI_{s0}

[0763] 此外,下表3显示各实验例的化合物对NPH插入EGFR的Exon20中的Ba/F3细胞系的活性。

[0764] [表3]

[0765]

实施例化合物	Ba/F3 (NPH) 活性	实施例化合物	Ba/F3 (NPH) 活性	实施例化合物	Ba/F3 (NPH) 活性	实施例化合物	Ba/F3 (NPH) 活性	实施例化合物	Ba/F3 (NPH) 活性	实施例化合物	Ba/F3 (NPH) 活性
1	_	178	A	355	A	532	A	709	A	886	A
2	_	179	A	356	A	533	A	710	_	887	A
3	B	180	A	357	A	534	A	711	_	888	A
4	A	181	A	358	A	535	A	712	A	889	A
5	_	182	A	359	A	536	A	713	A	890	A
6	A	183	A	360	A	537	A	714	A	891	A
7	_	184	B	361	A	538	A	715	A	892	A
8	_	185	A	362	A	539	A	716	A	893	A
9	A	186	A	363	A	540	A	717	A	894	A
10	A	187	A	364	A	541	A	718	A	895	C
11	A	188	A	365	B	542	B	719	A	896	C
12	A	189	A	366		543	A	720	A	897	C
13	A	190	B	367		544	A	721	A	898	C
14	_	191	A	368		545	A	722	B	899	C
15	A	192	A	369	C	546	A	723	A	900	A
16	_	193	A	370	A	547	A	724	A	901	A
17	_	194	A	371	A	548	A	725	A	902	A
18	A	195	A	372	A	549	A	726	A	903	A
19	_	196	A	373	A	550	B	727	A	904	A
20	_	197	A	374	A	551	A	728	A	905	A
21	_	198	A	375	A	552	A	729	A	906	A
22	_	199	A	376	A	553	A	730	B	907	A
23	_	200	B	377	B	554	B	731	B	908	A
24	A	201	A	378	A	555	B	732	A	909	A
25	B	202	A	379	A	556	B	733	A	910	A
26	A	203	A	380	A	557	B	734	B	911	A
27	A	204	A	381	A	558	A	735	A	912	A
28	A	205	A	382	A	559	A	736	A	913	A
29	A	206	B	383	A	560	A	737	A	914	A
30	A	207	A	384	A	561	A	738	A	915	B
31	A	208	A	385	A	562	B	739	A	916	A
32	_	209	A	386	B	563	A	740	B	917	A
33	A	210	A	387	A	564	A	741	A	918	A
34	_	211	A	388	A	565	A	742	A	919	A
35	B	212	A	389	A	566	B	743	A	920	A
36	A	213	A	390	B	567	A	744	A	921	A
37	_	214	A	391	B	568	A	745	A	922	A
38	A	215	C	392	A	569	A	746	A	923	A
39	A	216	A	393	B	570	A	747	A	924	A
40	B	217		394	A	571	A	748	A	925	A
41	B	218	B	395	B	572	A	749	A	926	A
42	B	219	B	396	B	573	A	750	A	927	A
43	B	220	B	397	A	574	A	751	A	928	A
44	B	221	B	398	A	575	A	752	A	929	A
45	B	222	B	399	B	576	A	753	A	930	A
46	C	223	B	400	A	577	A	754	B	931	A
47	B	224	C	401	A	578	B	755	A	932	B
48	B	225	B	402	A	579	C	756	A	933	A
49	C	226	C	403	A	580	A	757	A	934	A
50	B	227	B	404	B	581	A	758	B	935	A
51	C	228	A	405	B	582	A	759	B	936	B
52	A	229	B	406	A	583	A	760	A	937	B
53	A	230	B	407	B	584	A	761	A	938	A
54	A	231	B	408	A	585	A	762	A	939	B
55	A	232	B	409	A	586	A	763	A	940	B
56	A	233	C	410	B	587	B	764	A	941	A
57	A	234	C	411	A	588	B	765	A	942	A
58	A	235	B	412	A	589	A	766	A	943	A

[0766]

59	A	236	A	413	A	590	A	767	A	944	A
60	A	237	A	414	A	591	A	768	A	945	A
61	A	238	A	415	A	592	A	769	A	946	A
62	A	239	A	416	A	593	A	770	A	947	A
63	A	240	A	417	A	594	A	771	B	948	A
64	A	241	A	418	A	595	A	772	B	949	A
65	A	242	A	419	A	596	A	773	B	950	A
66	A	243	A	420	A	597	A	774	B	951	A
67	B	244	A	421	A	598	A	775	A	952	A
68	A	245	A	422	A	599	A	776	A	953	B
69	_	246	A	423	A	600	A	777	B	954	A
70	_	247	A	424	A	601	A	778	B	955	A
71	A	248	A	425	A	602	A	779	A	956	C
72	_	249	A	426	A	603	A	780	B	957	A
73	A	250	A	427	A	604	A	781	B	958	A
74	B	251	A	428	A	605	A	782	A	959	A
75	A	252	A	429	A	606	A	783	A	960	B
76	A	253	A	430	A	607	A	784	A	961	A
77	A	254	A	431	A	608	A	785	A	962	A
78	A	255	A	432	A	609	A	786	A	963	A
79	A	256	A	433	A	610	B	787	A	964	A
80	A	257	A	434	A	611	B	788	A	965	A
81	B	258	A	435	B	612	A	789	A	966	C
82	A	259	A	436	B	613	B	790	A	967	C
83	A	260	A	437	B	614	B	791	B	968	C
84	B	261	C	438	A	615	A	792	A	969	A
85	A	262	A	439	A	616	A	793	A	970	A
86	A	263	A	440	A	617	A	794	B	971	A
87	A	264	A	441	B	618	A	795	B	972	A
88	A	265	A	442	A	619	A	796	A	973	B
89	A	266	A	443	A	620	A	797	A	974	C
90	A	267	A	444	B	621	A	798	A	975	C
91	A	268	A	445	A	622	C	799	A	976	C
92	A	269	C	446	A	623	C	800	A	977	C
93	A	270	B	447	A	624	C	801	A	978	C
94	A	271	B	448	A	625	A	802	A	979	A
95	C	272	B	449	A	626	A	803	A	980	A
96	A	273	B	450	A	627	A	804	A	981	A
97	A	274	_	451	A	628	A	805	A	982	A
98	A	275	_	452	A	629	B	806	A	983	A
99	A	276	_	453	A	630	B	807	A	984	A
100	A	277	A	454	A	631	B	808	B	985	C
101	A	278	A	455	A	632	A	809	A	986	
102	A	279	A	456	A	633	B	810	A	987	C
103	A	280	_	457	A	634	A	811	A	988	B
104	_	281	_	458	A	635	A	812	A	989	B
105	A	282	_	459	A	636	A	813	A	990	B
106	A	283	A	460	A	637	A	814	A	991	A
107	A	284	A	461	A	638	A	815	A	992	A
108	A	285	A	462	A	639	A	816	A	993	A
109	A	286	A	463	B	640	A	817	A	994	A
110	A	287	_	464	A	641	A	818	A	995	A
111	A	288	_	465	A	642	A	819	A	996	A
112	A	289	_	466	B	643	A	820	A	997	A
113	A	290	_	467	A	644	A	821	A	998	A
114	A	291	B	468	A	645	A	822	A	999	A
115	A	292	_	469	A	646	A	823	A	1000	A
116	C	293	_	470	A	647	A	824	A	1001	A
117	A	294	B	471	A	648	A	825	A	1002	A
118	C	295	C	472	A	649	A	826	A	1003	A
119	A	296	_	473	A	650	A	827	A	1004	A
120	C	297	A	474	A	651	A	828	A	1005	A
121	A	298	A	475	A	652	B	829	A	1006	A
122	A	299	A	476	A	653	A	830	A	1007	A

[0767]

123	A	300	A	477	A	654	B	831	A	1008	A
124	A	301	A	478	A	655	B	832	A	1009	A
125	A	302	B	479	A	656	B	833	A	1010	A
126	A	303	A	480	A	657	A	834	A	1011	A
127	A	304	A	481	A	658	B	835	A	1012	A
128	A	305	A	482	A	659	B	836	A	1013	A
129	C	306	B	483	A	660	C	837	A	1014	A
130	A	307	C	484	B	661	A	838	A	1015	A
131	A	308	C	485	A	662	B	839	A	1016	A
132	B	309	C	486	A	663	B	840	A	1017	A
133	B	310	C	487	A	664	C	841	A	1018	A
134	A	311	C	488	A	665	B	842	A	1019	A
135	A	312	C	489	A	666	B	843	A	1020	A
136	B	313	C	490	B	667	B	844	A	1021	A
137	B	314	C	491	B	668	B	845	A	1022	A
138	A	315	C	492	B	669	A	846	A	1023	_
139	A	316	A	493	A	670	A	847	A	1024	A
140	A	317	A	494	A	671	A	848	A	1025	A
141	A	318	A	495	C	672	A	849	A	1026	B
142	A	319	B	496	B	673	A	850	A	1027	A
143	A	320	A	497	A	674	A	851	A	1028	A
144	A	321	B	498	A	675	A	852	A	1029	A
145	A	322	A	499	A	676	A	853	B	1030	A
146	B	323	A	500	A	677	A	854	A	1031	A
147	A	324	A	501	A	678	A	855	A	1032	B
148	A	325	A	502	A	679	B	856	A	1033	A
149	A	326	A	503	A	680	A	857	A	1034	A
150	A	327	B	504	A	681	A	858	A	1035	A
151	B	328	A	505	A	682	A	859	A	1036	A
152	A	329	A	506	A	683	A	860	A	1037	A
153	A	330	A	507	B	684	A	861	B	1038	A
154	A	331	A	508	A	685	A	862	A	1039	A
155	A	332	A	509	B	686	B	863	A	1040	A
156	A	333	A	510	B	687	A	864	A	1041	A
157	A	334	A	511	A	688	A	865	B	1042	A
158	A	335	A	512	A	689	B	866	A	1043	C
159	A	336	A	513	B	690	A	867	A	1044	B
160	A	337	B	514	B	691	B	868	A	1045	B
161	A	338	B	515	B	692	A	869	A	1046	B
162	A	339	A	516	A	693	A	870	A	1047	B
163	A	340	A	517	A	694	_	871	A	1048	B
164	A	341	A	518	A	695	B	872	A	1049	C
165	A	342	A	519	A	696	_	873	A	1050	B
166	A	343	A	520	A	697	_	874	A	1051	A
167	A	344	A	521	A	698	_	875	A	1052	A
168	A	345	A	522	B	699	_	876	A	1053	A
169	A	346	A	523	A	700	A	877	A	1054	A
170	A	347	A	524	A	701	A	878	A	1055	A
171	A	348	A	525	A	702	A	879	A	1056	B
172	A	349	A	526	A	703	_	880	A	1057	B
173	A	350	A	527	A	704	_	881	A	1058	C
174	A	351	A	528	A	705	_	882	A	1059	A
175	A	352	A	529	A	706	A	883	A		
176	A	353	A	530	A	707	A	884	A		
177	A	354	A	531	A	708	A	885	A		

[0768] A:GI_{50}＜50nM;B:50nM≤GI_{50}＜500nM;

[0769] C:500nM≤GI_{50}＜5000nM;D:5000nM≤GI_{50}

[0770] 如表2及表3所示,可看出本公开的实施例化合物针对Ba/F3细胞系中EGFR单突变或双突变及ERBB2突变展现出高抑制活性。

[0771] 此外,下表4显示针对EGFR突变型肺癌细胞系(即PC9、PC9GR、及H1975细胞)以及EGFR野生型细胞系A549的增殖抑制活性(GI_{50})的评估结果。

[0772] [表4]

[0773]

实施例化合物	癌細胞(GI_{50}(nM))			
	PC9GR	H1975	PC9	A549
4	20	28	1	>15000
6	32	60	1	>15000
9	4	6	1	>15000
10	10	13	14	>15000
11	7	9	2	>15000
12	5	8	12	>15000
13	64	63	12	>15000
15	6	13	7	>15000
30	6	1	1	-
57	4	1	1	-
236	7	1	1	-
238	4	1	1	-
239	5	1	1	-
241	12	1	1	-
242	23	4	1	-
波齐替尼 (poziotinib)	20	34	1	>15000
奥希替尼 (osimertinib)	16	36	7	2414
拉泽替尼(Lazertinib)	14	24	5	4819

[0774] 从表4中,可看出本公开的实施例化合物对属于EGFR突变型肺癌细胞系的PC9、PC9GR、及H1975细胞具有优异的增殖抑制能力。

[0775] 图1绘示在将实施例的化合物口服给药至PDX(Exon20 ins V769_D770ins ASV)细胞系异种移植体内模型28天后,在未给药的情况下观察21天,确认癌症是否受到抑制的实验数据结果(委托Champions Oncology,Inc.)。

[0776] 参考图1,可确认本公开的实施例的化合物通过减小动物模型中的肿瘤大小有效地抑制癌症。

[0777] [表5]

[0778]

scanMAX激酶剖析的抑制%										
激酶 \ 实施例化合物	4	6	9	30	57	236	238	239	241	242
EGFR(E746-A750del)	100	100	100	95	98	89	100	96	100	50
EGFR(G719C)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
EGFR(G719S)	100	100	100	100	100	100	100	99	99	100
EGFR(L747-E749del, A750P)	97	100	100	100	98	98	91	95	98	99
EGFR(L747-T751del,Sins)	100	100	100	96	100	100	92	93	96	100
EGFR(L858R)	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100
EGFR(L858R,T790M)	96	85	96	97	96	98	98	98	98	96
EGFR(L861Q)	100	100	100	100	100	98	98	97	98	100
EGFR(S752-I759del)	100	96	100	99	98	89	91	82	95	100
EGFR(T790M)	99	100	99	100	100	100	100	100	100	100
ERBB2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ERBB4	100	100	100	100	100	100	100	100	94	100

[0779] 此外,表5显示对实施例4、6、9、30、57、236、238、239、241及242的化合物进行DiscoverX(Eurofin)KINOMEscan(scanMAX平台)激酶剖析的结果。从表5可看出,证实这些化合物对EGFR突变以及ERBB2和ERBB4展现出高抑制活性。证实了实施例的化合物对EGFR基因具有高选择性。因此,这些化合物可有效地用于治疗表达这些激酶的癌症。特别地,这些化合物对肺癌细胞系的增殖展现显著优异的抑制活性,因此可有效地用于治疗肺癌、乳腺癌、及脑癌。

[0780] 从前面的描述中显而易见的是,根据本公开实施方案的化合物、其立体异构体、其水合物、或其药学上可接受的盐不仅对表皮生长因子受体(EGFR)野生型或突变展现出高抑制活性,还对ERBB2、ERBB4、及其突变展现高抑制活性,因此可有效地用于治疗表达这些激酶的癌症。

[0781] 尽管已经参考例示性制备例、实施例、及实验例详细描述本公开,但是本公开的范围不限于特定实施例化合物,而应由所附权利要求解释。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,可以各种形式进行改变及修饰。

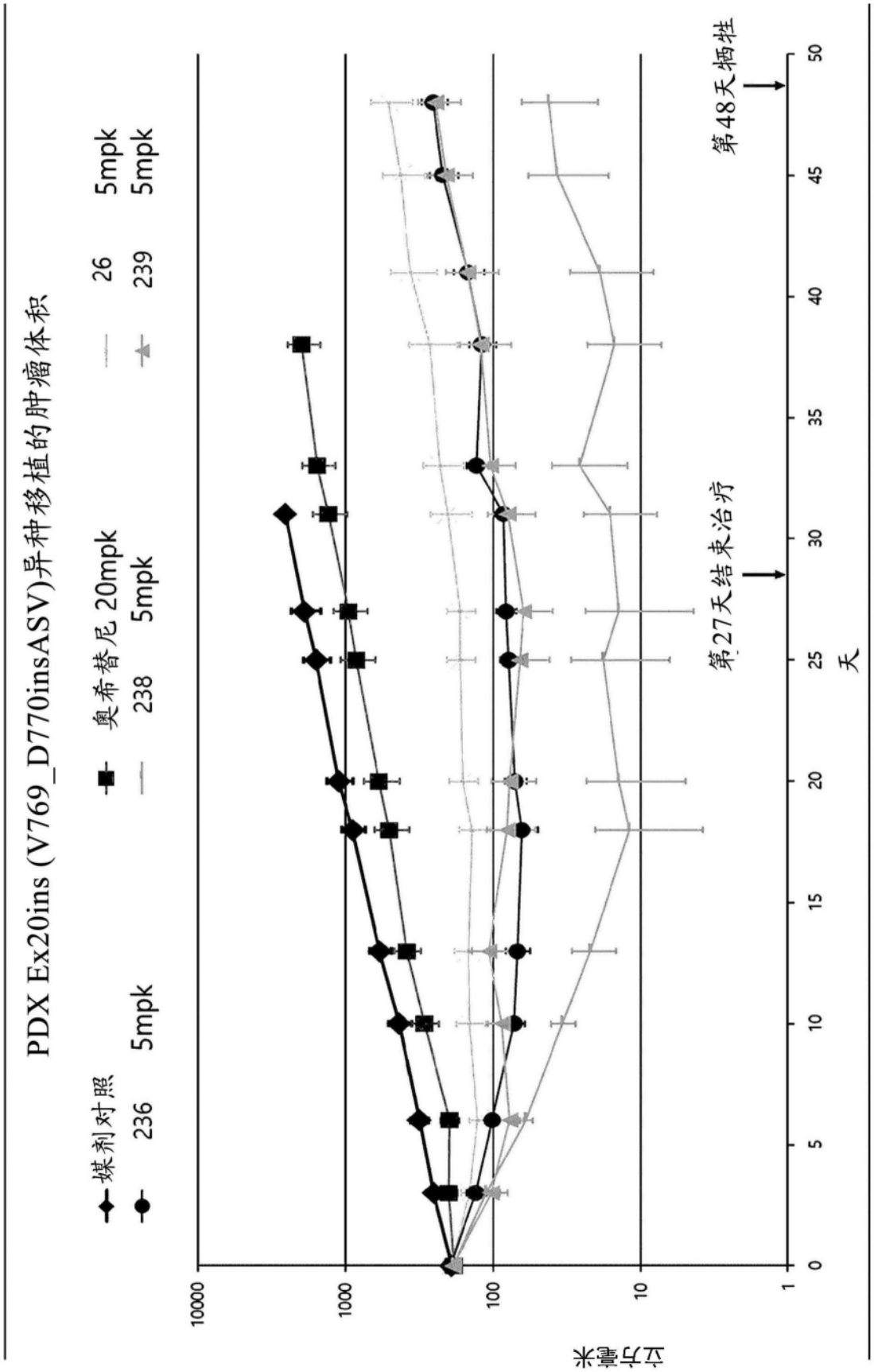

PDX Ex20ins (V769_D770insASV)异种移植的肿瘤体积
媒剂对照
236 5mpk
奥希替尼 20mpk
238 5mpk
26 5mpk
239 5mpk
第48天牺牲
第27天结束治疗
天
10000
1000
100
10
1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

图1