

一种氟基取代吡啶及氟基取代嘧啶类化合物、制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及一种氟基取代吡啶及氟基取代嘧啶类化合物，其药学上可接受的盐，异构体，水合物，溶
5 剂化物，或前药，及其制备方法和用途。

背景技术

细胞中 FGFR 的激活突变或扩增可导致 FGF-FGFR 信号通路的过度激活，使得细胞获得过度增殖、逃
避凋亡、容易迁移等致癌特性，所以 FGFRs 可作为直接或间接肿瘤治疗的靶标。FGFR 主要分为 4 种亚型，
10 分别为 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。各亚型均具有受体酪氨酸激酶的一般结构特点：与配体结合的
胞外区、跨膜区和受体磷酸化的胞内区。当配体与受体特异性结合后，诱导 FGFR 自身磷酸化，进而二聚
化，使得其结构域从非活性状态转变为活性状态。活化的 FGFR 又与胞内的激酶互相靠近，相互磷酸化，
从而激活下游一系列的相关信号通路，最终刺激细胞的增殖、分化，抑制细胞凋亡。由于 FGFR 在肿瘤的
发生发展中有重要的作用，针对 FGFR 的靶向治疗成为临床研究的热点领域。已有的靶向 FGFR 的药物，
15 按照其来源可分为两类：第一类是化学小分子抑制剂，它可以竞争性或非竞争性的与 FGFR 胞内激酶结构
域结合，抑制 FGFR 的自身磷酸化、二聚化和催化下游蛋白磷酸化的能力，从而抑制 FGFR 信号通路。第
二类是生物单抗或多肽抑制剂，它可以与 FGFR 的胞外区结合，阻止 FGF 与 FGFR 的结合，从而抑制 FGFR
的活化，阻断 FGFR 信号的转导(Seiji Mori, Yoshikazu Takada, Med. Sci. 2013, 1, 20-36)。

小分子酪氨酸激酶抑制剂通过阻断胞内激酶与 ATP 结合的活性，阻断细胞增殖信号。由于 FGFR1、
20 FGFR2、FGFR3 激酶域的结构相似，现阶段研发的针对这三个激酶的抑制剂效果相差不大，然而，FGFR4
激酶域与 FGFR1-3 激酶域存在一定差异，因此许多能有效抑制 FGFR1-3 的抑制剂对 FGFR4 效果不佳。如
近几年处于临床试验阶段的 AZD-4547、Infigratinib、CH-5183284、E-7090、BAY-1163877、INCB-54828 等
针对的是 FGFR1/2/3 靶标，FGF-401、BLU-554 针对的是 FGFR4 靶标。小分子 FGFR 抑制剂可分为：1)
ATP 竞争性可逆抑制剂、2) 共价结合不可逆抑制剂、3) ATP 非竞争性抑制剂 (伍代朝等，肿瘤防治研究
25 2017,44(1):61-65)。

AZD-4547 是与 FGFR 作用呈直线型的小分子选择性 ATP 竞争性可逆抑制剂。从 FGFR1/AZD-4547 的
蛋白-配体复合物共晶结构可以看出，AZD-4547 的 3-氨基吡啶母环与铰链区的 Ala564 和 Glu562 有 3 个氢
键作用，3,5-二甲氧基苯基侧链伸入铰链区向内的疏水口袋，对位手性哌嗪取代的苯甲酰基，与伸向铰链区
外的近溶剂端结构域发生亲水或疏水的相互作用。在这些作用下，整个分子呈一种直线形式插入 FGFR1 的
30 ATP 结合区域，与 FGFR1 蛋白紧密结合。具有类似直线型作用的化合物还包括 BGJ-398、CH-5183284 和
ASP-5878。

JNJ-42756493 与 FGFR 作用呈 T 型的小分子选择性 ATP 竞争性可逆抑制剂，从 JNJ-42756493/FGFR1
共晶结构可以看出，JNJ-42756493 的喹喔啉母环 1 位 N 与铰链区的 Ala564 形成一个氢键，3,5-二甲氧基苯
基侧链占据铰链区向里的疏水口袋，而异丙胺侧链与铰链区向下的口袋有亲水或疏水的作用，异丙胺的 NH

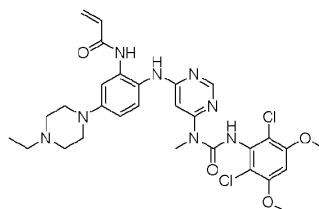
与 Asp641 也有一个氢键作用。

由于蛋白 ATP 结合位点的铰链区与 FGFR1、2 和 3 有 1 个不同的半胱氨酸残基，而此位点 FGFR1、2 和 3 为酪氨酸残基。从这个结构上的微小差异出发，发现具有纳摩尔级抑制活性的 FGFR 选择性抑制剂 PD173074，在此基础上发现了可特异性抑制 FGFR4 的 2-氨基喹唑啉类衍生物，当氨基的 β 位上引入 1 个丙烯酰胺的取代基时获得化合物 BLU-9931，发现其丙烯酰胺可与 FGFR4 的 Cys552 产生不可逆的共价结合，其对 FGFR4 抑制活性 IC_{50} 为 3nmol/L，其选择性比 FGFR1/2/3 分别高 297、184 和 50 倍。通过对 BLU-9931 的进一步结构优化，发现 BLU-554 是选择性 FGFR4 共价不可逆抑制剂，并于 2015 年 9 月获得了 FDA 批准用于治疗肝细胞癌的临床试验。TAS-120 和 PRN-1371 也是 FGFR 共价抑制剂，对 FGFR 各亚型的酶抑制活性均可达到纳摩尔水平。

10 ARQ-087 为非 ATP 竞争性的抑制剂，其对 FGFR1、2 和 3 的选择性比 FGFR4 有 8 倍以上的优势。

FGFR 的改变已与多种人类癌症相关联，包括骨髓瘤、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌及肝癌。FGFR 的小分子抑制剂可分为泛 FGFR 和 FGFR4 特异性小分子抑制剂。由于 FGFR1、FGFR2、FGFR3 激酶域的结构相似，现阶段研发的针对这三个激酶的抑制剂效果相差不大。据报导 FGFR4 尤其在肝癌中起重要作用(PLoS One, 2012, 第 7 卷, 36713)。FGFR4 激酶域与 FGFR1-3 激酶域存在一定差异，因此许多能有效抑制 FGFR1-3 的抑制剂对 FGFR4 效果不佳。

为了提高小分子抑制剂对 FGFR4 激酶域的选择性并减少不良反应，H3 生物医药公司在专利 WO 2015057938 A1 (公开日 20150423) Pyrimidines as FGFR4 inhibitors and their preparation 和 WO 2015057963 A1 (公开日 20150423) N-Aryl-heteroarylamines as FGFR4 inhibitors and their preparation 中公开了 FGFR4 特异性抑制剂，其中 H3B-6527 已进入 FDA 一期临床阶段，并获得孤儿药资格，其结构如下：



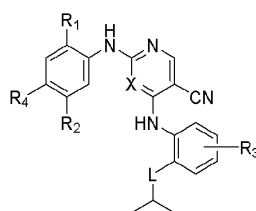
20 H3B6527 对 FGF19 基因扩增的细胞具有强抗肿瘤活性，且在小鼠和猴的动物模型中没有胆汁酸相关的不良反应。但是 H3B-6527 单一给药仅控制癌细胞生长而无法清除癌细胞 (Cancer Res; 77(24) December 15, 2017)。H3B-6527 对关键位点 V550L 或 V550 突变导致的耐药性使疗效降低或失效，如何突破这些导致耐药的基因突变的限制将成为下一阶段 FGFR4 抑制剂研究的重点。

25 针对 FGFR4 靶标的抑制剂有许多优点，尤其是其优异的选择性和抗突变性。目前上市的药物很少，因此，发现这类以 FGFR4 为靶标的小分子抑制剂会有更好的治疗效果和应用前景。研发出全新的、对 FGFR4 高选择性的、药效强的抑制剂成为临床中亟待解决的问题。

发明内容

30 本发明所提供式 (I) 表示的化合物，其药学上可接受的盐，异构体，水合物，溶剂化物，或前药，其

可用作治疗或预防由酪氨酸激酶 FGFR4 引起的疾病, 包括酪氨酸激酶 FGFR4 受体的某些变种。

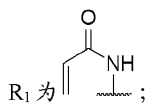


式(I)

式(I)中,

5 X 为 N 或 CH;

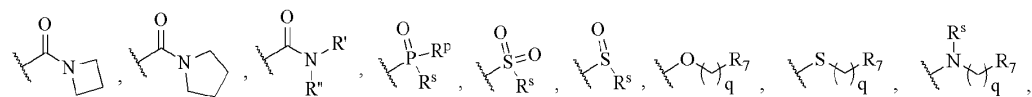
L 为 -O-、-S-、、、、 或者 -NR₅-, 其中, R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基或者异丙基;



R₁ 为 ;

R₂ 为氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基;

10 R₃ 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、羧基、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃ 烯基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、单或双 C₁-C₃ 烷基氨基、C₃-C₄ 环烷基氧基、C₃-C₄ 环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基、氰基取代的 C₁-C₃ 烷基、氨基甲酰基取代的 C₁-C₃ 烷基、或以下基团:



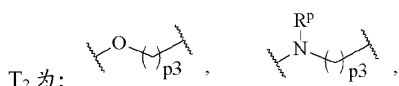
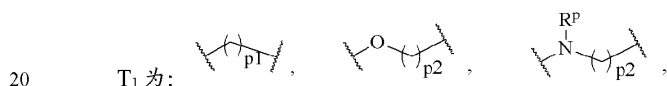
q 为 1-3 的整数,

15 R^s 选自 -H、C₁-C₃ 烷基, R^p 选自 -H、C₁-C₃ 烷基,

R', R'' 分别独立地为 -H、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基,

R₇ 选自 -H、卤素、羟基、氰基、氨基、羧基、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、C₁-C₃ 烷氧基、单或双 C₁-C₃ 烷基取代的氨基;

R₄ 为 -T₁-R₈ 或 -T₂-R₉,



p₁ 为 0-4 的整数, p₂ 为 2-4 的整数, p₃ 为 0-1 的整数,

R^p 为 -H 或 C₁-C₃ 烷基,

R_8 选自-H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、单或双 C_1 - C_3 烷基氨基、或者被1-2个选自羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、羟基取代的 C_1 - C_3 烷基、羧基取代的 C_1 - C_3 烷基、氧代、 C_1 - C_3 烷基取代或非取代的4-6元杂脂环基、或-NR¹⁰R¹¹中的相同或不同的取代基所取代或非取代的4-6元杂脂环基，

- 5 R^{10} 、 R^{11} 各自独立地选自-H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、羟基取代的 C_2 - C_6 烷基、氰基取代的 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷硫基取代的 C_1 - C_3 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷基、甲砒基取代 C_1 - C_3 烷基、单或双 C_1 - C_3 烷基氨基取代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基取代或非取代的4-6元杂脂环基，或者 R^{10} 、 R^{11} 与其相连的氮原子构成被1-2个选自-H、羟基、氧代、卤素、 C_1 - C_3 烷氧基取代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基砒基、氰基、氨基、 C_1 - C_3 酰基、 C_1 - C_3 烷基、单或双 C_1 - C_3 烷基氨基、羟基取代的 C_2 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的相同或不同的取代基所取代或非取代的4-6元杂脂环基，

所述4-6元杂脂环基含1-2个选自N、O或S的杂原子；

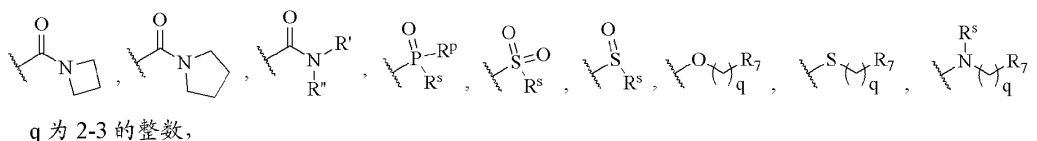
R^9 选自-H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、被1-2个选自羟基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基中的相同或不同的取代基所取代或者非取代的4-6元杂脂环基，

R^9 中所述4-6元杂脂环基中含1-2个选自N、O或S的杂原子；

- 15 且，当 R_1 为、 R_4 为4-乙基-哌嗪-1-基且L为-O-或者时， R_2 和 R_3 不同时为氢。

在优选的方案中， R_2 为-H、-F、-Cl、甲基或甲氧基。

- 在优选的方案中， R_3 选自-H、-F、-Cl、-Br、羟基、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、
20 氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙炔基、乙烯基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、或以下基团：



- 25 R^S 选自-H、甲基、乙基， R^P 选自-H、甲基、乙基，

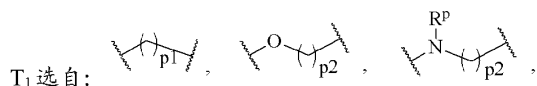
R' 、 R'' 分别独立的选自-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基，

R_7 选自-H、-F、羟基、氰基、羧基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基。

- 在进一步的优选方案中， R_3 选自-H、-F、-Cl、羟基、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、
30 氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、

二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、氨基甲酰基(NH₂CO-)、甲砷基。

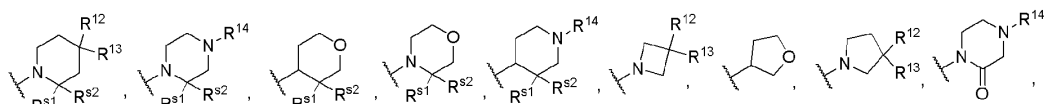
在优选的方案中, R⁴为-T₁-R₈,



5 p₁为0-3的整数, p₂为2-3的整数;

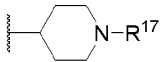
R^p选自-H、甲基、乙基;

R⁸选自-H、F、-Cl、羟基、氨基、氰基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、己基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团:



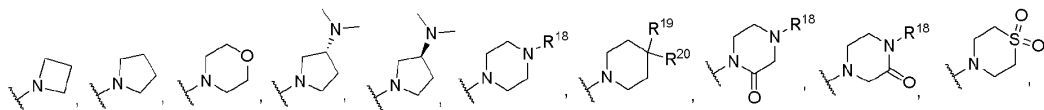
R¹²为-H、-F、甲基、乙基,

R¹³为-H、-F、羟基、羟甲基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、或-NR¹⁵R¹⁶,

R¹⁴为-H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基、, 其中, R¹⁷为-H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基,

R^{s1}、R^{s2}分别独立地选自H、甲基;

R¹⁵、R¹⁶分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氟基甲基、氟基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砷基乙基、甲砷基丙基、乙砷基乙基、乙砷基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基, 或者 R¹⁵、R¹⁶与其相连的氮原子构成取代或非取代的4-6元杂脂环基, 选自以下基团:

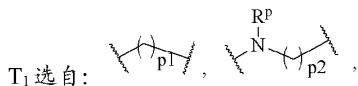


25 R¹⁸选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砷基、乙砷基,

R¹⁹和R²⁰各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氰基、氟、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砷基、乙砷基、氨基、甲氨基、

二甲氨基、甲氧基、乙氧基。

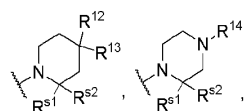
在进一步的优选方案中， R^4 为 $-T_1-R_8$ ，



p_1 为 0, p_2 为 2-3 的整数;

5 R^P 选自-H、甲基、乙基;

R^8 选自甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团:



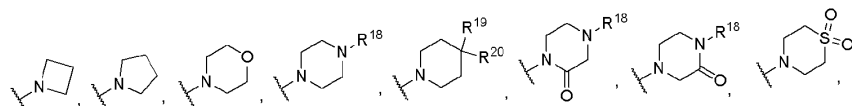
R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基,

R^{13} 为-H、 $-NR^{15}R^{16}$,

10 R^{14} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、 , 其中, R^{17} 为甲基、乙基、丙基、异丙基,

R^{s1} 、 R^{s2} 分别独立地选自 H、甲基;

R^{15} 、 R^{16} 分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氰基甲基、氰基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砒基乙基、甲砒基丙基、乙砒基乙基、乙砒基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基, 或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基, 选自以下基团:



20 R^{18} 选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基,

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氰基、氟、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基、氨基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基。

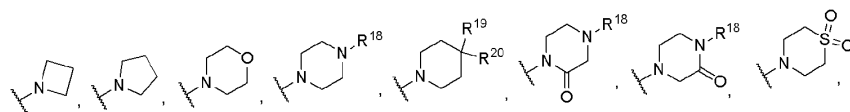
25 在进一步的优选方案中, R^4 为

R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基,

R^{13} 为-H、 $-NR^{15}R^{16}$,

R^{s1} 、 R^{s2} 为 H,

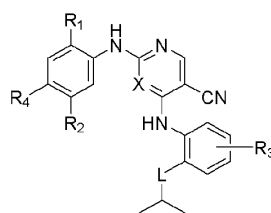
R^{15} 、 R^{16} 分别独立地为 -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氰基甲基、氰基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砒基乙基、甲砒基丙基、乙砒基乙基、乙砒基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基, 或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基, 选自以下基团:



R^{18} 选自 -H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砒基、乙砒基,

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自 -H、甲基、乙基、羟基、氰基、氟。

根据本发明的一个方面, 提供一种式(I)所示化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药,



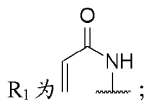
式(I)

式(I)中,

X 为 N 或 CH;

L 为 -O-、-S-、、、 或者 -NR₅-, 其中, R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、甲

基、乙基、丙基或者异丙基;

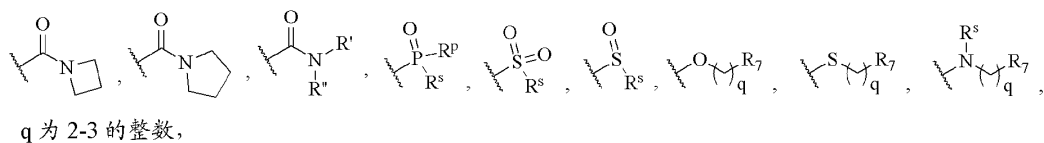


R_1 为 ;

R_2 为 -H、-F、-Cl、甲基或甲氧基;

R_3 选自 -H、-F、-Cl、-Br、羟基、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙炔基、乙烯基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁

基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、或以下基团：

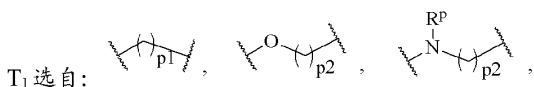


R^s 选自 -H、甲基、乙基，R^p 选自 -H、甲基、乙基，

5 R', R'' 分别独立的选自 -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基，

R₇ 选自 -H、-F、羟基、氰基、羧基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基；

R⁴ 为 -T₁-R₈，

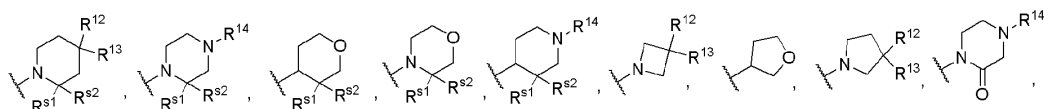


10 p₁ 为 0-3 的整数，p₂ 为 2-3 的整数；

R^p 选自 -H、甲基、乙基；

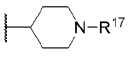
R⁸ 选自 -H、F、-Cl、羟基、氨基、氰基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、己基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团：

15



R¹² 为 -H、-F、甲基、乙基，

R¹³ 为 -H、-F、羟基、羟甲基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、或 -NR¹⁵R¹⁶，

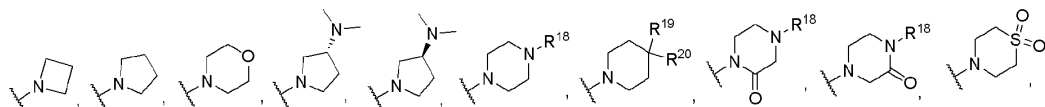
R¹⁴ 为 -H、-F、甲基、乙基、丙基、异丙基、, 其中，R¹⁷ 为 -H、-F、甲基、乙基、丙基、

20 异丙基，

R^{s1}、R^{s2} 分别独立地选自 -H、甲基；

R¹⁵、R¹⁶ 分别独立地为 -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氰基甲基、氰基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砒基乙基、甲砒基丙基、乙砒基乙基、乙砒基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基，或者 R¹⁵、R¹⁶ 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基，选自以下基团：

25



R^{18} 选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲磺基、乙磺基，

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氟基、氟、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲磺基、乙磺基、氨基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基，

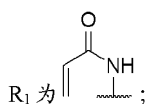


且，当 R_4 为 4-乙基-哌嗪-1-基、L 为-O-或者  时， R_2 和 R_3 不同时为氢。

在优选的方案中，L 为-O-，且，当 R_4 为 4-乙基-哌嗪-1-基时， R_2 和 R_3 不同时为氢。

在进一步优选的方案中，X 为 N；

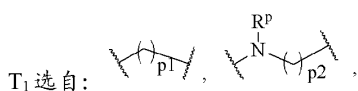
10 L 为-O-；



R_2 为-H、-F、-Cl、甲基或甲氧基；

R_3 选自-H、-F、-Cl、羟基、羧基、氟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、氨基甲酰基 ($\text{NH}_2\text{CO}-$)、甲磺基；

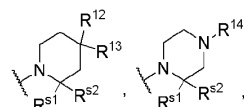
R^4 为- T_1 - R_8 ，



p_1 为 0， p_2 为 2-3 的整数；

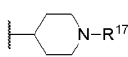
20 R^p 选自-H、甲基、乙基；

R^8 选自甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基或以下基团：

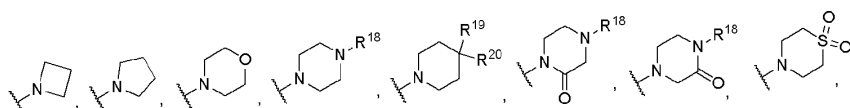


R^{12} 为-H、-F、甲基、乙基，

R^{13} 为-H、- $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ，

25 R^{14} 为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、，其中， R^{17} 为甲基、乙基、丙基、异丙基， R^{s1} 、 R^{s2} 分别独立地选自 H、甲基；

R¹⁵、R¹⁶ 分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氟基甲基、氟基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砒基乙基、甲砒基丙基、乙砒基乙基、乙砒基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基，或者 R¹⁵、R¹⁶ 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基，选自以下基团：



R¹⁸选自-H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砷基、乙砷基、

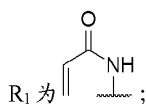
R¹⁹ 和 R²⁰ 各自独立地选自-H、甲基、乙基、羟基、氰基、氟、羟乙基、羟丙基、氟乙基、氟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲磺基、乙磺基、氨基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基；



且, 当 R_4 为 4-乙基-嘧啶-1-基、L 为 -O- 或者 时, R_2 和 R_3 不同时为氢。

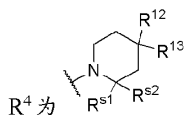
15 在进一步优选的方案中, X 为 N;

L 为 -0-;



R₂为-H、-F、-Cl、甲基或甲氧基;

20 R₃ 选自 -H、-F、-Cl、羟基、羧基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、氨基甲酰基 (NH₂CO-)、甲砒基；



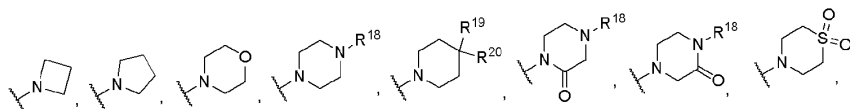
R¹² 为 -H、-F、甲基、乙基,

25 R^{13} 为 -H、-NR¹⁵R¹⁶,

 R^{s1}, R^{s2} 为 H,

R¹⁵、R¹⁶分别独立地为-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟乙基、羟丙基、氰基甲基、氰基乙基、甲氧

基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、甲基乙基氨基乙基、甲基乙基氨基丙基、氟乙基、氟丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、异丙硫基乙基、异丙硫基丙基、甲砷基乙基、甲砷基丙基、乙砷基乙基、乙砷基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基，或者 R^{15} 、 R^{16} 与其相连的氮原子构成取代或非取代的 4-6 元杂脂环基，选自以下基团：



R^{18} 选自 -H、甲基、乙基、甲酰基、乙酰基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、甲砷基、乙砷基，

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地选自 -H、甲基、乙基、羟基、氟基、氟。

根据本申请的一些实施方案，所述化合物的药学上可接受的盐为选自所述化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、安息香酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己氨基磺酸盐、水杨酸盐、己糖酸盐、三氟乙酸盐、铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐中的一种或多种。

本发明的另一方面涉及所述式 (I) 的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药在制备治疗与酪氨酸激酶 FGFR4 相关的疾病及自身免疫疾病的药物中的应用，其中，所述与酪氨酸激酶 FGFR4 相关的疾病及自身免疫疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。

本发明的又一方面提供了一种药物组合物，该药物组合物包括本申请的式 (I) 所示的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

根据本申请的一些实施方案，该药物组合物还可以包括一种或多种其他治疗剂。

本发明还涉及一种治疗酪氨酸激酶 FGFR4 介导的疾病或病症的方法，其包括对有需要的患者(人或其他哺乳动物，尤其是人) 给药治疗有效量的式(I)化合物或其盐，所述酪氨酸激酶 FGFR4 介导的疾病或病症包括前述提及的那些。

发明详述

除非另有说明,在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。在本申请中,除非另外说明,使用“或”或“和”意味着“和/或”。此外,术语“包括”以及其它形式的使用,例如“包含”、“含有”和“具有”,不是限制性的。本文使用的章节标题仅仅是为了组织的目的,而不应解释为对所述的主题的限制。

5 除非有特殊说明,烷基表示具有指定数目碳原子的饱和直链、支链烷基,术语 C₁-C₆烷基表示含有 1 至 6 个碳原子的烷基部分,同理 C₁-C₃烷基表示含有 1 至 3 个碳原子的烷基部分,比如, C₁-C₆烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、n-戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、n-己基、2-己基和 2-甲基戊基等。

当取代基本术语例如“烷基”与其它取代基本术语组合使用时,例如在术语“C₁-C₃烷氧基取代的 C₁-C₃烷基”或“羟基取代 C₂-C₆烷基”中,该连接取代基本术语(例如烷基)旨在包含二价的部分,其中连接点通过所述连接取代基。“C₁-C₃烷氧基取代的 C₁-C₃烷基”的实例包括但不限于甲氧基甲基、甲氧基乙基和乙氧基丙基等。“羟基取代 C₂-C₆烷基”的实例包括但不限于羟基乙基、羟基丙基和羟基异丙基等。

烷氧基为由先前描述的直链或支链烷基与-O-形成的烷基-O-基团,例如,甲氧基、乙氧基等等。类似的,烷硫基由先前描述的直链或支链烷基与-S-形成的烷基-S-基团,例如,甲硫基,乙硫基等等。

15 烯基和炔基包括直链、支链烯基或炔基,术语 C₂-C₃烯基或者 C₂-C₃炔基表示具有至少一个烯基或炔基的直链或支链 C₂-C₃烃基。

术语“卤代 C₁-C₆烷基”表示在包括 1 到 6 个碳原子的烷基部分的一个或多个碳原子上具有一个或多个可以相同或不同的卤素原子的基团。“卤代 C₁-C₆烷基”的实例可以包括但不限于-CF₃(三氟甲基)、-CCl₃(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基等。类似的,术语“卤代 C₁-C₆烷氧基”表示由所述的卤代 C₁-C₆烷基与-O-形成的卤代烷基-O-基团,可以为例如三氟甲氧基、三氯甲氧基等等。

术语“C₁-C₃酰基”包括甲酰基(-CHO)、乙酰基(CH₃CO-)、丙酰基(C₂H₅CO-)。

“环烷基”表示含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的、环状的烃基。例如,术语“(C₃-C₆)环烷基”指的是具有 3-6 个环碳原子的非芳香的环状烃环。示例性的“(C₃-C₆)环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

25 术语“芳基”表示包含芳香的单环或双环烃原子团的基团或部分,其含有 6 到 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环。“芳基”的实例为苯基、萘基、茚基和二氢茚基(茚满基)。通常,在本发明化合物中,芳基优选为苯基。

在这里使用的术语“4-6 元杂脂环基”,除非有特殊说明,代表未被取代的或已被取代的稳定的 4 至 6 元非芳香的单环饱和环体系,它们由碳原子以及从 N, O, S 中选的 1 至 2 个杂原子组成,其中 N, S 杂原子可以被随意氧化, N 杂原子还可以被随意季铵化。这类杂环的例子包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、1,3-氧硫杂环己烷基、1,3-二

噻烷基、1,4-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二噻烷基、吗啉基、硫吗啉基。

术语“羰基”指的是-C(O)-基。术语“卤素”和“卤”表示氯、氟、溴或碘取代基。“氧代”表示双键的氧部分；例如，直接连接到碳原子上形成一个羰基部分(C=O)。“羟基”旨在表示-OH 原子团。本文所用术语“氰基”是指基团-CN。

5 术语“各自独立地”是指当一个以上的取代基选自许多可能的取代基时，那些取代基可以相同或不同。

很清楚，式 I 的化合物、异构体、晶型或前药及其可药用盐可以存在溶剂化形式和非溶剂化形式。例如溶剂化形式可以是水溶形式。本发明包括所有这些溶剂化的和未溶剂化的形式。

本申请中术语“异构体”为具有相同分子式的不同化合物，可以包括立体异构、互变异构等各种异构形式。“立体异构体”是仅原子在空间的排列方式不同的异构体。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，且因此可以产生对映体、非对映体和其他依据绝对立体化学可以被定义为(R)-或(S)-的立体异构形式。
10 本发明的化学实体、药物组合物和方法旨在包括所有这些可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间的混合物。旋光(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规技术来拆分。化合物的光学活性可以通过任何合适的方法进行分析，包括但不限于手性色谱法和旋光测定法，且可确定一种立体异构体超越其他异构体的优势程度。

15 可使用本领域技术人员已知的方法拆分本发明单独的异构体(或异构体富集的混合物)。例如，可如下进行所述拆分：(1)通过形成非对映异构体盐、复合物或其他衍生物；(2)通过与立体异构体特异性试剂的选择性反应，例如通过酶促氧化或还原；或(3)通过在手性环境中的气-液色谱或液相色谱，所述手性环境例如在手性载体上(例如结合有手性配体的硅胶)或在手性溶剂存在下。本领域技术人员将会理解，当将所需立体异构体通过上述分离方法之一转化成另一化学实体时，需要其他步骤来释放所需形式。或者，特异性立体
20 异构体可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成法来合成，或通过不对称转化将一种对映异构体转化成另一种异构体。

当本文所述的化合物含有烯烃双键时，除非另有说明，其意指该化合物包括各种顺反异构体。

“互变异构体”是可通过互变异构化互相转换的结构上不同的异构体。“互变异构化”是异构化的一种形式，且包括质子移变或质子转移互变异构化，可认为它是酸碱化学的子集。“质子移变互变异构化”或“质子
25 转移互变异构化”涉及伴有键级变换的质子迁移，往往是单键与相邻的双键的互换。当可能发生互变异构化时(例如，在溶液中)，可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的一个实例为酮-烯醇互变异构化。

作为活性成分的本发明的化合物，以及制备该化合物的方法，都是本发明的内容。而且，一些化合物的晶型形式可以作为多晶体存在，这种形式也可以被包括在目前的发明里。另外，一些化合物可以和水(即水合物)或普通的有机溶剂一起形成溶剂化物，这种溶剂化物也被包括在此项发明的范畴内。

30 本发明的化合物可以以游离的形式用于治疗，或者在适当情况下以药学上可接受的盐或其它衍生物的形式用于治疗。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐及无机盐，此盐适用于人类和低等动物，无过度毒性、刺激性、过敏反应等，具有合理的利益/风险比。胺，羧酸，膦酸盐，和其它类型的化合物的药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。该盐可以由本发明的化合物与合适的游离碱或酸反应而成。包括但不限于，与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸如乙酸、

草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸形成的盐，或通过使用本领域熟知的方法，例如离子交换法，来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、过3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括适当的无毒的铵、季铵，和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根，低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺基阳离子。

另外，本文所用术语“前药”是指一个化合物在体内可以转化为本发明式(I)所示的化合物。此转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体化合物的影响。

本发明的药物组合物包含本文所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐、激酶抑制剂(小分子，多肽，抗体等)、免疫抑制剂、抗癌药、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的另外的活性剂；以及任何药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制成同时给药或顺序地在不同的时间给药，或者所述治疗剂可以作为单一组合物给药。所谓“组合疗法”，指的是使用本发明的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他疗法同时使用，例如，在癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂等附加疗法来改善癌症状。本发明并不限于给药的顺序，本发明的化合物可以先前施用，同时施用，或在其他抗癌剂或细胞毒性剂之后施用。

为了制备这一发明的药学成分，作为其活性成分的分子式(I)的一种或多种化合物或盐类可紧密的与药学载体混合在一起，这是根据传统的制药配料技术而进行的，其中的载体可根据按不同的给药方式(例如，口服或肠外给药)设计好的制备形式而采用多种多样的形式。适当的药学上可接受的载体在技术上是众所周知的。对一些这类药学可接受的载体的描述可以在《药学赋形剂手册》里找到，该书由美国药学会和英国药学会联合出版。

本发明药物组合物可以有以下形式，比如说，适合口服给药，例如药片，胶囊，药丸，药粉，持续释放的形式，溶液或悬浮液；用于胃肠外注射如透明液，悬浮液，乳状液；或者用于局部用药如膏，霜；亦或作为栓剂用于直肠给药。药学成分也可以单位剂量的形式适合用于精确剂量的一次性给药。该药学成分将包括一种传统的药学载体或赋形剂以及根据目前的发明制成的作为活性成分的化合物，另外，也可以包括其他的医学或药制剂，载体，辅助剂，等等。

治疗性化合物也可给于哺乳动物而非人类。给一个哺乳动物所用的药物剂量将取决于该动物的种类以

及它的疾病状况或其所处的失调状态。治疗性化合物可以以胶囊, 大丸药, 药片药水的形式喂给动物。也可以通过注射或灌输的方式让治疗性化合物进入动物体内。我们根据符合兽医实践标准的传统的方式制备好这些药物形式。作为一种可选择的方式, 药学合成药可以同动物饲料混合在一起喂给动物, 因此, 浓缩的饲料添加剂或预拌和料可以备以混合普通的动物饲料。

5 本发明的又一目的是在于提供一种用于治疗有需要的受试者中癌症的方法, 其包括给受试者施用含本发明的化合物的组合物的治疗有效量的一种方法。

本发明的化合物对于 FGFR4 具有优于其他受体的选择性, 特别是优于其他 FGF 受体, 例如 FGFR1、FGFR2 和 FGFR3。因此, 本发明涉及作为选择性的 FGFR4 抑制剂的化合物。

考虑其作为 FGFR4 抑制剂的活性, 以游离或可药用盐形式的式(I)化合物适用于治疗通过 FGFR4 蛋白
10 质的活性介导的病状(诸如癌症)和/或对 FGFR4 的抑制具有反应性(特别是指以治疗上有益的方式)的病状, 最特别的是如本文下文所提及的疾病或病症。

本发明的化合物可用于治疗癌症。具体而言, 本发明的化合物可用于治疗选自肝癌、乳腺癌、神经胶质母细胞瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、胃癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌的适应症。

本发明的化合物还可以用于治疗特征为阳性 FGFR4 表达的实体恶性肿瘤。

15 本发明的化合物还可以用于治疗特征为阳性 KLB(β -klotho)表达的实体恶性肿瘤。

本发明的化合物还可以用于治疗特征为阳性 FGF19 表达的实体恶性肿瘤。

本发明的化合物还可以用于治疗特征为阳性 FGFR4 和阳性 KLB 表达的实体恶性肿瘤。

本发明的化合物还可以用于治疗特征为阳性 FGFR4 和阳性 FGF19 表达的实体恶性肿瘤。

本发明的化合物还可以用于治疗特征为阳性 FGFR4、阳性 KLB 和阳性 FGF19 表达的实体恶性肿瘤。

20 如上文所述在 FGFR4、KLB 和/或 FGF19 中的任何阳性表达都可以通过技术人员已知的方法进行评价, 例如 RT-qPCR、Western 免疫印迹法、ELISA、免疫组织化学。

因此, 作为其它实施方案, 本发明提供了式(I)化合物或其可药用盐在治疗中的用途。在其它实施方案中, 该治疗是选自可以通过抑制 FGFR4 来治疗的疾病。在另一项实施方案中, 该疾病是选自上文所提及的清单, 合适地是肝癌。

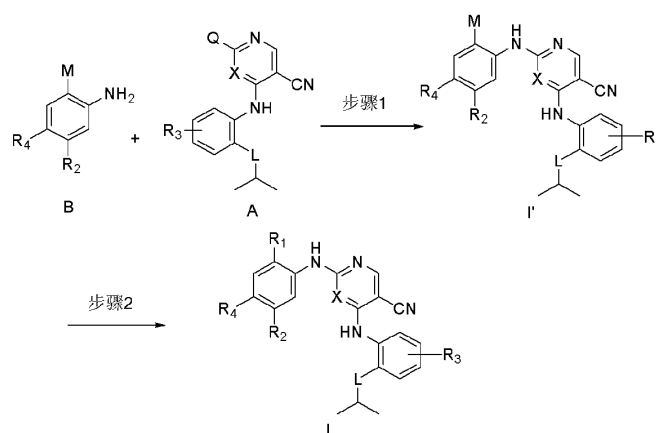
25 在另一项实施方案中, 本发明提供了治疗通过抑制 FGFR4 来治疗的疾病的方法, 包括施用治疗上可接受量的式(I)化合物或其可药用盐。在其它实施方案中, 该疾病是选自上文所提及的清单, 合适地是肝癌。

因此, 作为其它实施方案, 本发明提供了式(I)化合物或其可药用盐在制备药物中的用途。在其它实施方案中, 该药物是用于治疗可以通过抑制 FGFR4 来治疗的疾病。在另一项实施方案中, 该疾病是选自上文所提及的清单, 合适地是肝癌。

30

本发明还提供了制备相应化合物的方法, 可以使用多种合成方法制备本文所述的化合物, 包括下述实施例中所涉及的方法, 本发明的化合物或者其药学上可接受的盐, 异构体或水合物可以使用下述方法与有机化学合成领域已知的合成方法, 或通过本领域技术人员理解对这些方法的变化方法合成, 优选方法包括但不限于下述方法。

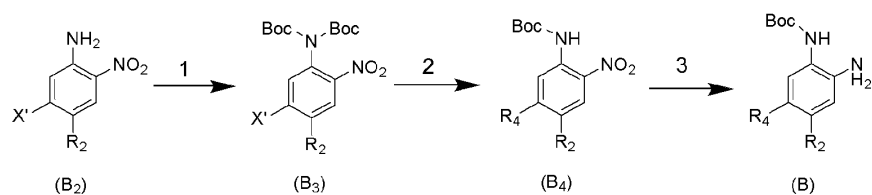
本发明终产物可通过以下方案制备，其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , L 如前文所定义，



中间体 A 中 Q 可以为卤素 (优选为氯) 或甲基磺基 (亚磺基)，当采用 M 为 BocNH- 的 B 类中间体时，步骤 1 的反应可在酸催化、中性条件或碱性条件下加热进行取代反应合成化合物(I')。当中间体 A 中 Q 为氯
5 时，也可通过 Buchwald 偶联反应合成化合物(I')；之后在酸性条件下脱去叔丁基氧羰基保护基，并进一步与丙烯酰氯合成终产物(I)。

本发明化合物的制备方法包含上面各中间体的制备，

其中中间体 (B) 制备方法如下，



10 第 1 步：化合物(B₂)与(Boc)₂O 反应得到化合物(B₃)，X' 可以为 Cl、F、Br 或 I；

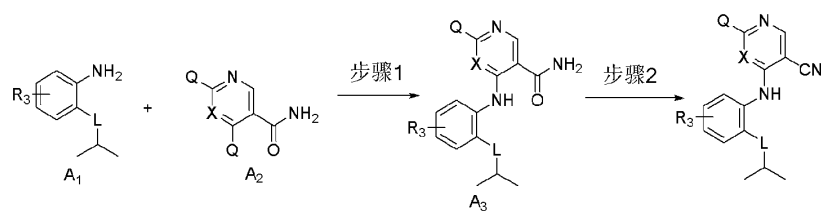
第 2 步：化合物(B₃)与 R₄-H(胺或者醇)在碱性或中性条件下进行反应得到化合物(B₄)。当 X' 为 Cl、Br 或 I 时，也可通过 Buchwald 偶联反应得到化合物(B₄)；

第 3 步：化合物(B₄)与还原剂反应生成中间体(B)。

第 2 步所述的碱选自碳酸铯，三乙胺，氢化钠，双(三甲基硅基)氨基钠等无机碱或者有机碱中一种或两
15 种以上的组合，Buchwald 条件优选 Pd₂(dba)₃，XantPhos 和碳酸铯的组合；

第 3 步所述的还原剂选自氯化亚锡，氢气与钨碳组合，氢气与雷尼镍组合，锌粉与酸组合，铁粉与酸组合等还原剂体系；

中间体 (A) 的一种制备方法如下，



第 1 步: 化合物(A₂)在碱存在的条件下与 A₁ 进行取代反应得到(A₃);

第 2 步: 化合物(A₃)在脱水剂的条件下酰胺脱水成为化合物(A)。

本发明提供了上述反应的优先实施方案, 优选地,

- 5 第 1 步, 所述的碱选自有机或无机碱, 例如三乙胺, N,N-二异丙基乙基胺, 氯化钠, 双(三甲基硅基)氨基钠, 正丁基锂中一种或两种以上的组合;

优选地, 所述脱水剂选自三氯氧磷, 三氯化铝, 五氧化二磷, 氯化磷(五氯化磷或三氯化磷)等。

- 10 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白, 以下结合具体实施例, 对本发明进行进一步详细说明。应当理解, 此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明, 并不用于限定本发明。实施例中未注明具体技术或条件的, 按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者, 均为可以通过市购获得的常规产品。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。本申请中部分化合物的命名通过 chemdraw 产生后翻译为中文。

15 具体实施方式

一. 化学试剂来源

反应溶剂由中国国药试剂提供

普通反应化学原料由伊诺凯、安耐吉、麦克林、百灵威、药石等公司提供

薄层层析硅胶板(厚度 0.5mm, 1mm, 200X200 mm)由烟台新诺化工有限公司提供

- 20 硅胶(200-300 目)由中国国药试剂公司提供

二. 化学简称

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DIEA: N,N-二异丙基乙基胺

- 25 NMP: N-甲基吡咯烷酮

Pd(OAc)₂: 醋酸钯

Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基茚丙酮)二钯

Xantphos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

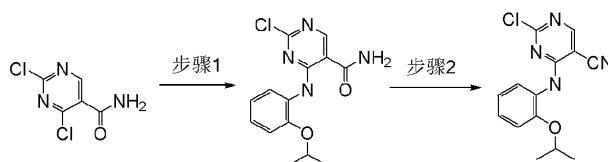
Binap: 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦

- 30 (Boc)₂O: 二碳酸二叔丁酯

三. 中间体的制备

A 系列中间体

中间体 A1. 2-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈



5 步骤 1). 2-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺的合成

分别将 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰胺(1.9g, 10mmol), 2-异丙氧基苯胺(1.65g, 11mmol)和三乙胺(2g, 20mmol)加入 DMF(10mL), 室温搅拌反应 2 小时, 加水打浆, 过滤, 干燥得白色固体产物 2.5g, 收率 82%, MS: 307[M+H]⁺;

步骤 2). 2-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈的合成

将 2-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(307mg, 1mmol)加入到三氯氧磷(2mL)中, 加热至 120 摄氏度, 搅拌反应 5 小时, 浓缩, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤得微黄色固体产物 220mg, 收率 76%, MS: 289[M+H]⁺。

同中间体 A1 的反应步骤, 由带有不同取代基的苯胺类化合物代替以上步骤 1 中的 2-异丙氧基苯胺进行反应得到如下中间体 A2-A23。以下表 1 示出了中间体 A2-A23 的结构、名称和质谱数据。

编号	结构	名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺
A2		2-氯-4-((2-氟-6-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	307
A3		2-氯-4-((2-异丙氧基-6-甲基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	303
A4		2-氯-4-((5-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	307
A5		2-氯-4-((2-异丙氧基-5-甲基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	303
A6		2-氯-4-((5-氰基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	314

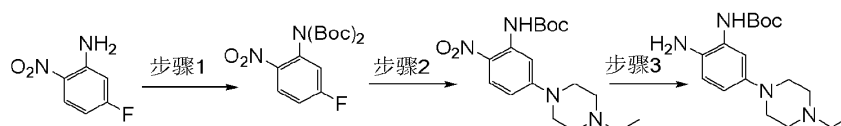
A7		2-氯-4-((2-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	357
A8		2-氯-4-((4-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	307
A9		2-氯-4-((4-羟基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	305
A10		2-氯-4-((4-氯-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	323
A11		2-氯-4-((2-异丙氧基-4-甲基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	303
A12		2-氯-4-((2-异丙氧基-4-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	319
A13		2-氯-4-((4-氰基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	314
A14		2-氯-4-((2-异丙氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	363
A15		2-氯-4-((2-异丙氧基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	357
A16		2-氯-4-((2-异丙氧基-4-(甲磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	367

A17		2-氯-4-((4-环丙基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	329
A18		2-氯-4-((2-异丙氧基-4-丙基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	331
A19		4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-3-异丙氧基苯甲酰胺	332
A20		4-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)-3-异丙氧基苯甲酸	333
A21		2-氯-4-((2-异丁基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	287
A22		2-氯-4-((2-异丙基磺基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	337
A23		2-氯-4-((2-异丙基硫基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈	305

表1 中间体 A2-A23 的结构、名称和质谱数据

B 系列中间体

中间体 B1. (2-氨基-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备



5

步骤1) N,N-二叔丁氧羰基-2-硝基-5-氟苯胺的制备

分别将 5-氟-2-硝基苯胺(1.6g, 10mmol), (Boc)₂O (4.7g, 22mmol)和 DMAP(0.37g, 3mmol)加入二氯甲烷溶液中, 室温搅拌过夜, 浓缩, 柱层析(硅胶, 流动相为石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到亮黄色固体产物 3.3g,

MS:357[M+H]⁺;

步骤2) (5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

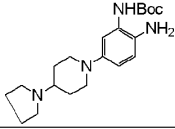
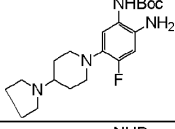
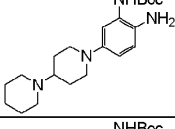
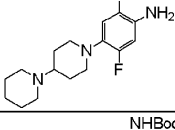
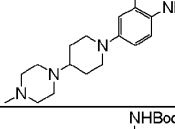
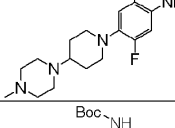
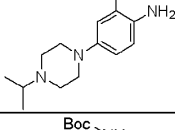
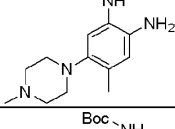
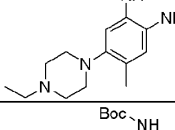
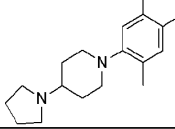
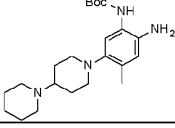
N,N-二叔丁氧羰基-2-硝基-5-氟苯胺(3.3g, 9.2mmol)和乙基哌嗪(3mL)分别加入到 DMF 中, 加热至 120°C 反应 8 小时, 冷却, 浓缩, 柱层析纯化得到黄色固体 3.1g, MS:351[M+H]⁺;

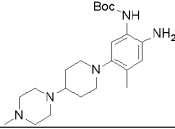
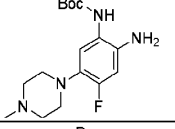
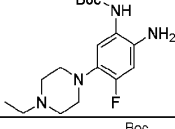
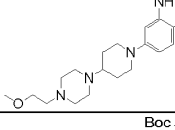
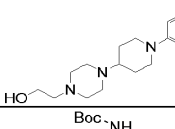
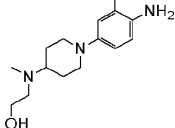
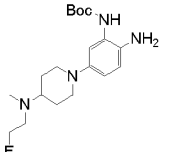
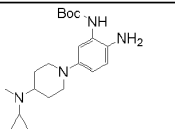
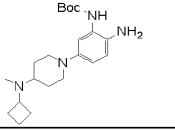
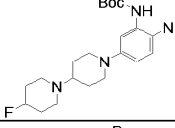
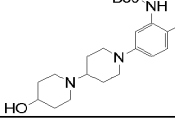
5 步骤3) (2-氨基-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

(5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(3.1g, 8.9mmol)加入 Pd/C 的甲醇溶液中, 氢气置换 2 次, 室温搅拌反应 3 小时, 过滤, 浓缩, 由二氯甲烷打浆, 过滤得白色固体 2.5g, MS:321[M+H]⁺。

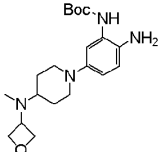
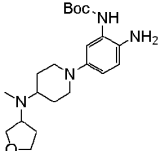
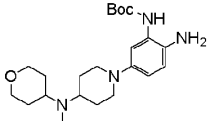
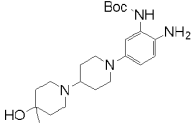
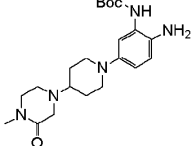
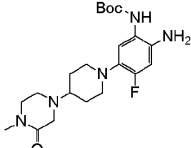
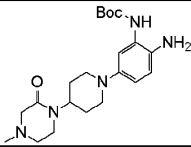
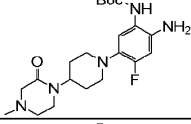
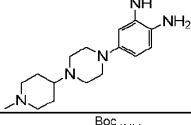
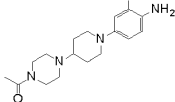
10 采用与中间体 B1 的合成类似的反应步骤, 由带有不同取代基的 5-氟 2-硝基苯胺类化合物代替以上步骤 1 中的 5-氟 2-硝基苯胺, 和由不同的碱取代步骤 2 中的乙基哌嗪进行反应得到如下中间体 B2-B56。以下表 2 示出了中间体 B2-B56 的结构、名称和质谱数据。

编号	结构	名称	LCMS m/z= (M+H) ⁺
B2		(2-氨基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	307
B3		(2-氨基-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	335
B4		(2-氨基-5-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	377
B5		(2-氨基-4-氟-5-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	395
B6		(2-氨基-4-甲基-5-(4-吗啉代哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	391
B7		(2-氨基-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯	349
B8		(2-氨基-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯	353

B9		(2-氨基-5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	361
B10		(2-氨基-4-氟-5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	379
B11		(5-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯	375
B12		(5-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-氨基-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯	393
B13		(2-氨基-5-(4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	390
B14		(2-氨基-4-氟-5-(4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	408
B15		(2-氨基-5-(4-异丙基哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	335
B16		(2-氨基-4-甲基-5-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	321
B17		(2-氨基-5-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯	335
B18		(2-氨基-4-甲基-5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	375
B19		(5-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-2-氨基-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯	389

B20		(2-氨基-4-甲基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	404
B21		(2-氨基-4-氟-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	325
B22		(2-氨基-5-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-氟苯基) 氨基甲酸叔丁酯	339
B23		(2-氨基-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	434
B24		(2-氨基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	420
B25		(2-氨基-5-(4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	365
B26		(2-氨基-5-(4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	367
B27		(2-氨基-5-(4-(环丙基(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	361
B28		(2-氨基-5-(4-(环丁基(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	375
B29		(2-氨基-5-(4-氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	393
B30		(2-氨基-5-(4-羟基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基) 氨基甲酸叔丁酯	391

B31		(2-氨基-5-(4-氰基-[1,4'-联吡啶]-1'-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	400
B32		(2-氨基-5-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	393
B33		(2-氨基-5-(4-((3-羟丙基)(甲基)氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	379
B34		(2-氨基-5-(4-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	393
B35		(2-氨基-5-(4-(甲基(2-(甲硫基)乙基)氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	395
B36		(2-氨基-5-(4-(甲基(3-(甲硫基)丙基)氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	409
B37		(2-氨基-5-(4-(甲基(3-(甲磺基)丙基)氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	441
B38		(2-氨基-5-(4-(氮杂环丁-1-基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	347
B39		(2-氨基-5-(4,4-二氟-[1,4'-联吡啶]-1'-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	411
B40		(2-氨基-5-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	425

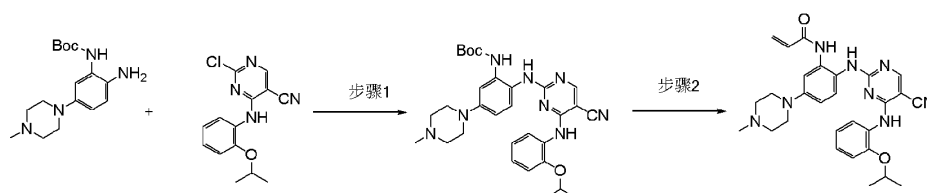
B41		(2-氨基-5-(4-(甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	377
B42		(2-氨基-5-(4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	391
B43		(2-氨基-5-(4-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	405
B44		(2-氨基-5-(4-羟基-4-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	405
B45		(2-氨基-5-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	404
B46		(2-氨基-4-氟-5-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	422
B47		(2-氨基-5-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	404
B48		(2-氨基-4-氟-5-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	422
B49		(2-氨基-5-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	390
B50		(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯	418

B51		(2-氨基-5-(4-(4-(甲磺基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	454
B52		(2-氨基-4-甲氧基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	420
B53		(2-氨基-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	309
B54		(2-氨基-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯	339
B55		(2-氨基-5-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	379
B56		(2-氨基-5-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯	392

表 2. 中间体 B2-B56 的结构、名称和质谱数据

四. 具体实施例的制备

实施例 1: N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺



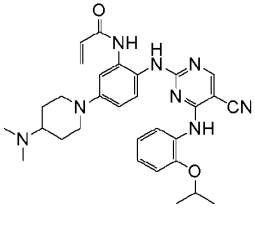
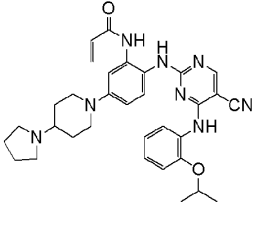
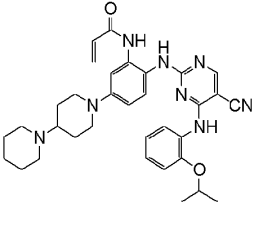
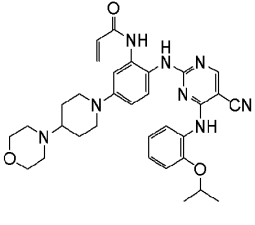
步骤 1: (2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

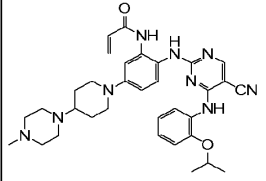
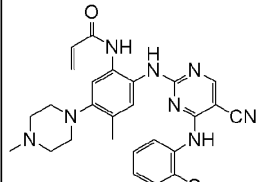
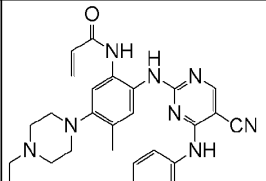
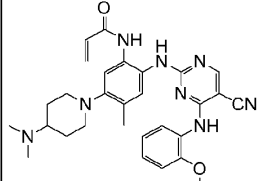
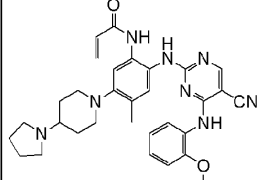
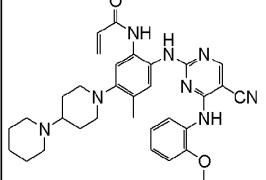
将中间体 2-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(160mg, 0.55mmol), (2-氨基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(155mg, 0.5mmol)和三氟乙酸(催化量, 20 微升), 加入仲丁醇中加热反应 12 小时, 冷却, 浓缩, 使用饱和碳酸钠溶液洗涤, 有机相浓缩并使用硅胶柱层析得到白色固体产物 240mg, 收率 86%, MS: 559[M+H]⁺;

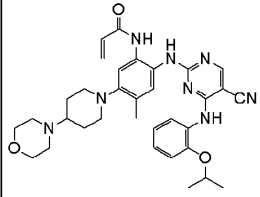
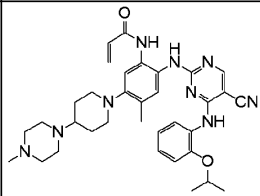
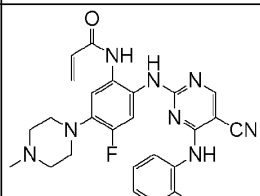
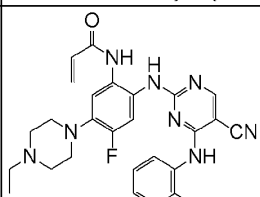
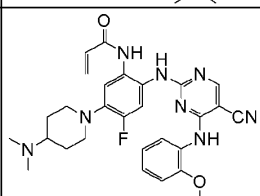
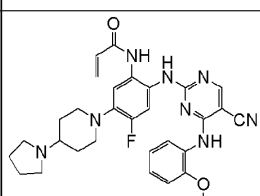
步骤 2: N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺的合成

(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.2mmol)加入到三氟乙酸(1mL)和二氯甲烷(2mL)的溶剂中, 室温搅拌反应 3 小时, 浓缩得灰色油状物溶于干燥四氢呋喃(1mL)中, 在冰水浴条件下缓慢滴加丙烯酰氯(28mg, 0.3mmol), 并继续搅拌反应 0.5 小时, 加水淬灭, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 浓缩, 由制备硅胶薄板(流动相甲醇/二氯甲烷体积比 8/100)纯化得白色固体产物 45mg. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.74 – 4.47 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 2.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 6H). MS: 513[M+H] $^+$.

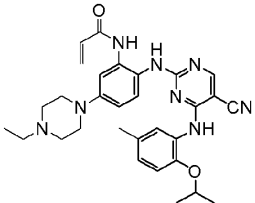
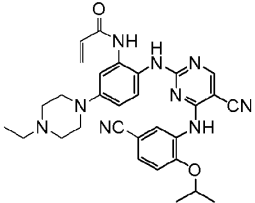
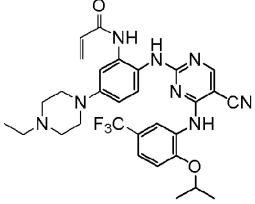
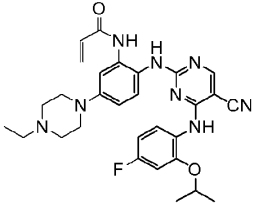
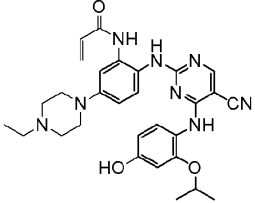
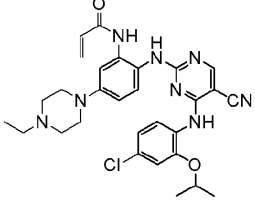
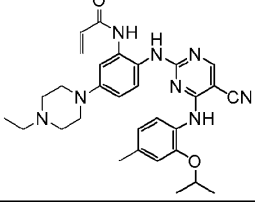
下表 3 列出了实施例 2-81 制备的化合物的结构、名称及其核磁氢谱和质谱表征数据。

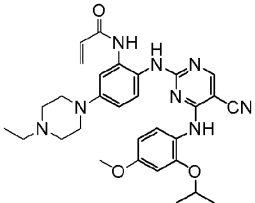
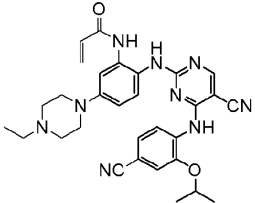
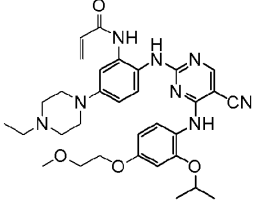
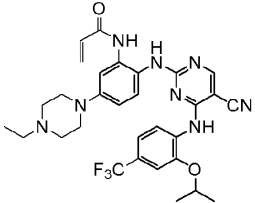
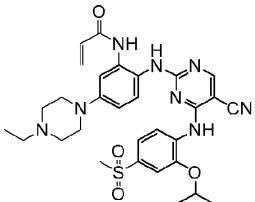
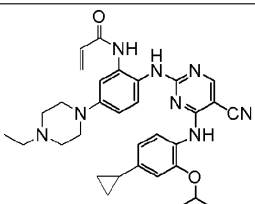
编号	结构	名称	表征
实施例 2		N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-二甲氨基哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.00 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: 541[M+H] $^+$
实施例 3		N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.23 (s, 1H), 1.95 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 4H), 1.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H). MS: 567[M+H] $^+$
实施例 4		N-(5-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 18.2$ Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.51 – 2.31 (m, 4H), 1.99 (p, $J = 7.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 6H), 1.39 (s, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: 581[M+H] $^+$
实施例 5		N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-吗啉基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 17.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.34 (br, 4H), 2.72 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: 583[M+H] $^+$

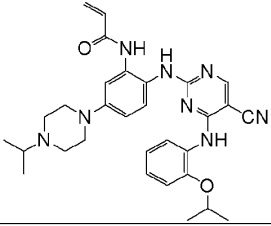
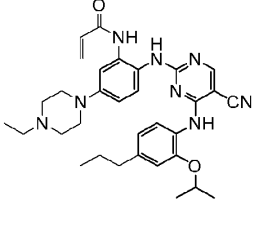
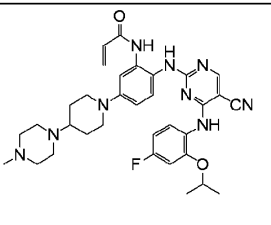
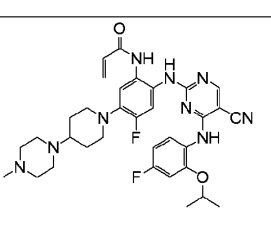
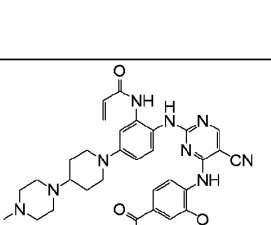
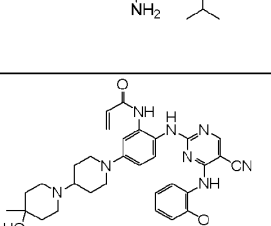
实施例 6.		N-(2-((5- 氰 基 -4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2- 基) 氨 基)-5-(4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.35 (br, 4H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.50 (br, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.51 (tt, <i>J</i> = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:596[M+H] ⁺
实施例 7.		N-(2-((5- 氰 基 -4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2- 基) 氨 基)-4- 甲 基 -5-(4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 苯 基) 丙 烯 酰 胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.52(br, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:527[M+H] ⁺
实施例 8.		N-(2-((5- 氰 基 -4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2- 基) 氨 基)-5-(4-(4- 乙 基 哌 嗪 -1-基)-4- 甲 基 苯 基) 丙 烯 酰 胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.55 (s, 4H), 2.41 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:541[M+H] ⁺
实施例 9.		N-(2-((5- 氰 基 -4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2- 基) 氨 基)-5-(4-(二 甲 基 氨 基) 哌 啶 -1- 基)-4- 甲 基 苯 基) 丙 烯 酰 胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (q, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:555[M+H] ⁺
实施例 10.		N-(2-((5- 氰 基 -4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2- 基) 氨 基)-4- 甲 基 -5-(4-(吡 咯 烷 -1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 – 7.79 (m, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.66 – 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:581[M+H] ⁺
实施例 11.		N-(5-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 3.13 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.68-2.55 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:595[M+H] ⁺

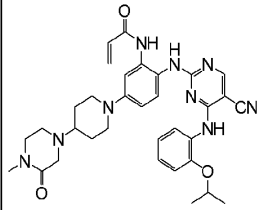
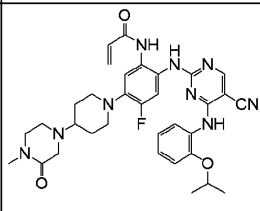
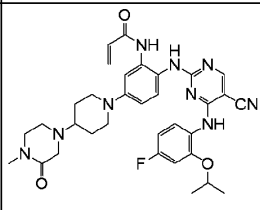
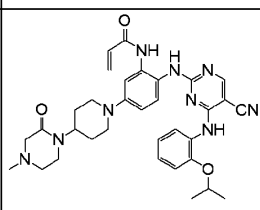
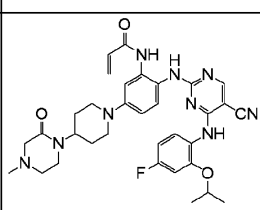
实施例 12.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-5-(4-吗啉基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.12 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:597[M+H] ⁺
实施例 13.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 2H), 7.08 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.12 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.33 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:610[M+H] ⁺
实施例 14.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.50-2.45(m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:531[M+H] ⁺
实施例 15.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.01 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.39 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:545[M+H] ⁺
实施例 16.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.65 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.89 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.58 (qd, <i>J</i> = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:559[M+H] ⁺
实施例 17.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 4H), 2.88 – 2.63 (m, 5H), 2.03 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.78 (s, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:585[M+H] ⁺

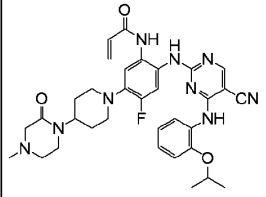
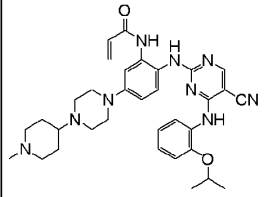
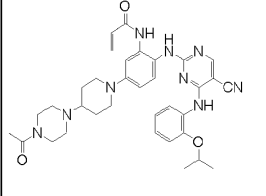
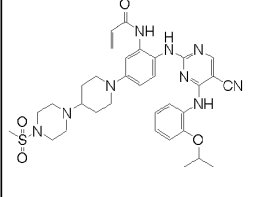
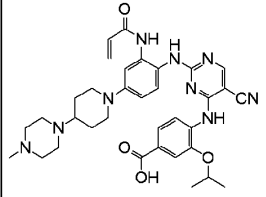
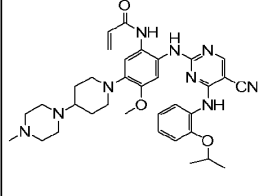
实施例 18.		N-(5-((1,4'-联吡啶-1-基)-2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟苯基)丙烯酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.39 (br, 4H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.48 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 12.6, 9.0 Hz, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 4H), 1.44 – 1.36 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:599[M+H] ⁺
实施例 19.		N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(4-吗啉基吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 19.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.45-2.35 (m, 6H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.31 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.57 (q, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:601[M+H] ⁺
实施例 20.		N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.35(br, 4H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.57 (br, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 1.58 (dt, <i>J</i> = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:614[M+H] ⁺
实施例 21.		N-(2-((5-氟基-4-((2-氟-6-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.27 (td, <i>J</i> = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 – 6.18 (m, 1H), 5.80 – 5.72 (m, 1H), 4.54 (br, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.50 (br, 4H), 2.40 (s, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:545[M+H] ⁺
实施例 22.		N-(2-((5-氟基-4-((2-异丙氧基-6-甲基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 2.63 – 2.51 (m, 4H), 2.39 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:541[M+H] ⁺
实施例 23.		N-(2-((5-氟基-4-((5-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 28.3 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 38.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.33 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.13 (br, 4H), 2.00 (q, <i>J</i> = 7.0, 6.5 Hz, 4H), 1.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 3H). MS:545[M+H] ⁺

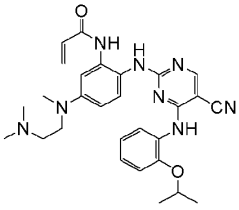
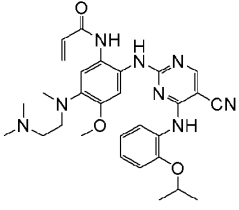
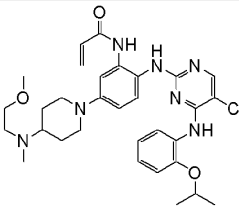
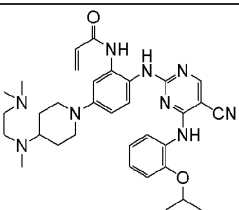
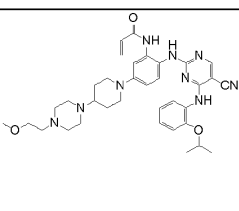
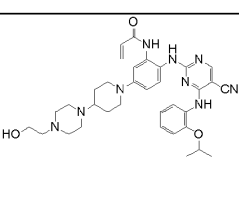
实施例 24.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基-5-甲基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 – 8.47 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 4H), 2.52 (br, 4H), 2.38 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). MS:541[M+H] ⁺
实施例 25.		N-(2-((5-氰基-4-((5-氰基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.43 (s, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:552[M+H] ⁺
实施例 26.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 20.6, 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:595[M+H] ⁺
实施例 27.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.38 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:545[M+H] ⁺
实施例 28.		N-(2-((5-氰基-4-((4-羟基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.54-6.42 (m, 2H), 6.28-6.20 (m, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.50(br, 4H), 2.40 (s, 2H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). MS:543[M+H] ⁺
实施例 29.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氯-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.58-2.51 (m, 4H), 2.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS:561[M+H] ⁺
实施例 30.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基-4-甲基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.64 – 6.40 (m, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). MS:541[M+H] ⁺

实施例 31.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 4.61 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS:557[M+H] $^+$
实施例 32.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氰基-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.67 (t, $J = 1.8$ Hz, 4H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.07 (s, 3H). MS:552[M+H] $^+$
实施例 33.		N-(2-((5-氰基-4-((2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS:601[M+H] $^+$
实施例 34.		N-(2-((5-氰基-4-((三氟甲基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 – 7.22 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.51 (t, $J = 1.8$ Hz, 4H), 2.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS:595[M+H] $^+$
实施例 35.		N-(2-((5-氰基-4-((甲磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 7H), 2.58 (br, 4H), 2.40 (s, 2H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS:605[M+H] $^+$
实施例 36.		N-(2-((5-氰基-4-((环丙基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (dt, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 2H), 6.49 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 3.15 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.54 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 – 0.88 (m, 2H), 0.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H). MS:567[M+H] $^+$

实施例 37.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 2.72 (s, 1H), 2.63 (s, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H). MS:541[M+H] ⁺
实施例 38.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基-4-丙基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.53 (s, 6H), 2.40 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). MS:569[M+H] ⁺
实施例 39.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 18.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.54-6.47 (m, 2H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.70 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.32 (br, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:614[M+H] ⁺
实施例 40.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.60 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 2.62 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.29 (dt, <i>J</i> = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (td, <i>J</i> = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:632[M+H] ⁺
实施例 41.		4-((2-((2-丙烯酰氨基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-3-异丙氧基苯基)酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 – 6.45 (m, 1H), 6.25 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.72 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 6.3, 3.3 Hz, 6H). MS:639[M+H] ⁺
实施例 42.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-羟基-4-甲基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.34(br, 4H), 2.71 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.99 (dt, <i>J</i> = 12.6, 7.0 Hz, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H). MS:611[M+H] ⁺

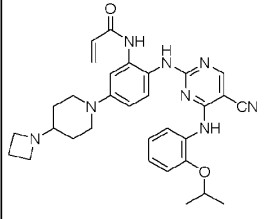
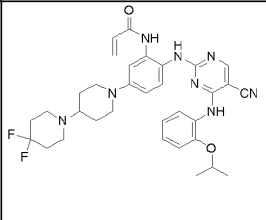
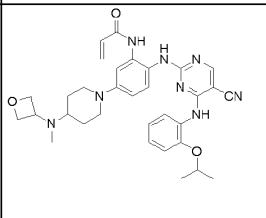
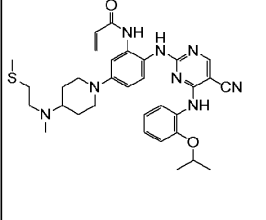
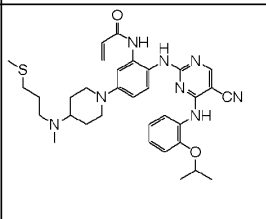
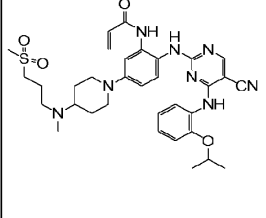
实施例 43.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 – 7.00 (m, 4H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.44–2.40 (m, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:610[M+H] ⁺ ;
实施例 44.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(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, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 – 1.83 (m, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:628[M+H] ⁺ ;
实施例 45.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(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, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.64 – 6.41 (m, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 4H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:628[M+H] ⁺ ;
实施例 46.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(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- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 22.9 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.23 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.59 (br, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.82 (dt, <i>J</i> = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:610[M+H] ⁺ ;
实施例 47.		N-(2-((5-氰基-4-((4-氟-2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(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- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 28.4 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 6.78 (dt, <i>J</i> = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81 (td, <i>J</i> = 13.9, 10.0 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H). MS:628[M+H] ⁺ ;

实施例 48.		N-(2-((5- 氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-5-(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- <i>d</i> ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (td, <i>J</i> = 13.1, 9.2 Hz, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:628[M+H] ⁺ ;
实施例 49.		N-(2-((5- 氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.63 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.17 (br, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:596[M+H] ⁺ ;
实施例 50.		N-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.41 (dt, <i>J</i> = 9.3, 4.8 Hz, 4H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 5H), 1.98 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:624[M+H] ⁺ ;
实施例 51.		N-(2-((5- 氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.72 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.46 (br, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:660[M+H] ⁺ ;
实施例 52.		4-((2-((2-丙烯酰氨基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-3-异丙氧基苯甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.34 (br, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.36 (br, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:640[M+H] ⁺ ;
实施例 53.		N-(2-((5- 氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.62 (br, 4H), 3.49 – 3.35 (m, 5H), 2.65 (s, 4H), 2.55 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.37 (br, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:626[M+H] ⁺

实施例 54.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.50 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:515[M+H] ⁺ ;
实施例 55.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 – 6.94 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.58 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (br, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:545[M+H] ⁺ ;
实施例 56.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(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, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.29 – 6.19 (m, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.74 – 4.54 (m, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.40 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.72 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.78 (s, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:585[M+H] ⁺ ;
实施例 57.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.29 – 6.19 (m, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.16 (s, 5H), 1.78 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:598[M+H] ⁺
实施例 58.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 19.9 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.51 – 2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:640[M+H] ⁺ ;
实施例 59.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.71 (t, <i>J</i> =

		苯基)丙烯酸酰胺	12.3 Hz, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 7H), 1.85 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.51 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:626[M+H] ⁺ ;
实施例 60.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.72 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.53–2.50 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.55 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:571[M+H] ⁺ ;
实施例 61.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.73 (td, J = 16.5, 12.5, 6.6 Hz, 4H), 2.56 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (tt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:573[M+H] ⁺
实施例 62.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(环丁基(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.68 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 6H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:581[M+H] ⁺ ;
实施例 63.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(环丙基(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酸酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.89 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.81 (tt, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.46 (dt, J = 6.3, 3.0 Hz, 2H), 0.31 (q, J = 3.4, 2.9 Hz, 2H). MS:567[M+H] ⁺
实施例 64.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-((2-氟-1,4'-联哌啶-1'-基)苯基)丙烯酸酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 – 7.25 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.3(br, 1H), 2.68 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 2.43 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.56 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:599[M+H] ⁺ ;

实施例 65.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-羟基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 4H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.19 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 4H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (dd, J = 12.9, 9.7 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:597[M+H] $^+$;
实施例 66.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-氰基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (br, 2H), 7.06 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.34 (br, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.69 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 1.84 (s, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:606[M+H] $^+$;
实施例 67.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.75 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.45-2.31 (m, 6H), 1.76 (s, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.08 (s, 6H). MS:599[M+H] $^+$;
实施例 68.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(3-羟基丙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.49 – 8.44 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.73 – 4.47 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.57-2.50 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.59 (p, J = 7.6, 6.8 Hz, 4H), 1.27 (d, J = 5.9 Hz, 6H). MS:585[M+H] $^+$;
实施例 69.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.71 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS:599[M+H] $^+$

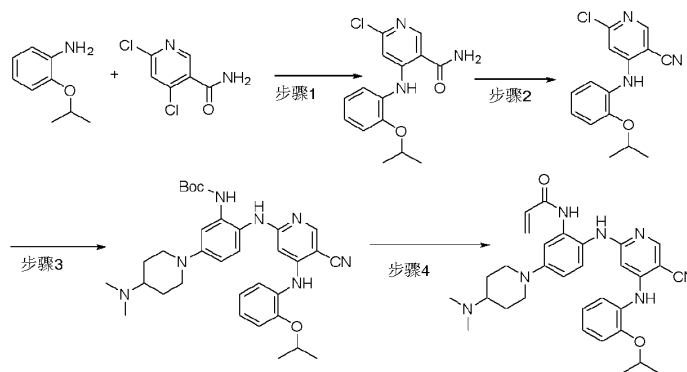
实施例 70.		N-(5-(4-(氮杂环丁-1-基)哌啶-1-基)-2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.79 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 1.94 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 8H). MS:553[M+H] ⁺
实施例 71.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4,4-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 6H), 2.55-2.50(m, 1H), 1.98-1.90 (m, 4H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.57 (q, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:617[M+H] ⁺
实施例 72.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 19.3 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 3.91 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.66 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.51 (tt, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:583[M+H] ⁺
实施例 73.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(甲基(2-(甲硫基乙基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.5 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:601[M+H] ⁺
实施例 74.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(甲基(3-(甲硫基丙基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.50-2.47 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.78 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.67 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:615[M+H] ⁺
实施例 75.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(甲基(3-(甲基磺酰基)丙基)氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.81 – 4.56 (m, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.53 (br, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (dd, <i>J</i> = 17.6, 9.8 Hz, 4H), 1.56 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS:647[M+H] ⁺

实施例 76.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 7.08 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.11-3.03 (m, 4H), 3.00 (br, 4H), 2.75-2.65 (m, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), MS:631[M+H] ⁺
实施例 77.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲氧基-4,5,6,7-四氢吡喃-3-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 6.84 - 6.69 (m, 2H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 4H), 3.64 (td, <i>J</i> = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.41 (dt, <i>J</i> = 27.2, 7.3 Hz, 2H), 2.65 (dt, <i>J</i> = 41.3, 12.1 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (dtd, <i>J</i> = 11.6, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 1.74 (dq, <i>J</i> = 11.9, 3.9 Hz, 3H), 1.61 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), MS:597[M+H] ⁺
实施例 78.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲氧基-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 19.7 Hz, 2H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.74-4.45 (m, 1H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.2 Hz, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.68-1.42 (m, 6H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H) MS:611[M+H] ⁺
实施例 79.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丁基苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.71 - 6.37 (m, 2H), 6.22 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.57 (br, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.48 (qd, <i>J</i> = 11.9, 3.9 Hz, 2H), 0.80 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), MS:594[M+H] ⁺
实施例 80.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (br, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br, 3H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.50-3.30(m, 5H), 2.70 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.49 (br, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.49 (qd, <i>J</i> = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), MS:644[M+H] ⁺
实施例 81.		N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙基硫基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.24 (br, 5H), 2.70 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.61 (br, 5H), 2.29 (s, 3H), 1.86 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).

	丙烯酰胺	MS:612[M+H] ⁺
--	------	--------------------------

表 3. 实施例 2-81 制备的化合物的结构、名称及其核磁氢谱和质谱表征数据

实施例 82: N-(2-((5-氯基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺



5

步骤 1) 6-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)烟酰胺的制备

在冰盐浴条件下向 2-异丙氧基苯胺(300mg, 2mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中缓慢滴加 HMDSCl(2N, 1mL), 继续搅拌反应半小时, 随后滴加入 2,4-二氯-5-烟酰胺(190mg, 1mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液, 在冰水浴条件下搅拌反应过夜, 加水淬灭打浆, 过滤得浅黄色固体 230mg, 收率 75%, MS: 306 [M+H]⁺。

10 步骤 2) 6-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)烟腈的制备

6-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)烟酰胺(220mg, 0.8mmol)的三氯氧磷(2mL)溶液加热至回流反应 3 小时, 冷却, 浓缩, 饱和碳酸氢钠洗涤, 二氯甲烷萃取, 取有机相干燥, 浓缩得黄色固体 160mg, MS: 288 [M+H]⁺。

步骤 3) 2-((5-氯基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备

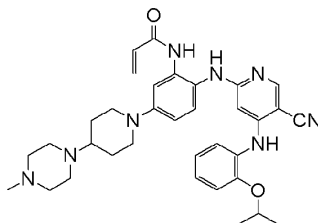
15 将 6-氯-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)烟腈(120mg, 0.4mmol), (2-氨基-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(135mg, 0.4mmol), Pd₂(dba)₃(10mg), Xantphos(10mg)以及碳酸钠(110mg, 1mmol)分别溶于装有二氧六环(5mL)和水(0.5mL)的封管中, 反应体系由氩气置换后在 120°C 加热反应 10 小时, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后直接由制备薄层板(1mm, 硅胶)纯化得到浅黄色固体产物 104mg, MS: 586 [M+H]⁺。

20 步骤 4): 2-((5-氯基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(88mg, 0.15mmol)加入含有三氟乙酸(1mL)的二氯甲烷(3mL)溶液中, 室温搅拌 1 小时, 浓缩, 加入无水四氢呋喃(2mL), 随后在冰水浴条件下滴加丙烯酰氯(40 微升)并继续搅拌半小时, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相干燥, 浓缩并制备薄层板(0.5mm, 负载硅胶)纯化(展开体系 V 二氯甲烷/甲醇 = 11/1)得到白色固体产物 33mg. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 4H), 6.93 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.89 (d, *J* = 11.1 Hz,

25

2H), 1.54 (dd, $J = 13.8, 10.0$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: 540 $[M+H]^+$.

实施例 83: N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

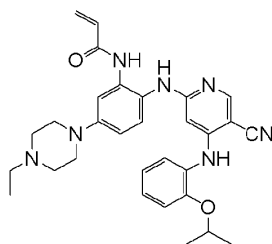


5

同实施例 82 操作, 由(2-氨基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯代替步骤实施例 82 步骤 3) 的(2-氨基-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯进行反应得到目标产物; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.05 (m, 4H), 6.93 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.35 (br, 4H), 2.65 (td, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 2H), 2.55–2.50 (m, 1H), 2.41 – 2.21 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.47 (dd, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). MS: 595 $[M+H]^+$.

10

实施例 84: N-(2-((5-氰基-4-((2-异丙氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺



15

同实施例 82 操作, 由(2-氨基-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯代替步骤实施例 82 步骤 3) 的(2-氨基-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯进行反应得到目标产物; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 8.22–8.14 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.31 – 7.05 (m, 5H), 6.93 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.56 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.50 (br, 4H), 2.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 526 $[M+H]^+$.

20

实验例 1.

小分子化合物抑制 FGFR4 激酶活性和 FGFR4 V550L 突变激酶活性的测试, 测试方法如下:

25

1) 化合物的稀释:

在 96 孔板 a 中, 将化合物用 DMSO 溶液按 3 倍比例稀释, 形成 11 个梯度, 第 12 个梯度为纯 DMSO

溶液（作为阳性对照）；取一块新的 96 孔板 b，将上述溶液用超纯水稀释 25 倍（DMSO 浓度为 4%）

2) 将化合物转盘到 384 孔板：

将上述 96 孔板 b 中用超纯水稀释过的化合物溶液转盘到 384 孔板相应的孔中。

3) 加 4×激酶溶液：用排枪取 2.5μl 上述 4×激酶溶液加入到 384 孔板相应的反应孔中，混匀室温预反应 5 分钟。

4) 加 2×底物/ATP 混合液：用排枪取 5μl 上述 2×底物/ATP 混合液到 384 孔板相应的反应孔中。

5) 阴性对照：在 384 孔板中设置阴性对照孔，每孔加入 2.5 μl 4×底物、2.5 μl 4×酶溶液、2.5 μl 1×Kinase Assay Buffer 和 2.5 μl 含 4% DMSO 的超纯水。

6) 离心混匀，避光室温反应 2 小时。

10 7) 终止酶促反应：

吸取 5 μl 上述 4×终止液到 384 孔板相应孔，离心混匀，室温反应 5 分钟。

8) 显色反应：

吸取 5μl 上述 4×检测液加入到 384 孔板相应孔，离心混匀，室温反应 1 小时。

9) 将 384 孔板放入读板仪，调取相应的程序检测信号。

15 10) IC₅₀ 分析：

孔读值=10000*EU665 值/ EU615 值

抑制率=(阳性对照孔读值- 实验孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)*100%

将药物浓度和相应抑制率输入 GraphPad Prism 5 处理可计算出相应的 IC₅₀。

20 **FGFR4 激酶活性抑制分子筛选实验条件：**

反应体系中 FGFR4 激酶终浓度 3.85nM, ATP 的终浓度为 100 μM, 底物 *ULight*TM-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide 的终浓度 100 nM, 酶促反应时间为 2 小时。

反应体系中化合物最高终浓度为 2.5 μM, 经 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度，最低终浓度为 0.042 nM。DMSO 终浓度为 1%。

25

FGFR4 V550L 激酶活性抑制分子筛选实验条件：

反应体系中 FGFR4 V550L 激酶终浓度 1 nM, ATP 的终浓度为 10 μM, 底物 *ULight*TM-labeled PolyGT 的终浓度 100 nM, 酶促反应时间为 2 小时。

反应体系中化合物最高终浓度为 2.5 μM, 经 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度，最低终浓度为 0.042 nM。

30 DMSO 终浓度为 1%。

表 4 列出了本专利中部分化合物对酪氨酸激酶 FGFR4 和对 V550L 突变的酪氨酸激酶 FGFR4 抑制活性的测定结果，其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 10 nM, B 表示 IC₅₀ 大于 10 nM 但小于或等于 50 nM, C 表示 IC₅₀ 大于 50 nM 但小于或等于 100 nM, D 表示 IC₅₀ 大于 100 nM, 且 D 小于或等于 1000 nM, NT 表示未有相关值。

表 4: 本发明化合物对 FGFR4 激酶和 V550L 突变的酪氨酸激酶 FGFR4 抑制活性测定结果

实施例 编号	FGFR4 IC ₅₀ nM	FGFR4 V550L IC ₅₀ nM	实施例 编号	FGFR4 IC ₅₀ nM	FGFR4 V550L IC ₅₀ nM
1	B	A	51	D	B
2	B	A	52	A	A
3	B	A	53	C	A
4	B	A	54	B	A
5	C	B	55	B	A
6	A	A	56	B	A
7	C	B	57	B	A
8	B	A	58	B	A
9	B	B	59	B	A
10	B	B	60	B	A
11	B	NT	61	B	A
12	B	B	62	B	B
13	B	B	63	A	B
14	C	B	64	B	B
15	C	B	65	B	A
16	B	A	66	A	B
17	B	B	67	B	A
18	B	B	68	A	A
19	D	B	69	A	A
20	B	B	70	C	A
21	B	B	71	A	C
22	D	D	72	A	B
23	C	A	73	A	A
24	B	B	74	A	A
25	C	B	75	A	A
26	D	D	76	B	B
27	A	A	77	A	A
28	A	A	78	A	A
29	B	B	79	B	C
30	B	A	80	A	A
31	A	B	81	A	A
32	NT	B	82	B	NT
33	A	B	83	B	NT
34	C	B	84	B	NT
35	B	B			
36	B	B			
37	A	A			
38	C	C			
39	A	A			
40	B	B			
41	B	A			
42	A	A			
43	B	B			
44	B	B			
45	B	B			
46	B	B			
47	B	B			
48	B	B			

49	A	A
50	B	A

实验例 2.

化合物抑制细胞增殖的测试，具体方法如下：

1. 取培养至对数生长期的细胞，吹打均匀，转移至 15 mL 离心管中，按照 1000 rpm 的条件室温离心 4 分钟；
2. 弃去上清液，加入 5 mL 完全培养液，吹打均匀，取 10 μ L 细胞悬浮液和 10 μ L 0.4%胎盼蓝混匀，在细胞计数仪下进行计数并确保活细胞比例在 90%以上；
3. 按照表 5 所示条件每孔接种 80 μ L 的细胞混悬液到 96 孔板中，96 孔板外周 36 孔不加细胞仅加无菌水，仅里面 60 孔用于细胞实验和对照；
4. 5 $\times$ 化合物稀释：将化合物以 4 倍比例进行浓度梯度稀释，共 9 个浓度，用完全培养基完成 80 倍整体稀释，该浓度为最终药物浓度的 5 倍，DMSO 浓度为 1.25%；
5. 在 96 孔板中实验孔每孔加入 20 μ L 对应的不同浓度梯度的化合物，阳性和阴性对照孔加入 20 μ L 完全培养液摇匀，每孔中 DMSO 的终浓度为 0.25%；
6. 培养 72 h 后每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂，37 $^{\circ}$ C 培养 1-2 h；于 450 nm 处读其 OD 值；
7. 细胞存活率(%)=[(As-Ab)/(Ac-Ab)]*100%
As: 实验孔(含有细胞的培养基、CCK-8、化合物)
Ac: 对照孔(含有细胞的培养基、CCK-8)
Ab: 空白孔(不含细胞和化合物的培养基、CCK-8)
8. 将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行 IC₅₀ 计算。

表 5. 细胞基本信息和接种条件

细胞名称	来源	培养基	接种密度
Ba/F3 ETV6-FGFR4	康源博创生物科技（北京）有限公司	RPMI 1640+10% FBS	10000/well
Ba/F3 ETV6-FGFR4-V550L	康源博创生物科技（北京）有限公司	RPMI 1640+10% FBS	10000/well

表 6 列出了本申请中部分化合物对 Ba/F3 ETV6-FGFR4 细胞和 Ba/F3 ETV6-FGFR4-V550L 细胞增殖抑制活性的测定结果，其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 10 nM，B 表示 IC₅₀ 大于 10 nM 但小于或等于 50 nM，C 表示 IC₅₀ 大于 50 nM 但小于或等于 100 nM，D 表示 IC₅₀ 大于 100 nM，且 D 小于或等于 1000 nM，NT 表示未有相关值。

表 6: 本发明化合物对 Ba/F3 ETV6-FGFR4 细胞和 Ba/F3 ETV6-FGFR4-V550L 细胞增殖抑制活性测定结果

实施	Ba/F3 ETV6-FGFR4	Ba/F3 ETV6-FGFR4-V550L	实施	Ba/F3 ETV6-FGFR4	Ba/F3 ETV6-FGFR4-V550L
----	------------------	------------------------	----	------------------	------------------------

例 编号	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	例 编号	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
1	A	A	51	A	A
2	A	A	52	D	D
3	A	A	53	A	A
4	A	A	54	A	A
5	A	A	55	A	A
6	A	A	56	A	A
7	A	B	57	A	A
8	A	A	58	A	A
9	NT	NT	59	A	A
10	A	B	60	A	A
11	B	B	61	A	A
12	NT	NT	62	A	A
13	A	B	63	A	A
14	A	A	64	A	A
15	A	A	65	A	A
16	A	A	66	A	A
17	A	A	67	A	A
18	A	A	68	A	A
19	A	A	69	A	A
20	A	A	70	A	A
21	A	B	71	A	B
22	D	D	72	A	A
23	A	A	73	A	A
24	B	A	74	A	B
25	B	B	75	A	A
26	D	D	76	A	A
27	A	A	77	A	A
28	D	C	78	A	A
29	A	A	79	B	B
30	A	A	80	A	A
31	A	A	81	A	A
32	A	B	82	NT	NT
33	A	A	83	NT	NT
34	B	B	84	NT	NT
35	B	B			
36	B	B			
37	A	A			
38	B	B			
39	A	A			
40	A	A			
41	D	D			
42	A	A			
43	A	A			
44	A	A			
45	A	A			
46	A	A			
47	A	A			
48	A	A			
49	A	A			
50	A	A			

- 本发明所提供的生物学数据表明，本发明的化合物有利于治疗或预防由于 FGFR4 激酶异常而引起的疾病，包括 FGFR4 基因突变（V550L，V550M 等）引起的疾病，包括原发性和转移性癌症，包括实体瘤。此类癌症包括但不限于：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。本发明的化合物也包括治疗耐一种或多种其它治疗方法的癌症。本发明的化合物还可用于与 FGFR4 激酶有关的除了癌症以外的其他疾病，包括但不限于眼底疾病，银屑病、风湿性关节炎、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化。本发明的化合物可以作为单一疗法或联合疗法，可以与多个本发明的化合物联合用药或与本发明以外的其他药物联合用药。
- 以上所述是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明所述原则的前提下，本发明的实施方式还可以作出若干改进和修饰，这些改进和修饰也应视为本发明的保护范围。