(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112521368 B
(45)授权公告日 2023.12.05

(21)申请号 202011353094.2
(22)申请日 2018.12.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112521368 A
(43)申请公布日 2021.03.19
(30)优先权数据
62/607,399 2017.12.19 US
(62)分案原申请数据
201880080910.1 2018.12.18
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 施琰 郑泰华 王莹 史俊 陶式微 李峻 L·J·肯尼迪 R·F·卡伦巴赫三世 张浩 J·R·科尔特
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 104411692 A,2015.03.11
JP 2016135778 A,2016.07.28
WO 2012138648 A1,2012.10.11
WO 2014113485 A1,2014.07.24

审查员 耿佳琳

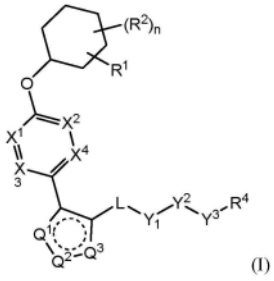
权利要求书9页 说明书194页

(54)发明名称

作为LPA拮抗剂的三唑N-连接的氨基甲酰基环己基酸

(57)摘要

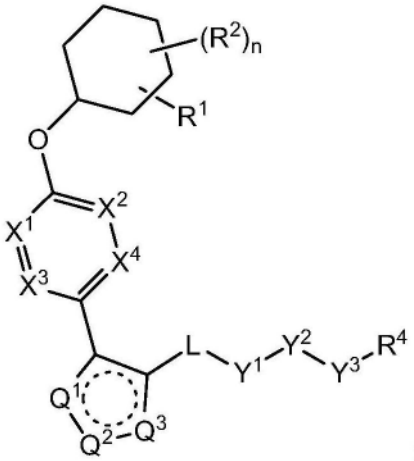
本发明涉及一种作为LPA拮抗剂的三唑N-连接的氨基甲酰基环己基酸。本发明提供式(I)化合物:式(I)或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物,其中所有变量如本文所定义。这些化合物为选择性LPA受体抑制剂。



(I)

CN 112521368 B

1.根据式(I)的化合物，



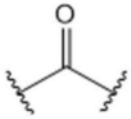
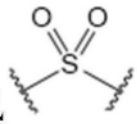
(I)，

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

X^1、X^2、X^3及X^4各自独立地为CR^6或N；其限制条件为X^1、X^2、X^3或X^4中不超过两者为N；

Q^1、Q^2及Q^3之一为NR^5，且另外两者为N；且虚线圆表示形成芳族环的键；

Y^1为NR^3；

Y^2为  或  ；

Y^3为O或NR^{4a}；

L为共价键或C_{1-4}亚烷基；

R^1为$(-CH_2)_aR^9$；

a为0；

R^2各自独立地为卤素；

n为0或1；

R^3为氢；

R^{4a}为氢或C_{1-6}烷基；

R^4为C_{1-10}烷基、C_{3-8}环烷基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-8}环烷基)或-(C_{1-6}亚烷基)-(6元至10元芳基)；

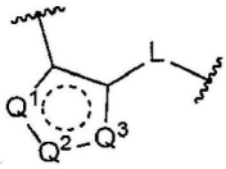
R^5为C_{1-6}烷基；

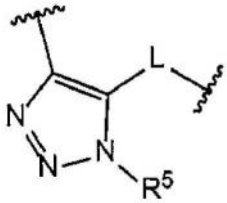
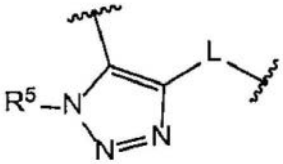
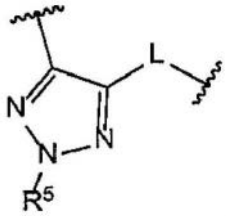
R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；

R^9为$-C(O)OR^{10}$；和

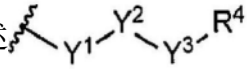
R^{10}为氢。

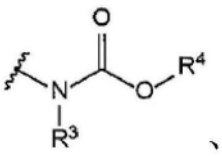
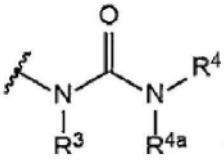
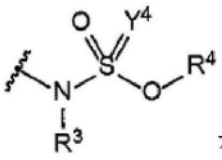
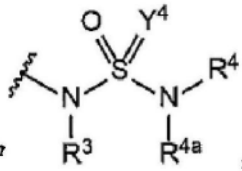
2.根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

所述  部分为

 、  或  。

3.根据权利要求1或2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

所述  部分选自

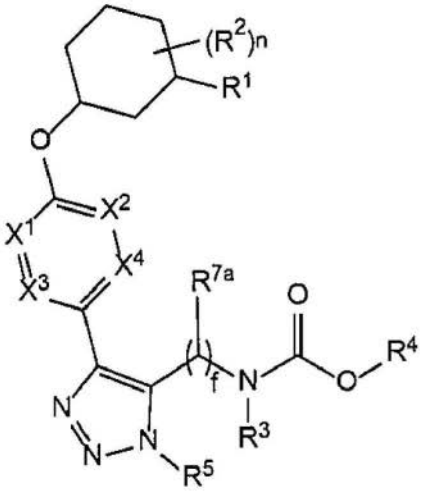
 、  、  和  ， 及Y^4为O。

4.根据权利要求1或2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R^5为C_{1-4}烷基。

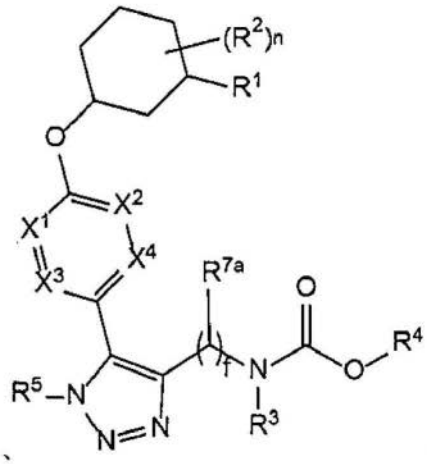
5.根据权利要求1或2所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

R^4为C_{1-10}烷基、C_{3-6}环烷基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基)或-(C_{1-4}亚烷基)-苯基。

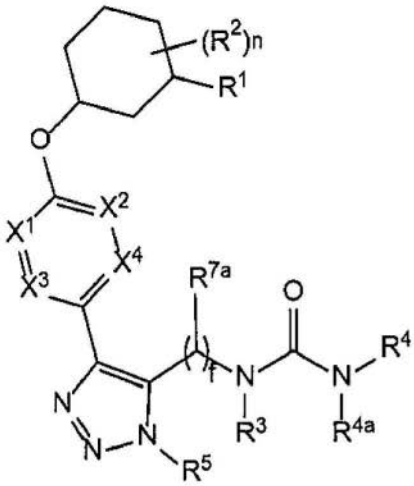
6.根据权利要求1或2所述的化合物，其由式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)表示：



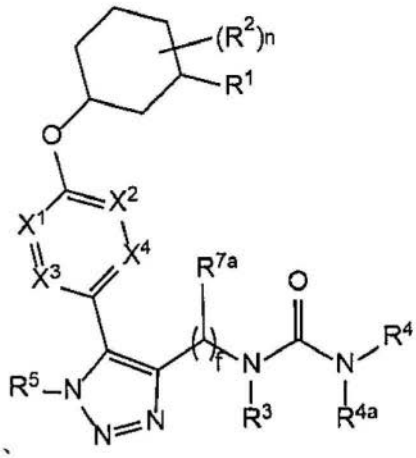
(IIa)、



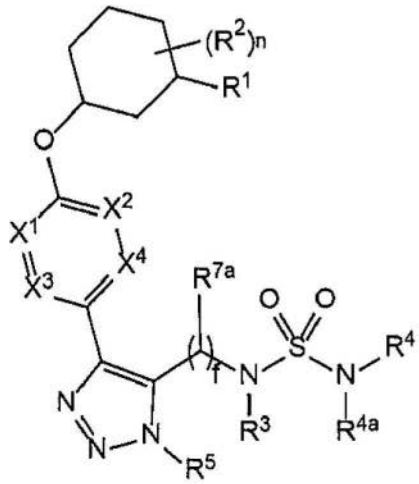
(IIb)、



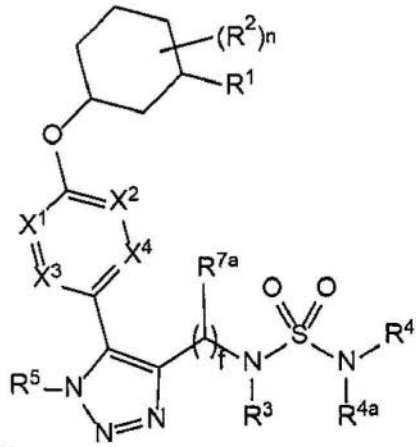
(IIc)、



(IId)、



(IIe)、



(IIf)，

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^{7a}为氢；

f为整数0、1或2；

R^3为氢；

R^{4a}为氢或C_{1-4}烷基；

R^4为C_{1-10}烷基、C_{3-8}环烷基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-8}环烷基)或-(C_{1-6}亚烷基)-(6元至10元芳

基)；

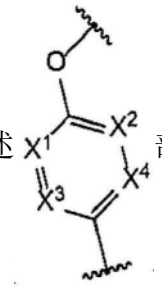
n为0或1；及

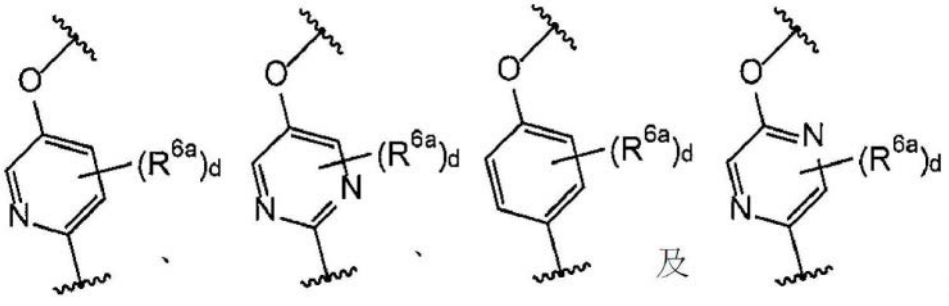
R^1、R^2、R^5、X^1、X^2、X^3和X^4与权利要求1中所定义相同。

7.根据权利要求6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中X^1为CR^6，其中R^6为氢、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基。

8.根据权利要求6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中X^3为N。

9.根据权利要求6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

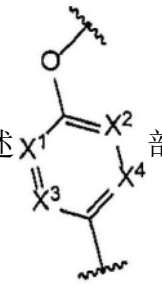
所述  部分选自

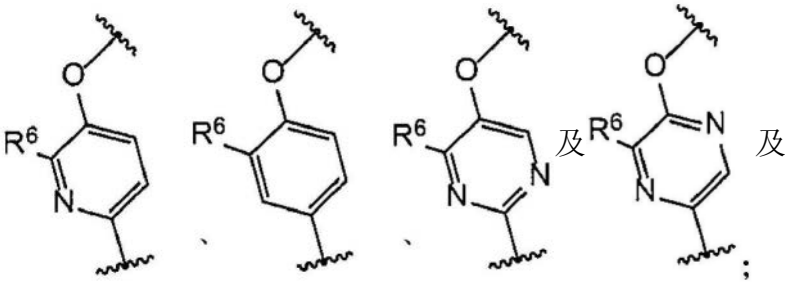


R^{6a}各自独立地为C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基；及

d为1。

10.根据权利要求9所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

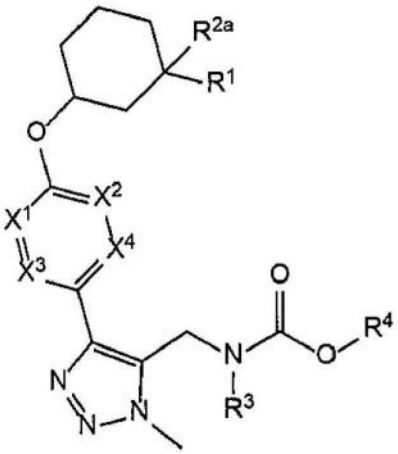
所述  部分选自



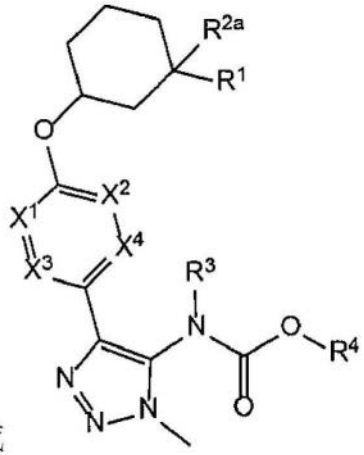
R^6各自独立地为C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基。

11.根据权利要求6所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中f为0或1。

12.根据权利要求1或2所述的化合物，其由式(IIIa)或(IIIb)表示：



(IIIa) 或



(IIIb)，

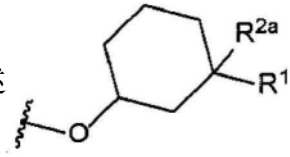
或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^{2a}为氢；

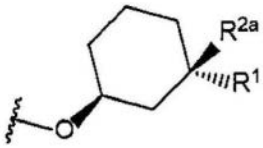
R^3为氢；及

R^1、R^4、X^1、X^2、X^3及X^4与权利要求1中所定义相同。

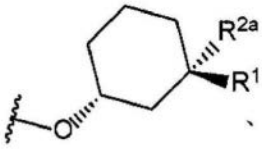
13.根据权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中所述



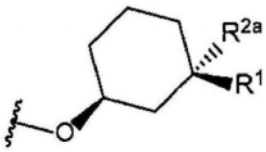
部分选自



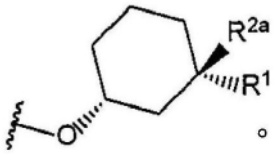
、



、



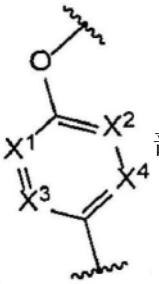
及



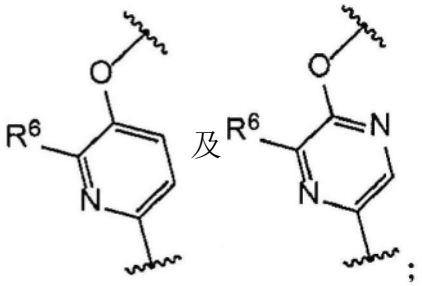
。

14.根据权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

所述



部分选自



R^6各自独立地为氢、CH_3、CH_2CH_3或CH_2OCH_3。

15.根据权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

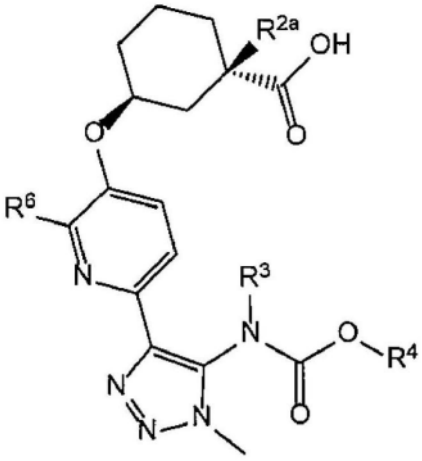
R^4为C_{3-10}烷基、C_{3-6}环烷基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基)或苄基。

16.根据权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中

R^4为C_{3-10}烷基、环丁基、环戊基、-$(CHR^{8a})_{1-2}$-环丙基、-$(CHR^{8a})_{1-2}$-环丁基或-$(CHR^{8a})_{1-2}$-苯基；

R^{8a}各自独立地为氢。

17.根据权利要求12所述的化合物，其由式(IV)表示：



(IV)，

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^{2a}为氢；

R^3为氢；

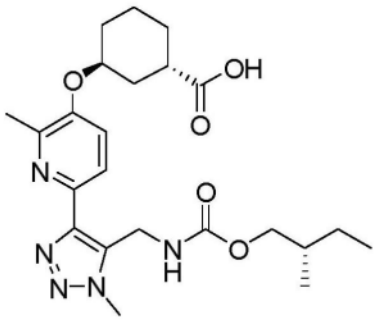
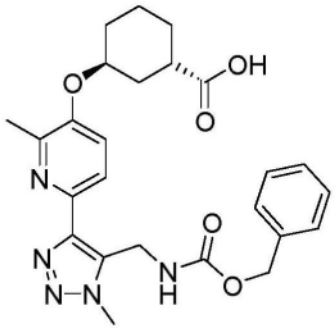
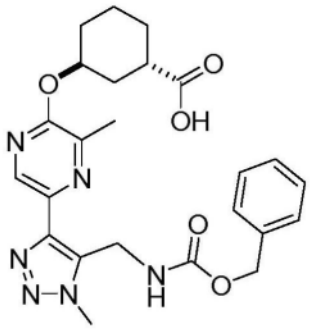
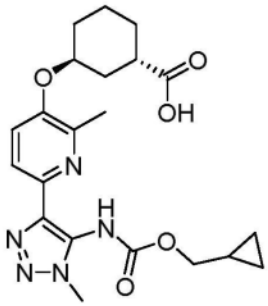
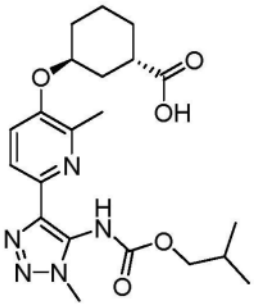
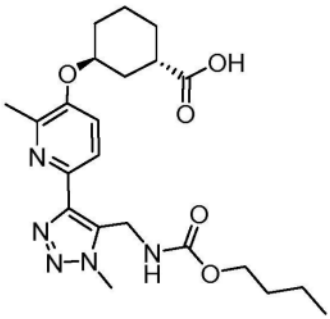
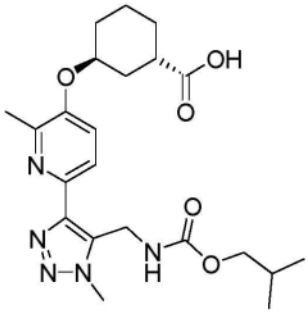
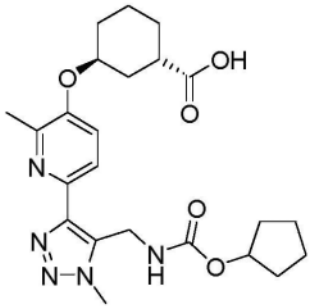
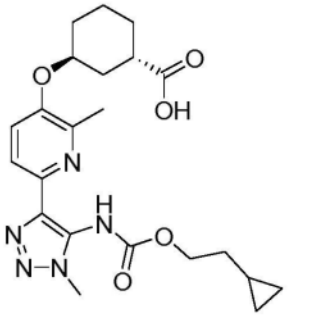
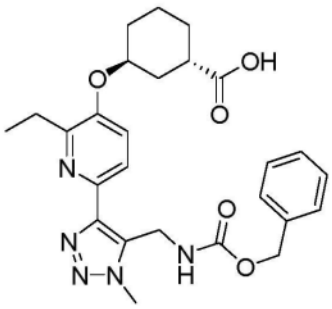
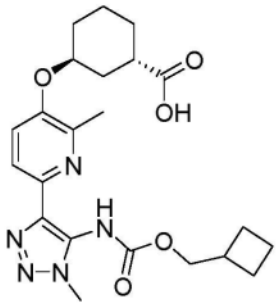
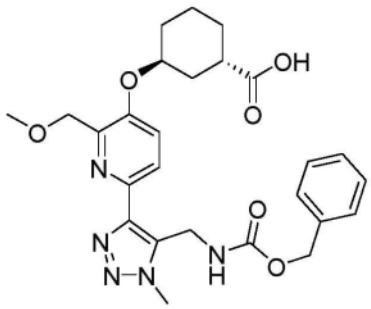
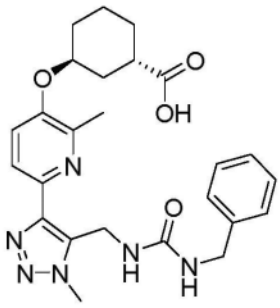
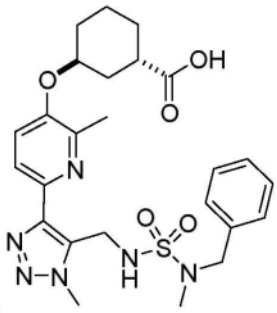
R^4为C_{3-10}烷基、C_{3-6}环烷基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基)或-(C_{1-4}亚烷基)-(6元至10元芳基)；

R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基。

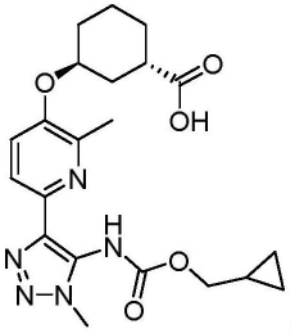
18.根据权利要求17所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^6为甲基或乙基。

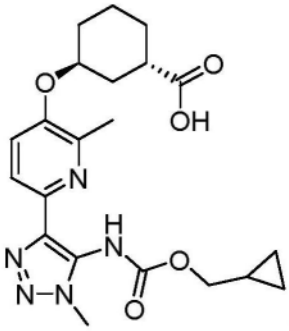
19.一种化合物，所述化合物选自以下的任一个：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

，

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

20.一种化合物,所述化合物具有如下结构  或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

21.一种化合物,所述化合物具有如下结构



22.一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐;及药学上可接受的载剂或稀释剂。

23.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗与溶血磷脂酸受体1(LPA1)的调节异常相关的疾病、病症或病况的药物中的用途,其中所述疾病、病症或病况选自:

(A)病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎症;或

(B)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性肾病、糖尿病性肾病及全身性硬化症。

24.根据权利要求23所述的用途,其中所述病理性纤维化是特发性肺纤维化。

25.根据权利要求23所述的用途,其中所述炎症是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

26.根据权利要求23所述的用途,其中所述病理性纤维化为肺部、肝脏、肾脏、心脏、皮肤、眼或胰脏纤维化。

27.根据权利要求23所述的用途,其中所述癌症为血液、骨骼、乳腺、中枢神经系统、结肠、食道、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾脏、喉、肝脏、肺、肌肉组织、颈部、口或鼻黏膜、胰脏、皮肤、脾脏、小肠、大肠、胃或甲状腺的癌症。

28.根据权利要求23所述的用途,其中所述癌症为膀胱、脑部、子宫颈、子宫内膜、卵巢、前列腺或睾丸的癌症。

29.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗有此需要的哺乳动物的纤维化的药物中的用途。

30.根据权利要求29所述的用途,其中所述纤维化为特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾病、糖尿病性肾病及全身性硬化症。

31.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗有此需要的哺乳动物的以下疾病的药物中的用途:肺纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肾纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、肝纤维化、皮肤纤维化、肠道纤维化、乳腺癌、胰脏癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠道癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、癌症疼痛、肿瘤转移、移植器官排斥、硬皮病、眼纤维化、年龄相关黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病变、胶原蛋白血管疾病、动脉粥样硬化、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon),或神经痛。

32.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗有此需要的哺乳动物的特发性肺纤维化或非酒精性脂肪性肝炎的药物中的用途。

作为LPA拮抗剂的三唑N-连接的氨基甲酰基环己基酸

[0001] 本发明申请是基于申请日为2018年12月18日、申请号为201880080910.1(国际申请号为PCT/US2018/066117)、名称为“作为LPA拮抗剂的三唑N-连接的氨基甲酰基环己基酸”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2017年12月19日提交的美国临时申请62/607,399的优先权;其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及新颖的经取代的三唑化合物、含有其的组合物,及使用其的方法,例如使用其治疗与一种或多种溶血磷脂酸(LPA)受体有关的病症的方法。

背景技术

[0005] 溶血磷脂为膜源生物活性脂质介体,其中在医学上最重要的之一为溶血磷脂酸(LPA)。LPA并非单一分子实体,而是一组具有不同长度及饱和度的脂肪酸的内源结构变异体(Fujiwara等人,J Biol.Chem.,2005,280,35038-35050)。LPA的结构主链衍生自基于甘油的磷脂,诸如磷脂酰胆碱(PC)或磷脂酸(PA)。

[0006] LPA为通过结合至同类7-跨膜域G蛋白偶联(GPCR)受体来调控各种细胞信号传导路径的生物活性脂质(信号传导脂质)(Chun,J.,Hla,T.,Spiegel,S.,Moolenaar,W.编者,Lysophospholipid Receptors:Signaling and Biochemistry,2013,Wiley;ISBN:978-0-470-56905-4及Zhao,Y.等人,Biochim.Biophys.Acta(BBA)-Mol.Cell Biol.Of Lipids,2013,1831,86-92)。当前已知的LPA受体命名为LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5及LPA_6(Choi,J.W.,Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.,2010,50,157-186;Kihara,Y.等人,Br.J.Pharmacol.,2014,171,3575-3594)。

[0007] LPA长期以来已知为真核细胞与原核细胞中的磷脂生物合成前体,但LPA最近仅作为信号传导分子出现,此类信号传导分子由活化细胞、尤其血小板快速产生且释放,以通过作用于特定细胞表面受体来影响靶细胞(参见例如Moolenaar等人,BioEssays,2004,26,870-881,及van Leewen等人,Biochem.Soc.Trans.,2003,31,1209-1212)。除在内质网中合成且加工成更复杂磷脂之外,可以在细胞活化之后,通过预存在的磷脂水解来产生LPA;例如,sn-2位置通常由于去酰化作用而缺失脂肪酸残基,仅留下sn-1羟基酯化为脂肪酸。另外,产生LPA时的关键酶,自分泌运动因子(autotaxin)(lysoPLD/NPP2),可为致癌基因的产物,因为许多肿瘤类型上调自分泌运动因子(Brindley,D.,J.Cell Biochem.2004,92,900-12)。人类血浆及血清以及人类支气管肺泡灌洗液(BALF)中的LPA浓度已有报导,包括使用灵敏及特定的LC/MS及LC/MS/MS程序进行测定(Baker等人,Anal.Biochem.,2001,292,287-295;Onorato等人,J.Lipid Res.,2014,55,1784-1796)。

[0008] LPA影响多种多样的生物学反应,范围为诱导细胞增殖、刺激细胞迁移及神经突收缩、间隙接点闭合,及甚至黏菌趋化性(Goetzl等人,Scientific World J.,2002,2,324-

338;Chun,J.,Hla,T.,Spiegel,S.,Moolenaar,W.,Editors,Lysophospholipid Receptors:Signaling and Biochemistry,2013,Wiley;ISBN:978-0-470-56905-4)。随着越来越多的细胞系统中的LPA反应得到测试,关于LPA生物学的知识体不断地增长。举例而言,现已知除刺激细胞生长及增殖之外,LPA也促进细胞张力及细胞表面纤维结合蛋白结合,在伤口修复及再生中,此为重要事件(Moolenaar等人,BioEssays,2004,26,870-881)。最近,抗细胞凋亡活性也已归因于LPA,且最近已报导PPARγ为LPA的受体/标靶(Simon等人,J.Biol.Chem.,2005,280,14656-14662)。

[0009] 纤维化为不可控的组织愈合过程的结果,其引起细胞外基质(ECM)的过量积聚及再吸收不足,最终导致末梢器官衰竭(Rockey,D.C.等人,New Engl.J.Med.,2015,372,1138-1149)。已报导LPA_1受体在特发性肺纤维化(IPF)患者中过度表达。LPA_1受体基因剔除小鼠免于发生博来霉素诱导的肺纤维化(Tager等人,Nature Med.,2008,14,45-54)。LPA_1拮抗剂BMS-986020在IPF患者的26周临床试验中显示使FVC(用力肺活量)衰减速率显著降低(Palmer等人,Chest,2018,154,1061-1069)。LPA路径抑制剂(例如LPA_1拮抗剂)在大鼠模型中显示为治疗肝细胞癌的化学预防抗纤维化剂(Nakagawa等人,Cancer Cell,2016,30,879-890)。

[0010] 因此,拮抗LPA_1受体可适用于治疗纤维化,诸如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、动脉纤维化及全身性硬化症,且从而治疗由纤维化引起的疾病(肺纤维化-特发性肺纤维化[IPF]、肝纤维化-非酒精性脂肪变性肝炎[NASH]、肾纤维化-糖尿病肾病变、全身性硬化症-硬皮病等)。

发明内容

[0011] 本发明提供新颖的经取代的三唑化合物,包括其立体异构体、互变异构体及药学上可接受的盐或溶剂合物,其适用作针对一种或多种溶血磷脂酸(LPA)受体、尤其LPA_1受体的拮抗剂。

[0012] 本发明还提供用于制造本发明化合物的方法及中间体。

[0013] 本发明还提供药物组合物,其包含药学上可接受的载剂及本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0014] 本发明化合物可以用于治疗其中LPA起作用的病况。

[0015] 本发明化合物可以用于疗法中。

[0016] 本发明化合物可以用于制备用于治疗其中抑制LPA的生理学活性适用的病况(诸如LPA受体参与其中的疾病,其涉及该疾病的病源学或病理学,或以其它方式与该疾病的至少一种症状有关)的药剂。

[0017] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗器官(肝脏、肾脏、肺、心脏及其类似物以及皮肤)纤维化、肝病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、门静脉高血压、再生衰竭、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、肝功能低下、肝血流病症及其类似病症)、细胞增殖疾病[癌症(实体肿瘤、实体肿瘤转移、血管纤维瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)及其类似疾病)及癌细胞的侵入性转移,及其类似疾病]、炎症(银屑病、肾病变、肺炎及其类似疾病)、胃肠道疾病(大肠急躁症(IBS)、炎性肠病(IBD)、异常胰脏分泌,及其类似疾病)、肾病、泌尿道相关疾病(良性前列腺增生或

与神经病变膀胱疾病有关的症状、脊髓肿瘤、椎间盘突出、椎管狭窄症、来源于多尿症的症状、下泌尿道疾病(下泌尿道阻塞,及其类似疾病)、下泌尿道的炎症、尿痛、尿频及其类似疾病)、胰脏疾病、异常血管生成相关疾病(动脉阻塞及其类似疾病)、硬皮病、脑相关疾病(脑梗塞、大脑出血及其类似疾病)、神经痛、周边神经病变及其类似疾病、眼部疾病(年龄相关黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、瘢痕类天疱疮、青光眼过滤手术结疤,及其类似疾病)的方法。

[0018] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗疾病、病症或病况的方法,其中LPA活化至少一种LPA受体导致该疾病、病症或病况的症候或进展。这些疾病、病症或病况可以来源于基因、医源性、免疫、感染性、代谢、肿瘤、毒性、手术和/或创伤病因中的一种或多种。

[0019] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化及全身性硬化症的方法,包括向需要此类治疗的患者给药如上文所述的本发明化合物。

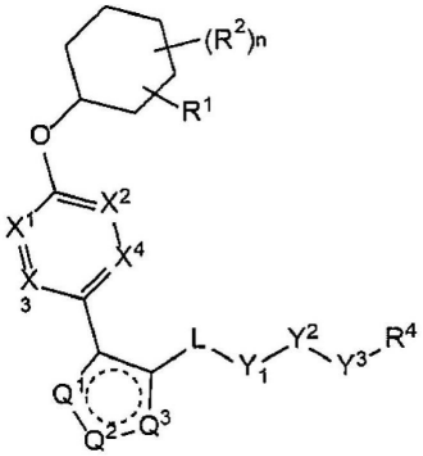
[0020] 在一个方面中,本发明提供本文所述的方法、化合物、药物组合物及药剂,其包含LPA受体拮抗剂,特别是,LPA_1拮抗剂。

[0021] 本发明化合物可以单独使用,与本发明的其它化合物组合或与一种或多种(优选一至两种)其它药剂组合使用。

[0022] 本发明的这些及其它特征将随着继续公开而以扩展形式阐述。

[0023] 本发明还包括如下项:

[0024] 1.根据式(I)的化合物,

[0025] 

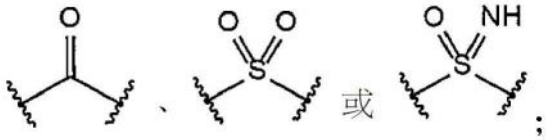
(I),

[0026] 或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0027] X^1、X^2、X^3及X^4各自独立地为CR^6或N;其限制条件为X^1、X^2、X^3或X^4中不超过两者为N;

[0028] Q^1、Q^2及Q^3之一为NR^5,且另外两者为N;且虚线圆表示任选的形成芳族环的键;

[0029] Y^1为O或NR^3;

[0030] Y^2为  ;

[0031] Y^3为O或NR^{4a};其限制条件为(1)Y^1与Y^3不均为O,及(2)当Y^2为C(O)时,Y^1不为O;

[0032] L为共价键或被0至4个R^7取代的C_{1-4}亚烷基;

[0033] R^1为$(-CH_2)_aR^9$;

[0034] a为整数0或1；

[0035] R^2各自独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基或卤烷氧基；

[0036] n为整数0、1或2；

[0037] R^3及R^{4a}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；

[0038] R^4为C_{1-10}烷基、C_{1-10}氘代烷基、C_{1-10}卤烷基、C_{1-10}烯基、C_{3-8}环烷基、6元至10元芳基、3元至8元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-8}环烷基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(6元至10元芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3元至8元杂环基)，或-(C_{1-6}亚烷基)-(5元至6元杂芳基)；其中各个所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基本身或作为其它部分的一部分独立地被0至3个R^8取代；或替代地，R^3及R^4与它们所连接的原子一起形成被0至3个R^8取代的4元至9元杂环部分；

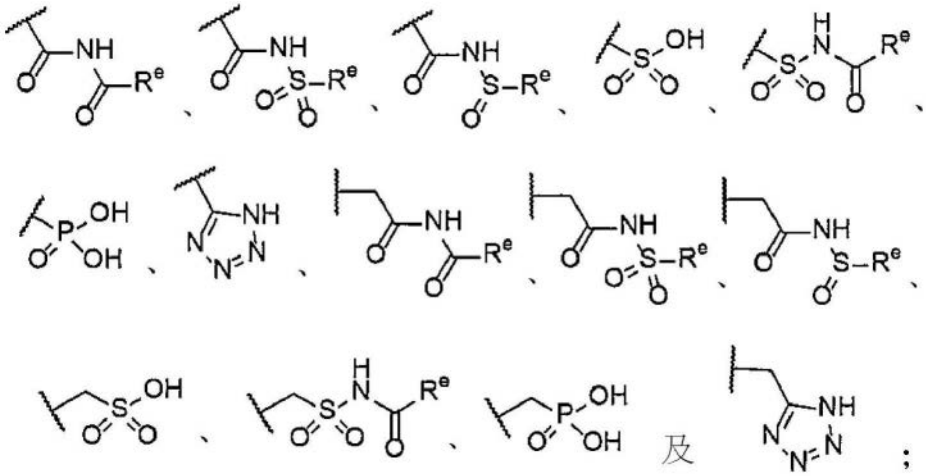
[0039] R^5为氢、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；

[0040] R^6为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；

[0041] R^7为卤素、氧代、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基，或卤烷氧基；

[0042] R^8各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基、卤烷氧基、-CHO、苯基，或5元至6元杂芳基；或替代地，两个R^8与它们所连接的原子一起形成各自独立地被0至3个R^{12}取代的3元至6元碳环或3元至6元杂环；

[0043] R^9选自-CN、-C(O)OR^{10}、-C(O)N$R^{11a}R^{11b}$、

[0044] 

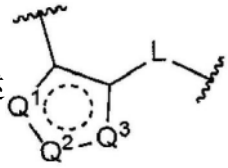
[0045] R^e为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基或卤烷氧基烷基；

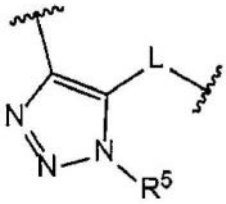
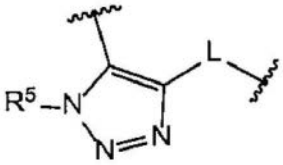
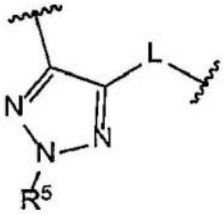
[0046] R^{10}为氢或C_{1-10}烷基；

[0047] R^{11a}及R^{11b}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；及

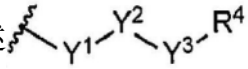
[0048] R^{12}为卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基、卤烷氧基、苯基，或5元至6元杂芳基。

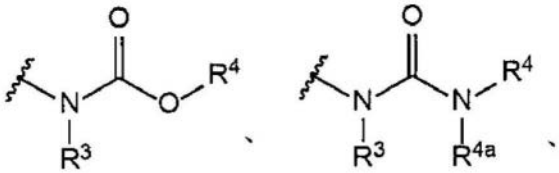
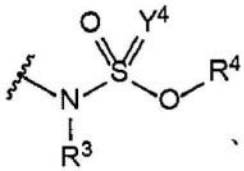
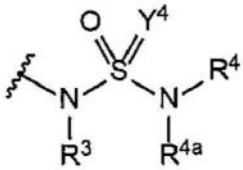
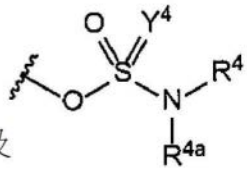
[0049] 根据项1所述的化合物，其中

[0050] 所述  部分为

[0051]  、  或  。

[0052] 根据项1或2的化合物，其中

[0053] 所述  部分选自

[0054]  、 、 及  、  及  ，

[0055] Y^4为O或NH。

[0056] 4.根据项1至3中任一项所述的化合物，其中n为0或1。

[0057] 5.根据项1至4中任一项所述的化合物，其中R^5为C_{1-4}烷基。

[0058] 6.根据项1至5中任一项所述的化合物，其中R^1为CO_2H。

[0059] 7.根据项1至6中任一项所述的化合物，其中

[0060] R^3及R^4与它们所连接的N及O一起形成被1个R^8取代的5元至7元杂环部分；及

[0061] R^8为苄基或苯基。

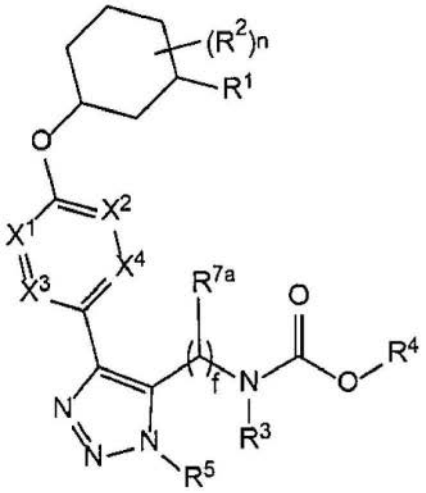
[0062] 8.根据项1至7中任一项所述的化合物，其中

[0063] R^4为C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤烷基、C_{3-6}环烷基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基)、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{1-6}烷氧基)，或-(C_{1-4}亚烷基)-苯基；其中各个所述烷基、亚烷基、环烷基及苯基本身或作为另一基团的一部分独立地被0至3个R^8取代；及

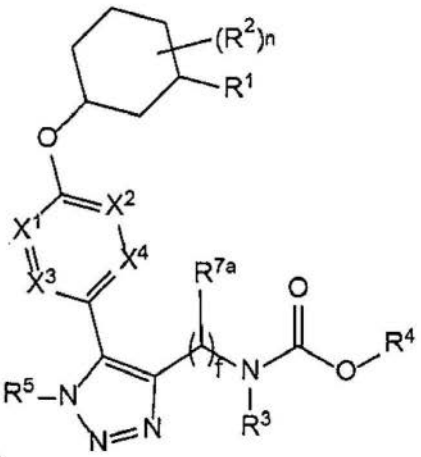
[0064] R^8各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基，或卤烷氧基；或替代地，两个R^8与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环。

[0065] 9.根据项1至8中任一项所述的化合物，其由式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)表示：

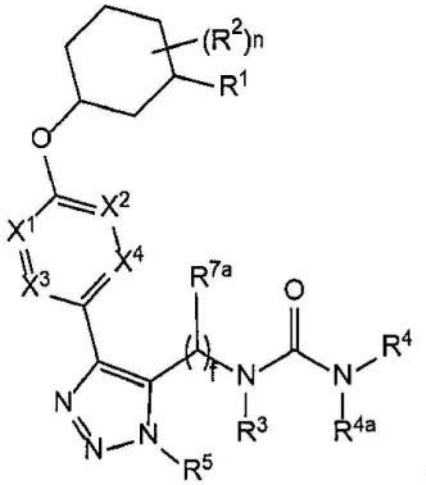
[0066]



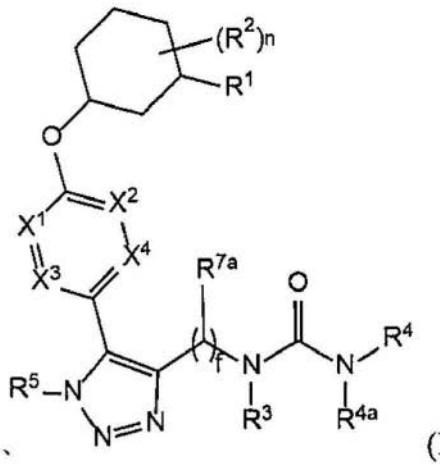
(IIa)、



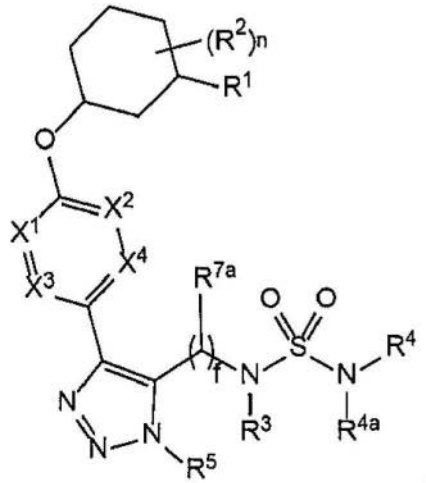
(IIb)、



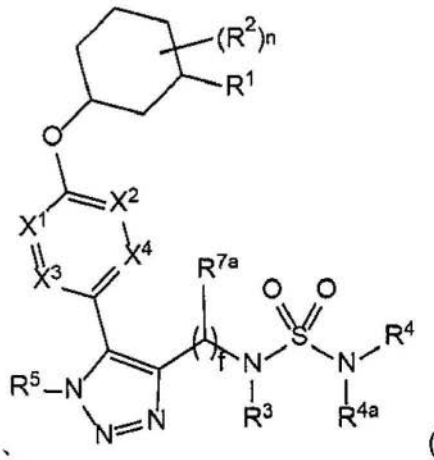
(IIc)、



(IId)、



(IIe)、



(IIf)，

[0067] 或其立体异构体、互变异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0068] 各个R^{7a}独立地为氢、卤素、氧代、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；

[0069] f为整数0、1或2；

[0070] R^3及R^{4a}各自独立地为氢或C_{1-4}烷基；

[0071] R^4为C_{1-10}烷基、C_{3-8}环烷基、6元至10元芳基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-8}环烷基)，或-(C_{1-6}亚烷基)-(6元至10元芳基)；其中各个所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基本身或作为其它部分的一部分独立地被0至3个R^8取代；或替代地，R^3及R^4与它们所连接的N及O一起形成被0至3个R^8取代的4元至6元杂环部分；

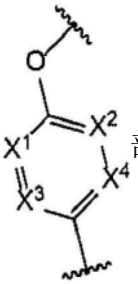
[0072] n为0或1；及

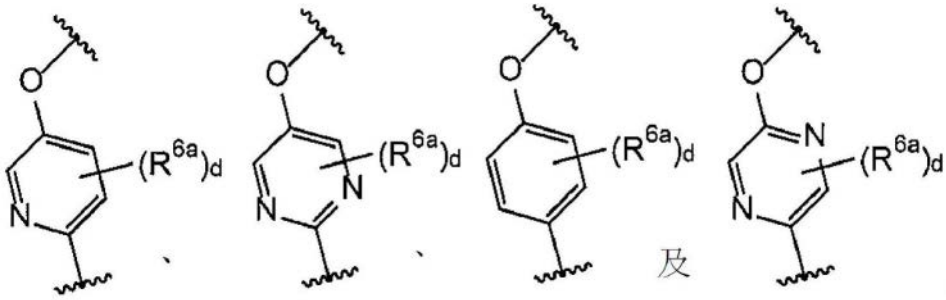
[0073] R^1、R^2、R^5、R^{5a}、R^8；X^1、X^2、X^3、X^4及Z与项1至7中任一项所定义相同。

[0074] 10.根据项9所述的化合物，其中X^1为CR^6，其中R^6为氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基，或C_{1-4}烷氧基烷基。

[0075] 11.根据项9或10所述的化合物，其中X^3为N。

[0076] 12.根据项9或10所述的化合物，其中

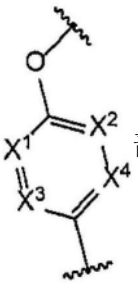
[0077] 所述  部分选自

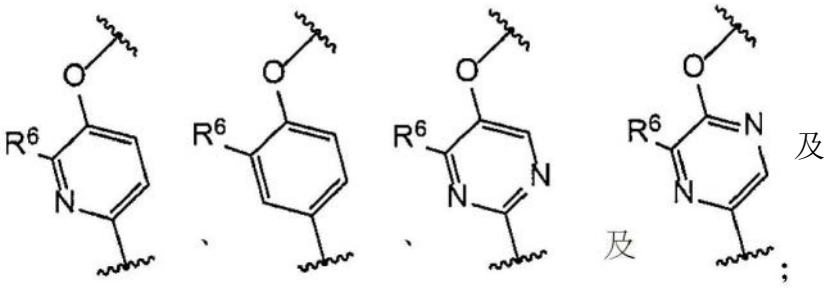
[0078] 

[0079] R^{6a}各自独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；及

[0080] d为整数0、1或2。

[0081] 13.根据项12所述的化合物，其中

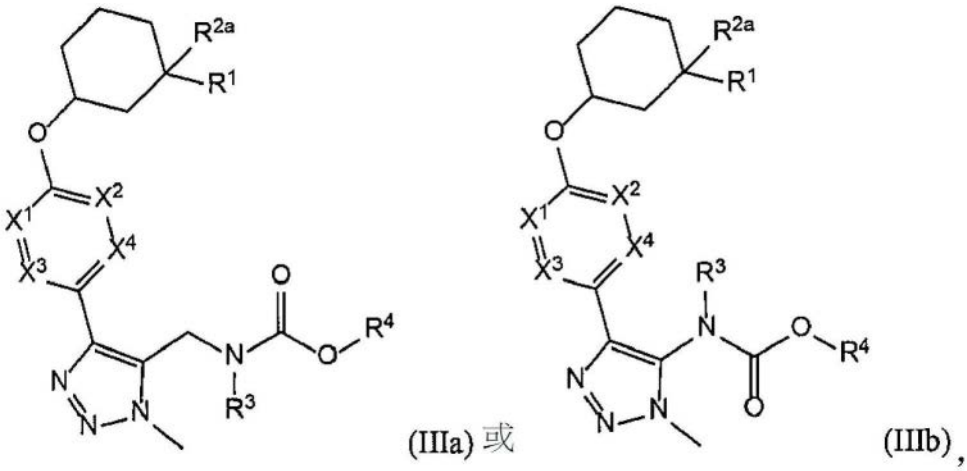
[0082] 所述  部分选自

[0083] 

[0084] R^6各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基。

[0085] 14.根据项9至13中任一项所述的化合物，其中f为0或1。

[0086] 15.根据项1至14中任一项所述的化合物，其由式(IIIa)或(IIIb)表示：

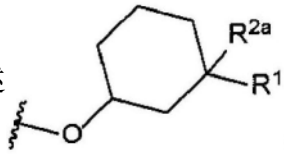
[0087] 

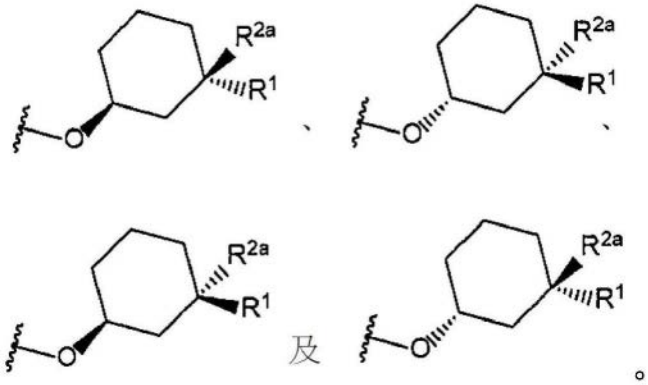
[0088] 或其立体异构体、互变异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0089] R^{2a}为氢、氯、氟或C_{1-4}烷基；

[0090] R^3为氢或C_{1-6}烷基；及

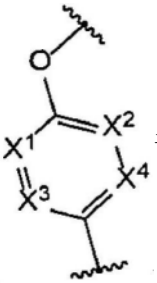
[0091] R^1、R^4、X^1、X^2、X^3及X^4与项1至14中任一项所定义相同。

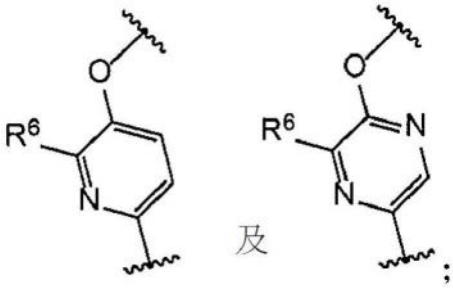
[0092] 16.根据项15所述的化合物，其中所述  部分选自

[0093] 

[0094] 17.根据项15或16所述的化合物，其中R^1为CO_2H。

[0095] 18.根据项15至17中任一项所述的化合物，其中

[0096] 所述  部分选自

[0097] 

[0098] R^6各自独立地为氢、CH_3、CH_2CH_3、CH_2OCH_3、CHF_2或CF_3。

[0099] 19.根据项15至18中任一项所述的化合物,其中

[0100] R^4为C_{3-10}烷基、C_{3-10}卤烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{1-3}烷氧基)、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基),或苄基;其中所述烷基、亚烷基、环烷基及苄基各自独立地被0至3个R^8取代;及

[0101] R^8各自独立地为卤素、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基;或替代地,两个R^8与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环。

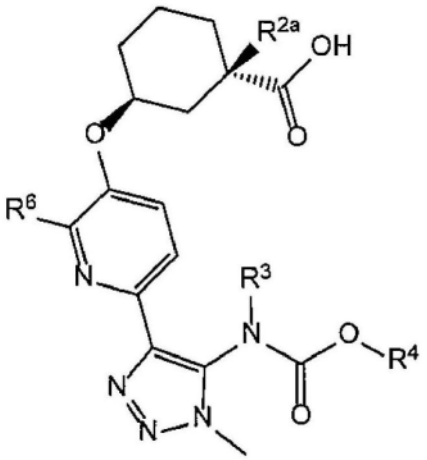
[0102] 20.根据项15至19中任一项所述的化合物,其中

[0103] R^4为C_{3-10}烷基、C_{3-10}卤烷基、环丁基、环戊基、-$(CH_2)_{1-2}$-(C_{1-3}烷氧基)、-$(CHR^{8a})_{1-2}$-环丙基、-$(CHR^{8a})_{1-2}$-环丁基,或-$(CHR^{8a})_{1-2}$-苯基;其中所述环丙基、环丁基、环戊基及苯基各自独立地被0至3个R^8取代;或替代地,两个R^8与它们所连接的原子一起形成环丙基;

[0104] R^{8a}各自独立地为氢或甲基;及

[0105] R^8各自独立地为卤素或C_{1-4}烷基。

[0106] 21.根据项15所述的化合物,其由式(VI)表示:

[0107] 

(IV),

[0108] 或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0109] R^{2a}为氢、氯、氟或C_{1-4}烷基；

[0110] R^3为氢或C_{1-6}烷基；

[0111] R^4为C_{1-10}烷基、-(C_{1-6}亚烷基)$_{0-1}$-苯基，或-(C_{1-6}亚烷基)$_{0-1}$-(C_{3-8}环烷基)；及

[0112] R^6为氢、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基。

[0113] 22.根据项21所述的化合物，其中：

[0114] R^4为C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-2}$-(C_{3-6}环烷基)、-($CHCH_3$)-(C_{3-6}环烷基)、-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，或-($CHCH_3$)-苯基，及

[0115] R^6为甲基或乙基。

[0116] 23.根据项1所述的化合物，其选自如本说明书中所述的任一实施例，或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0117] 24.一种药物组合物，其包含一种或多种根据项1至23中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物；及药学上可接受的载剂或稀释剂。

[0118] 25.根据项1至23中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物，其用于治疗中。

[0119] 26.根据项1至23中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或根据项24所述的药物组合物，其用于治疗与溶血磷脂酸受体1(LPA1)的调节异常相关的疾病、病症或病况。

[0120] 27.根据项26所用的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或组合物，其中所述疾病、病症或病况为病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎症。

[0121] 28.根据项26所用的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或组合物，其中所述病理性纤维化为肺部、肝脏、肾脏、心脏、皮肤、眼或胰脏纤维化。

[0122] 29.根据项26所用的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或组合物，其中所述疾病、病症或病况为特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性肾病、糖尿病性肾病及全身性硬化症。

[0123] 30.根据项27所用的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或组合物，其中所述癌症为膀胱、血液、骨骼、脑部、乳腺、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾脏、喉、肝脏、肺、肌肉组织、颈部、口或鼻黏膜、卵巢、胰脏、前列腺、皮肤、脾脏、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。

[0124] 31.根据项1至23中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或根据项24所述的药物组合物，其用于治疗有此需要的哺乳动物的纤维化。

[0125] 32.根据项31所用的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物或组合物，其中所述纤维化为特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、慢性肾病、糖尿病性肾病及全身性硬化症。

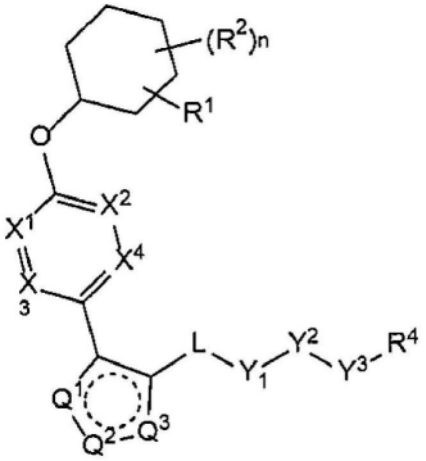
[0126] 33.根据项1至23中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可

接受的盐或溶剂合物或根据项24所述的药物组合物，其用于治疗有此需要的哺乳动物的以下疾病：肺纤维化（特发性肺纤维化）、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肾纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、肝纤维化（非酒精性脂肪变性肝炎）、皮肤纤维化、肠道纤维化、乳腺癌、胰脏癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠道癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、癌症疼痛、肿瘤转移、移植器官排斥、硬皮病、眼纤维化、年龄相关黄斑变性（AMD）、糖尿病性视网膜病变、胶原蛋白血管疾病、动脉粥样硬化、雷诺氏现象（Raynaud's phenomenon），或神经痛。

具体实施方式

[0127] I.本发明化合物

[0128] 在一个方面中，本发明尤其提供式（I）化合物：

[0129] 

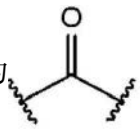
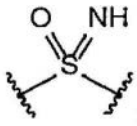
(I)，

[0130] 或其立体异构体、互变异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0131] X^1、X^2、X^3及X^4各自独立地为CR^6或N；其限制条件为X^1、X^2、X^3或X^4中不超过两者为N；

[0132] Q^1、Q^2及Q^3之一为NR^5，且另外两者为N；且虚线圆表示任选的形成芳族环的键；

[0133] Y^1为O或NR^3；

[0134] Y^2为  、  或  ；

[0135] Y^3为O或NR^{4a}；其限制条件为（1）Y^1与Y^3不均为O，及（2）当Y^2为C（O）时，Y^1不为O；

[0136] L为共价键或被0至4个R^7取代的C_{1-4}亚烷基；

[0137] R^1为$(-CH_2)_aR^9$；

[0138] a为整数0或1；

[0139] R^2各自独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基或卤烷氧基；

[0140] n为整数0、1或2；

[0141] R^3及R^{4a}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、C_{1-6}烷氧基，或卤烷氧基；

[0142] R^4为C_{1-10}烷基、C_{1-10}氘代烷基(完全或部分氘代)、C_{1-10}卤烷基、C_{1-10}烯基、C_{3-8}环烷基、6元至10元芳基、3元至8元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-8}环烷基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(6元至10元芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至8元杂环基),或-(C_{1-6}亚烷基)-(5元至6元杂芳基);其中各个所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基本身或作为其它部分的一部分独立地被0至3个R^8取代;或替代地,R^3及R^4与它们所连接的原子一起形成被0至3个R^8取代的4元至9元杂环部分;

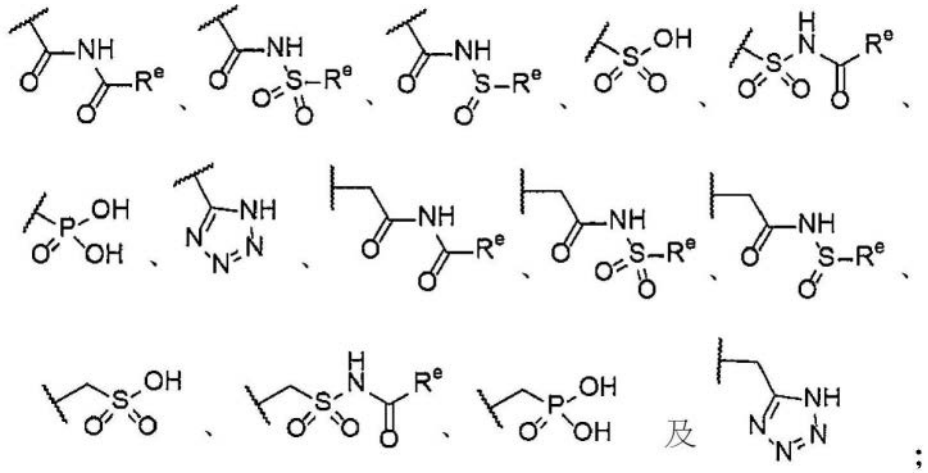
[0143] R^5为氢、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基;

[0144] R^6为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基;

[0145] R^7为卤素、氧代、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基,或卤烷氧基;

[0146] R^8各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基(完全或部分氘代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基、卤烷氧基、-CHO、苯基,或5元至6元杂芳基;或替代地,两个R^8与它们所连接的原子一起形成各自独立地被0至3个R^{12}取代的3元至6元碳环或3元至6元杂环;

[0147] R^9选自-CN、-C(O)OR^{10}、-C(O)$NR^{11a}R^{11b}$、

[0148] 

[0149] R^e为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基或卤烷氧基烷基;

[0150] R^{10}为氢或C_{1-10}烷基;

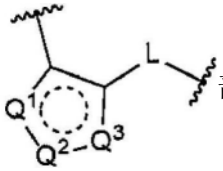
[0151] R^{11a}及R^{11b}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基;及

[0152] R^{12}为卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基、卤烷氧基、苯基,或5元至6元杂芳基。

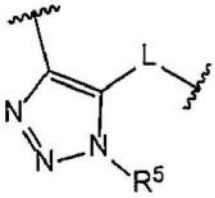
[0153] 在式(I)的一个实施方案中,R^8各自独立地为氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基(完全或部分氘代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基、卤烷氧基、苯基,或5元至6元杂芳基;或替代地,两个R^8与它们所连接的原子一起形成各自独立地被0至3个R^{12}取代的3元至6元碳环或3元至6元杂环。

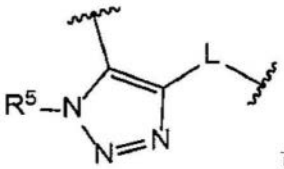
[0154] 在式(I)的一个实施方案中，X^1为CR^6，其中R^6为氢或C_{1-4}烷基，例如甲基。

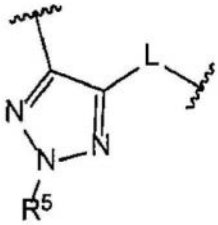
[0155] 在式(I)的任一个前述实施方案中，

[0156] 

部分为

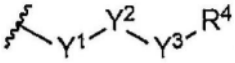
[0157] 

、 

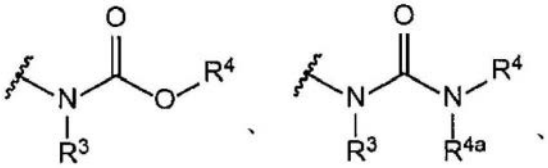
或 

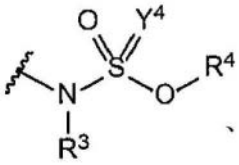
。

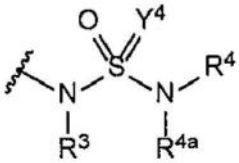
[0158] 在式(I)的任一个前述实施方案中，

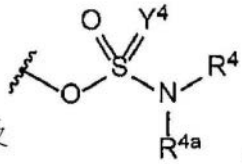
[0159] 

部分选自

[0160] 

、、及


、 

及 

；

[0161] Y^4为O或NH。

[0162] 在式(I)的任一个前述实施方案中，L为共价键或亚甲基。

[0163] 在式(I)的任一个前述实施方案中，n为0或1。

[0164] 在式(I)的任一个前述实施方案中，R^5为C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R^{5a}为甲基。

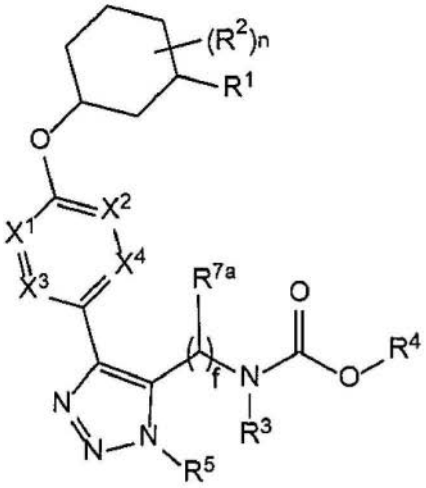
[0165] 在式(I)的任一个前述实施方案中，R^1为CO_2H。

[0166] 在式(I)的任一个前述实施方案中，R^3及R^4与它们所连接的N及O一起形成被1个R^8取代的5元至7元杂环部分；且R^8为苄基或苯基。

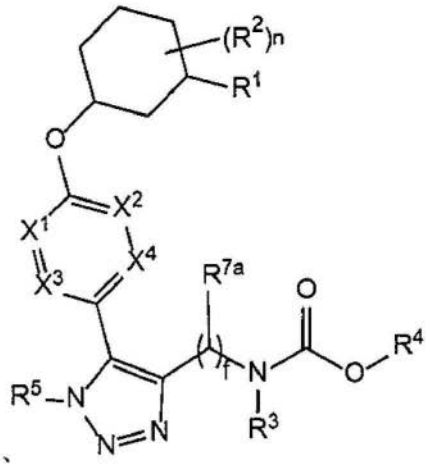
[0167] 在式(I)的任一个前述实施方案中，R^4为C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤烷基、C_{3-6}环烷基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基)、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{1-6}烷氧基)，或-(C_{1-4}亚烷基)-苯基；其中各个所述烷基、亚烷基、环烷基及苯基本身或作为其它部分的一部分独立地被0至3个R^8取代；且R^8各自独立地为卤素、羟基、氨基、氰基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；或替代地，两个R^8与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环。烷基及亚烷基各自独立地为直链或分支链；且苄基的亚甲基及苯基部分各自独立地被0至3个R^8取代。

[0168] 在式(I)的任一个前述实施方案中，该化合物由式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)表示：

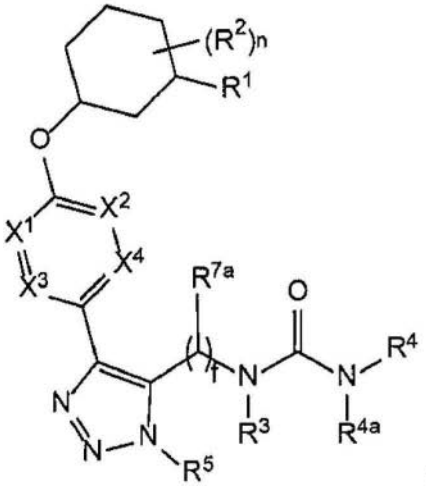
[0169]



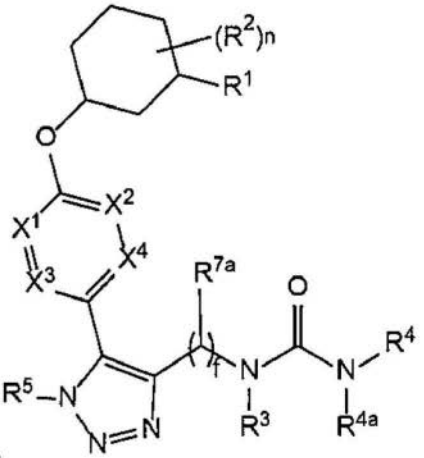
(IIa)、



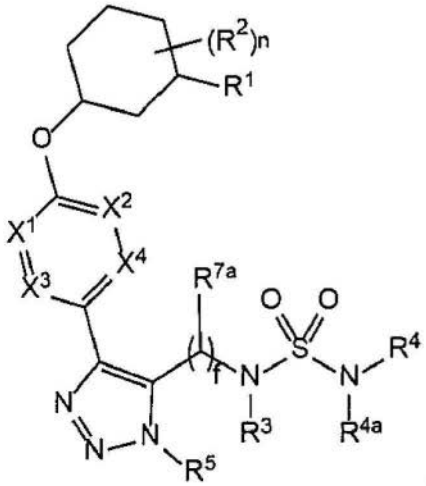
(IIb)、



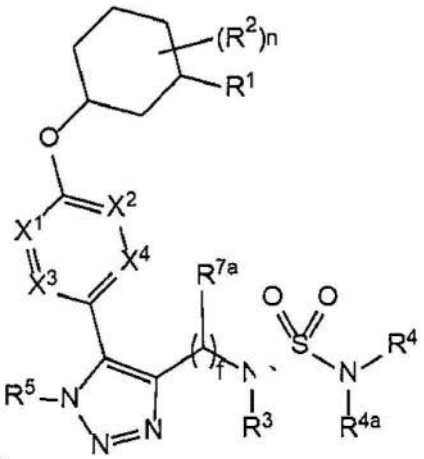
(IIc)、



(IId)、



(IIe)、



(IIf)，

[0170] 或其立体异构体、互变异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0171] 各个R^{7a}独立地为氢、卤素、氧代、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；

[0172] f为整数0、1或2；

[0173] R^3为氢或C_{1-4}烷基；

[0174] R^4为C_{1-10}烷基、C_{3-8}环烷基、6元至10元芳基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-8}环烷基)，或-(C_{1-6}亚烷基)-(6元至10元芳基)；其中各个所述烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基及杂芳基本身或作为其它部分的一部分独立地被0至3个R^8取代；或替代地，R^3及R^4与它们所连接的N及O一起形成被0至3个R^8取代的4元至6元杂环部分；

[0175] n为0或1；及

[0176] R^1、R^2、R^5、R^{5a}、R^8；X^1、X^2、X^3、X^4及Z与上文所定义相同。

[0177] 在式(IIa)或(IIb)的一个实施方案中，由R^3及R^4形成的杂环被1个苯基或1个苄基取代。

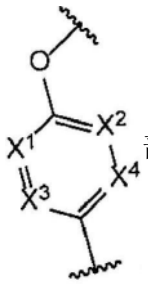
[0178] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，R^1为CO_2H。

[0179] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，X^1为CR^6，其中R^6为氢或C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，X^1为CH或CCH_3。

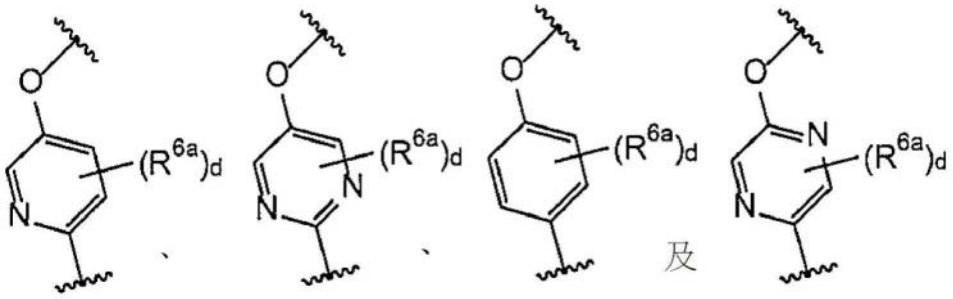
[0180] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，X^3为N。

[0181] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，X^1为CR^6，其中各个R^6独立地为氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基烷基。在另一个实施方案中，X^1、X^2、X^3及X^4为CH。

[0182] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，

[0183] 

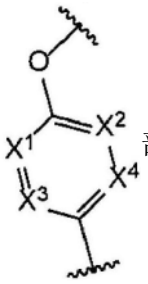
部分选自

[0184] 

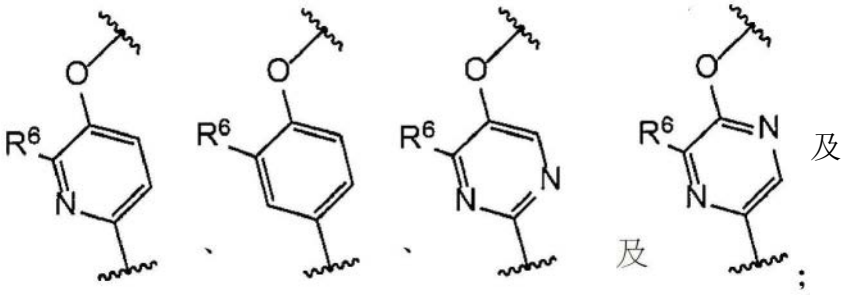
[0185] R^{6a}各自独立地为卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；及

[0186] d为整数0、1或2。

[0187] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，

[0188] 

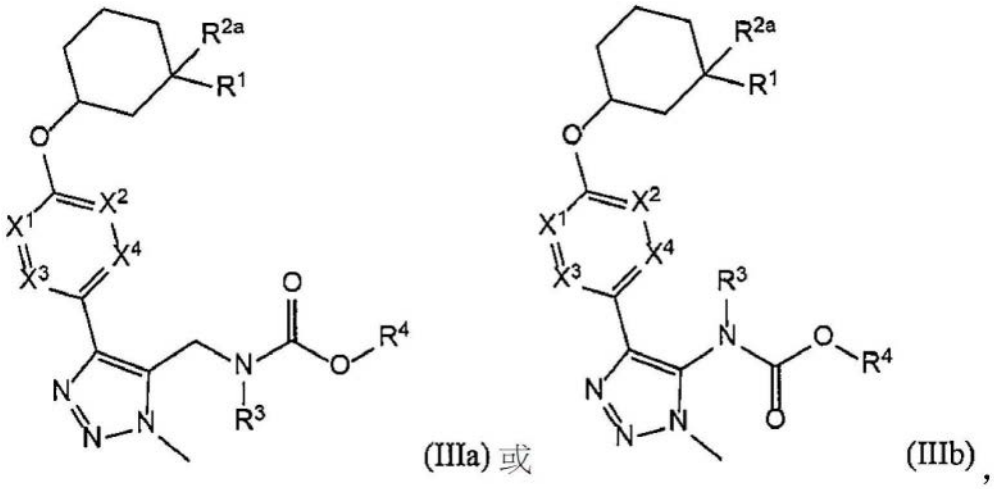
部分选自

[0189] 

[0190] R^6各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基。

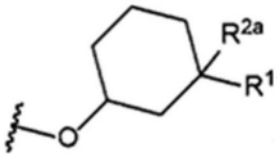
[0191] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，f为0或1。在一个实施方案中，R^{7a}为氢。

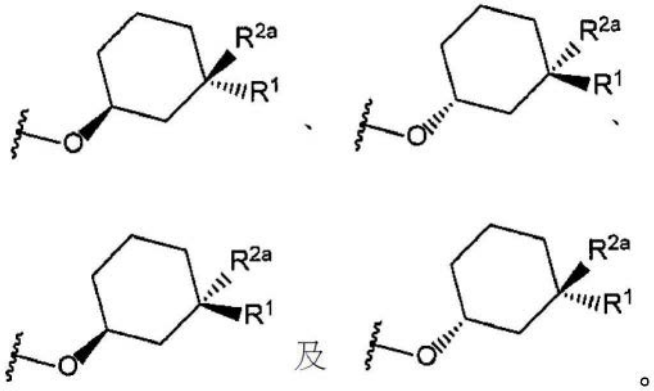
[0192] 在式(IIa)或(IIb)的任一个前述实施方案中，该化合物由式(IIIa)或式(IIIb)表示：

[0193] 

[0194] 或其立体异构体、互变异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

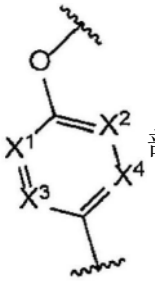
[0195] R^{2a}为氢、氯、氟或C_{1-4}烷基；R^3为氢或C_{1-6}烷基；且R^1、R^4、X^1、X^2、X^3及X^4与上文所定义相同。

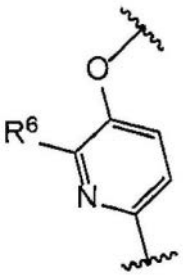
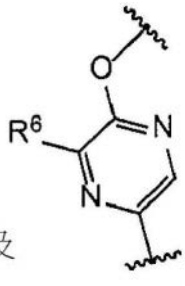
[0196] 在式(IIIa)或(IIIb)的一个实施方案中，  部分选自



[0197] 在式(IIIa)或(IIIb)的任一个前述实施方案中，R^1为CO_2H。

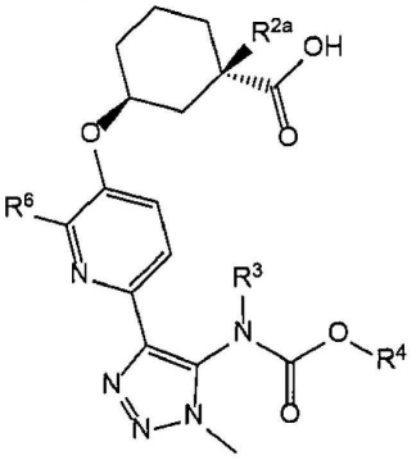
[0198] 在式(IIIa)或(IIIb)的任一个前述实施方案中，

[0199]  部分选自

[0200]  及  及 ；

[0201] R^6各自独立地为氢、CH_3、CH_2CH_3、CH_2OCH_3、CHF_2或CF_3。

[0202] 在式(IIIb)的任一个前述实施方案中，该化合物由式(IV)表示：

[0203] 

(IV)，

[0204] 或其立体异构体、互变异构体，或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0205] R^{2a}为氢、氯、氟或C_{1-4}烷基；R^3为氢或C_{1-6}烷基；且R^6及R^4与上文所定义相同。在一个实施方案中，R^6为氢、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基。在另一个实施方案中，R^6为甲基或乙基。在一个实施方案中，R^4为C_{1-10}烷基、-(C_{1-6}亚烷基)$_{0-1}$-苯基，或-(C_{1-6}亚烷基)$_{0-1}$-(C_{3-8}环烷基)。在另一个实施方案中，R^4为C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-2}$-(C_{3-6}环烷基)、-($CHCH_3$)-(C_{3-6}环烷基)、-$(CH_2)_{1-2}$-苯基，或-($CHCH_3$)-苯基。

[0206] 在式(IIIa)或(IIIb)的任一个前述实施方案中，R^4为C_{3-10}烷基、C_{3-10}卤烷基、C_{3-6}环烷基、苯基、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{1-3}烷氧基)、-(C_{1-4}亚烷基)-(C_{3-6}环烷基)，或苄基；其中所述烷基、亚烷基、环烷基及苄基各自独立地被0至3个R^8取代；且R^8各自独立地为卤素、C_{1-6}烷基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基、烷氧基或卤烷氧基；或替代地，两个R^8与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环。所述烷基及亚烷基各自独立地为直链或分支链；且所述苄基的亚甲基及苯基部分各自独立地被0至3个R^8取代。

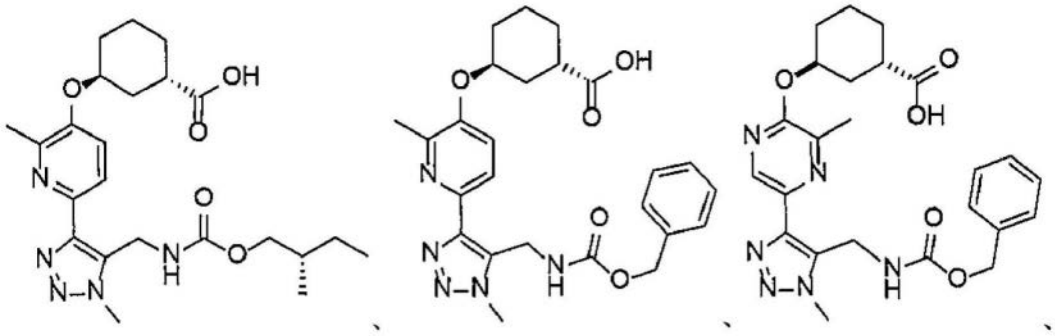
[0207] 在式(IIIa)或(IIIb)的任一个前述实施方案中，R^4为C_{3-10}烷基、C_{3-10}卤烷基、环丁基、环戊基、-$(CH_2)_{1-2}$-(C_{1-3}烷氧基)、-$(CHR^{8a})_{1-2}$-环丙基、-$(CHR^{8a})_{1-2}$-环丁基，或-$(CHR^{8a})_{1-2}$-苯基；其中所述环丙基、环丁基、环戊基及苯基各自独立地被0至3个R^8取代；或替代地，两个R^8与它们所连接的原子一起形成环丙基；R^{8a}各自独立地为氢或甲基；且R^8各自独立地为卤素或C_{1-4}烷基。

[0208] 在本发明的一个实施方案中，该化合物选自如说明书中所述的任一实施例，或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

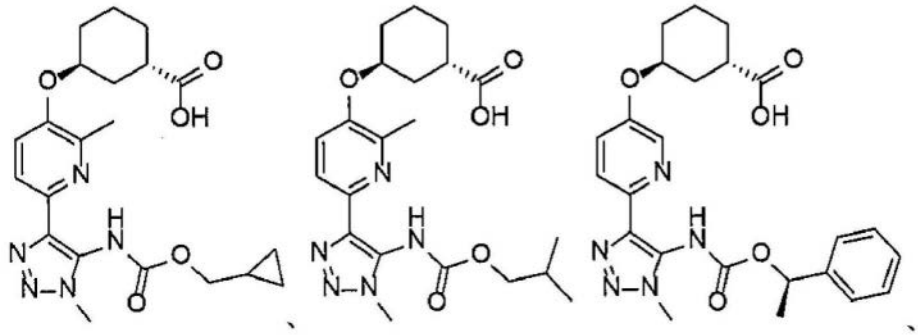
[0209] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自如说明书中所述的实施例1至240，或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0210] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自如说明书中所述的实施例1至145，或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

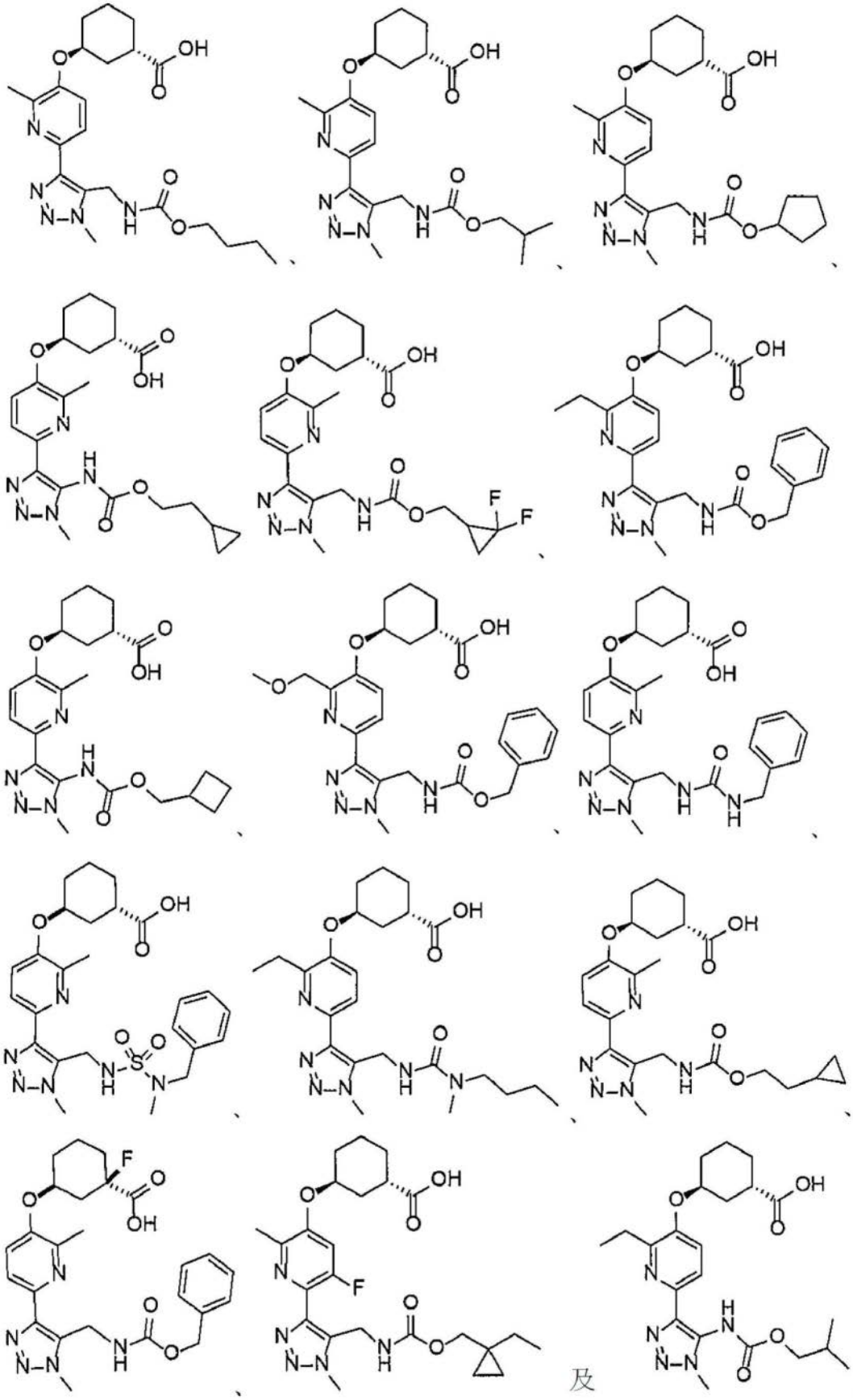
[0211] 在本发明的一个实施方案中，该化合物选自：



[0212]



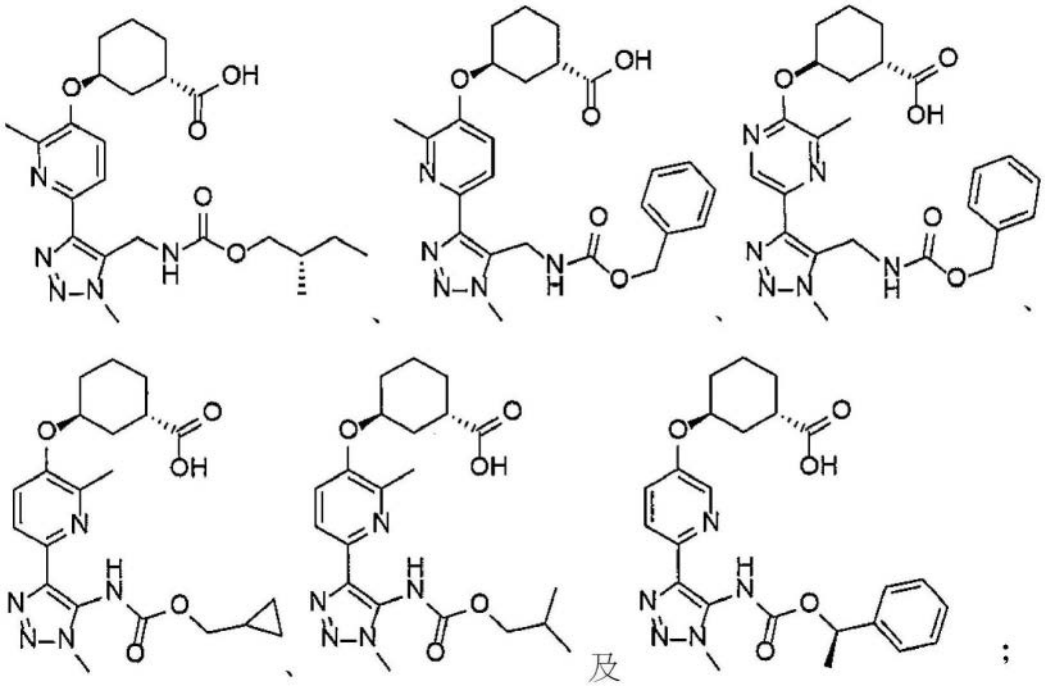
[0213]



及 ;

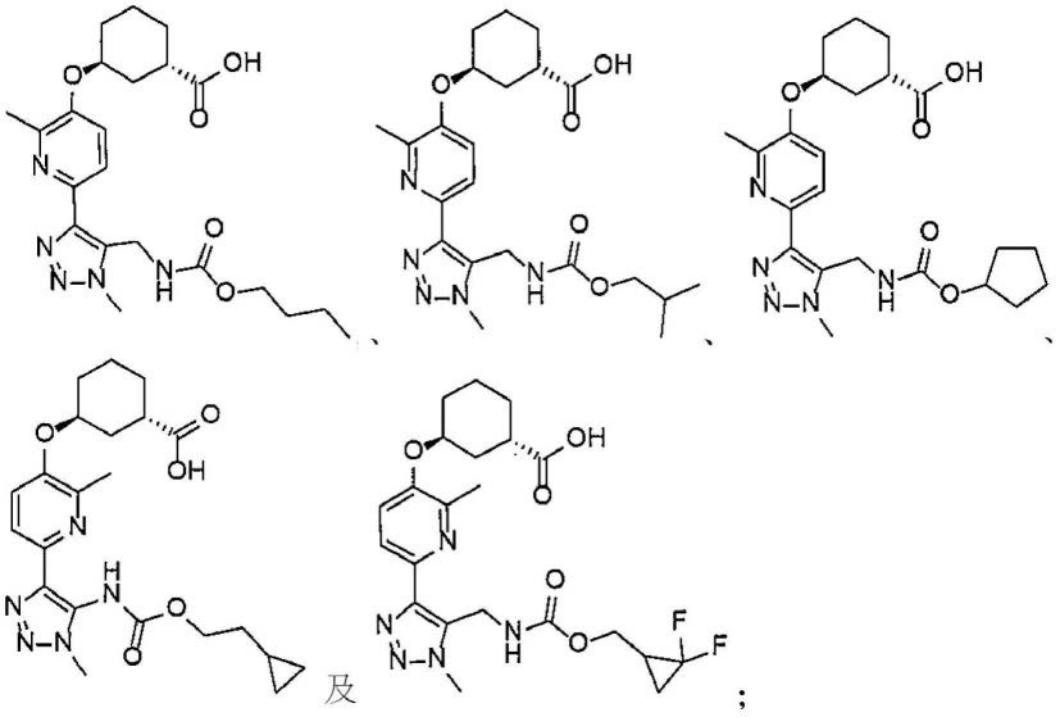
[0214] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0215] 在本发明的一个实施方案中，该化合物选自：

[0216] 

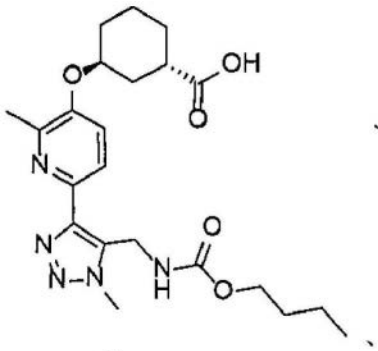
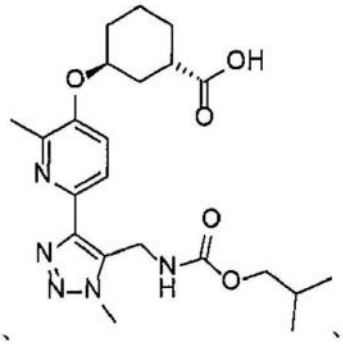
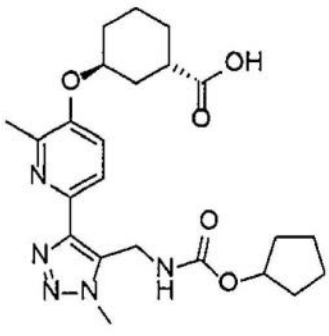
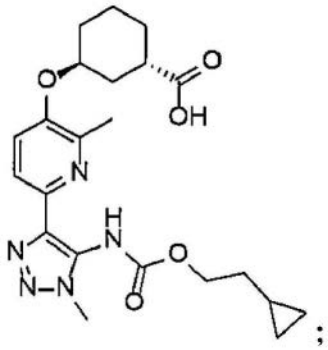
[0217] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0218] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

[0219] 

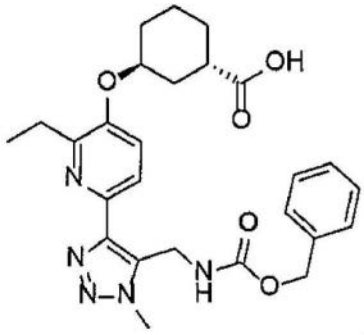
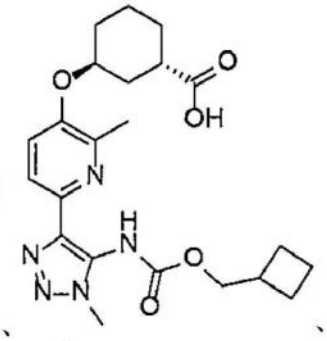
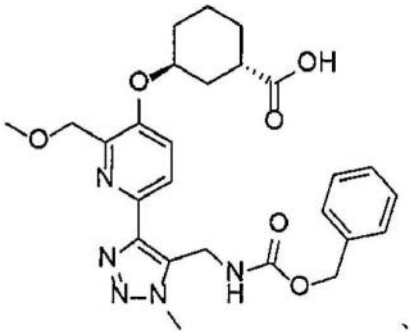
[0220] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

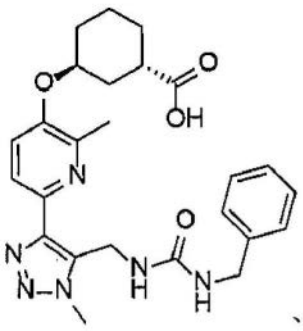
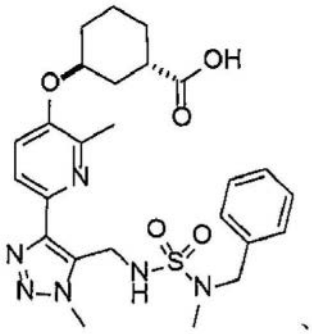
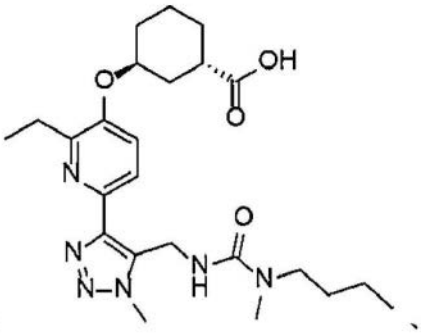
[0221] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

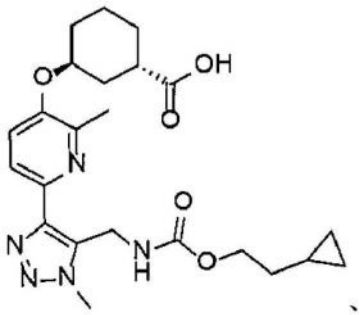
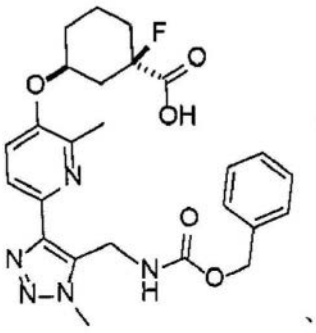
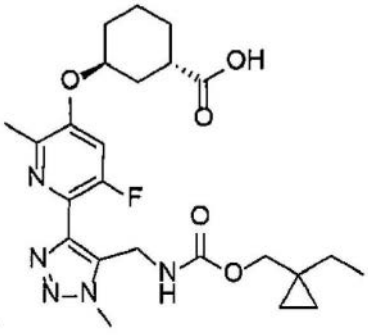
[0222]    及  ;

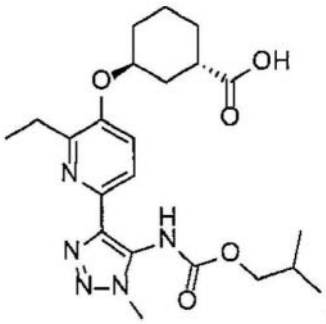
[0223] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0224] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

[0225]   

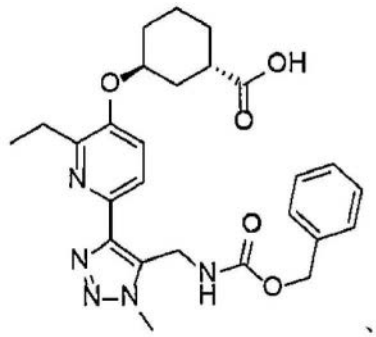
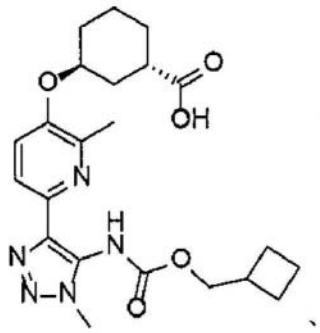
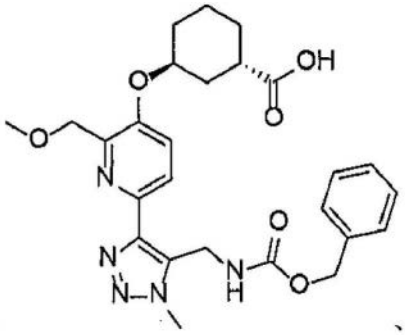
  

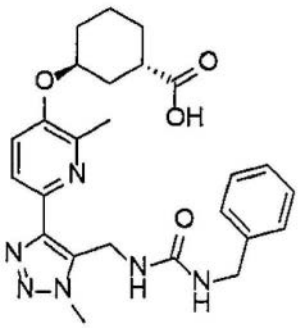
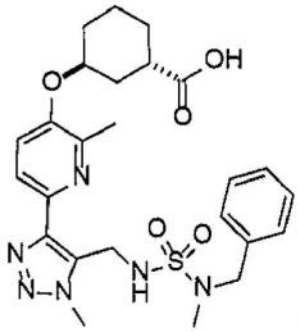
[0226] 

及 ;

[0227] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0228] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

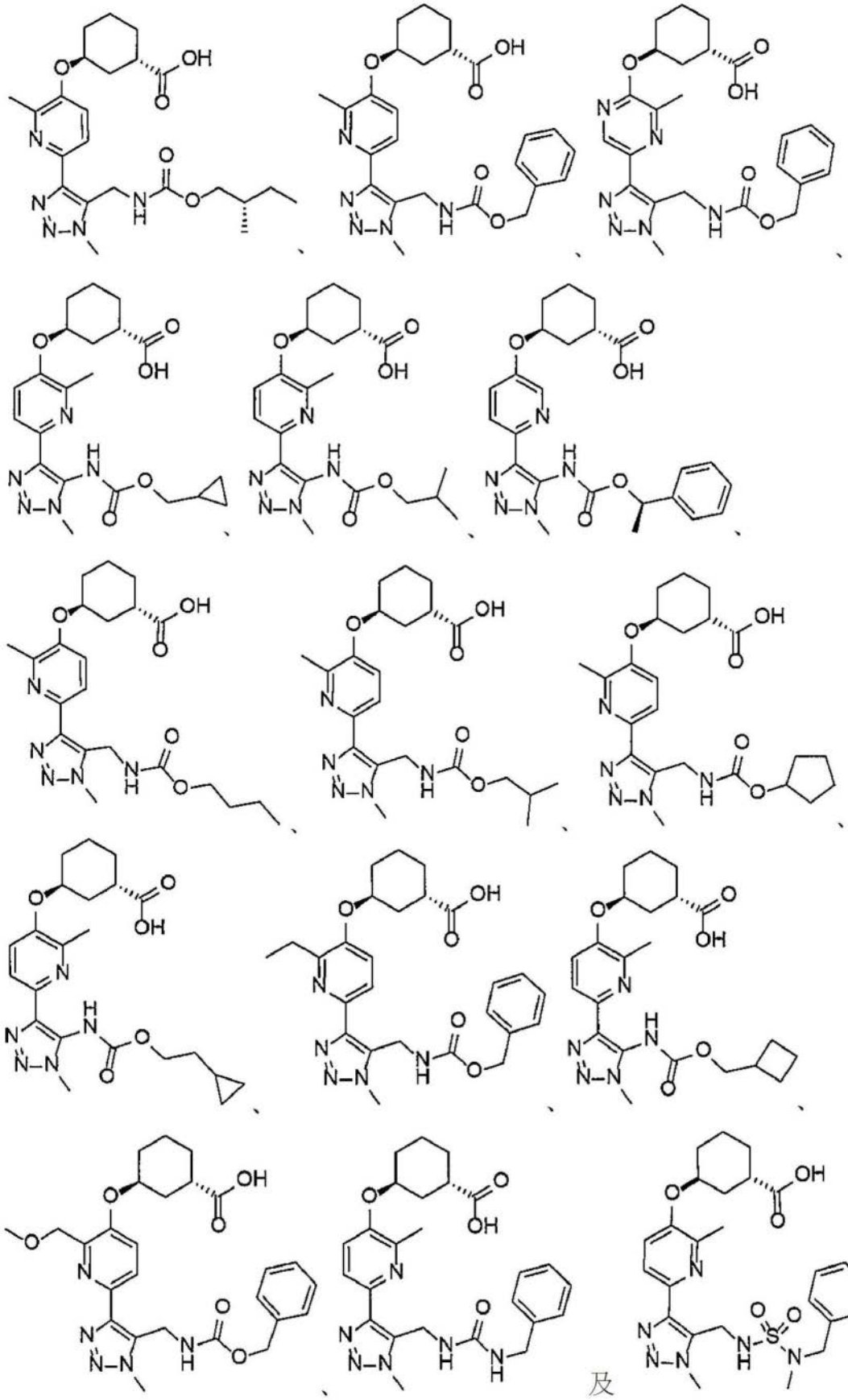
[0229]   

 及  ;

[0230] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0231] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

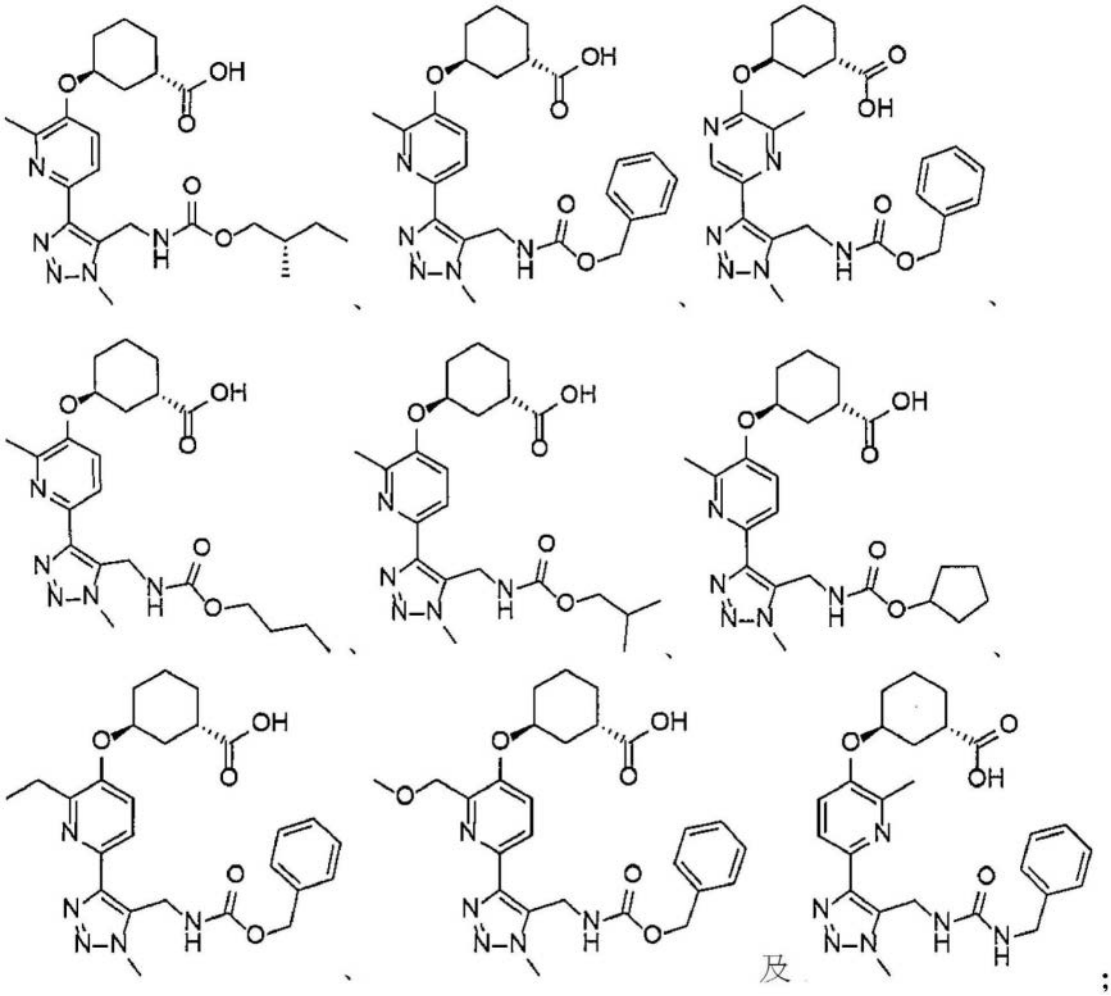
[0232]



及 ;

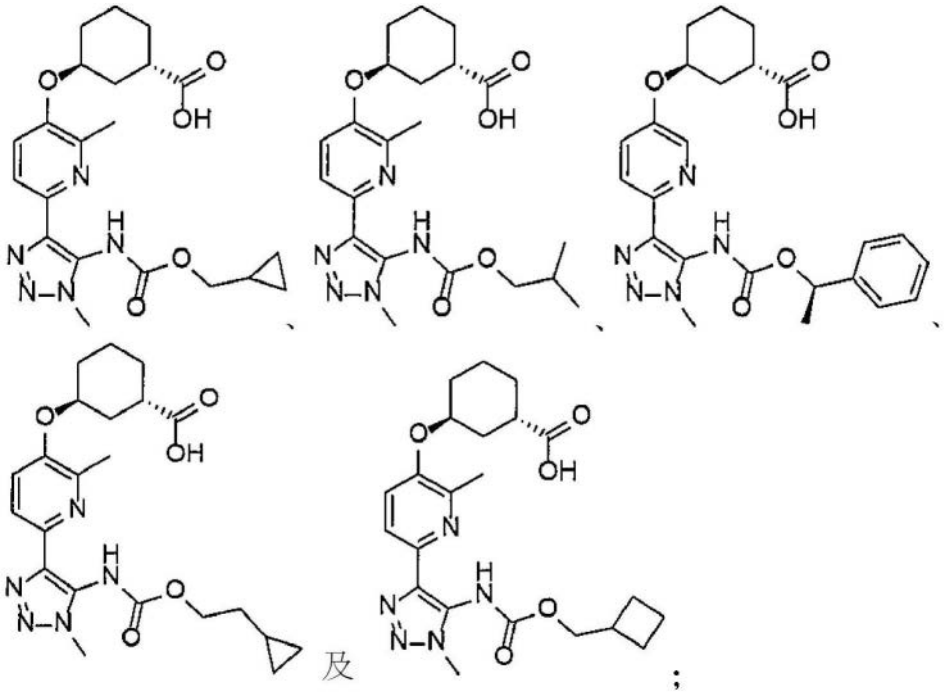
[0233] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0234] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

[0235] 

[0236] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0237] 在本发明的另一个实施方案中，该化合物选自：

[0238] 

[0239] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0240] 在一个实施方案中，使用LPA_1功能拮抗剂分析，本发明化合物具有$hLPA_1IC_{50}$值≤5000nM；在另一个实施方案中，本发明化合物具有$hLPA_1$ IC_{50}值≤1000nM；在另一个实施方案中，本发明化合物具有$hLPA_1$ IC_{50}值≤500nM；在另一个实施方案中，本发明化合物具有$hLPA_1$ IC_{50}值≤200nM；在另一个实施方案中，本发明化合物具有$hLPA_1$ IC_{50}值≤100nM；在另一个实施方案中，本发明化合物具有$hLPA_1$ IC_{50}值≤50nM。

[0241] II.本发明的其它实施方案

[0242] 在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐为至少一种LPA受体的拮抗剂。在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐为LPA_1拮抗剂。在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐为LPA_2拮抗剂。在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐为LPA_3拮抗剂。

[0243] 在一些实施方案中，本文提供选自式(I)化合物的活性代谢物、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物的化合物。

[0244] 在另一实施方案中，本发明提供一种组合物，其包含本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0245] 在另一实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其包含药学上可接受的载剂及治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。

[0246] 在另一实施方案中，本发明提供一种制备本发明化合物的方法。

[0247] 在另一实施方案中，本发明提供一种用于制备本发明化合物的中间体。

[0248] 在另一个实施方案中，本发明提供进一步包含其它治疗剂的药物组合物。

[0249] 在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗与LPA受体介导纤维化有关的病况的方法，包括向需要此类治疗的患者给药治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者。如本文所用，术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0250] 在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗有需要的患者中的与溶血磷脂酸受体1(LPA_1)调节异常有关的疾病、病症或病况的方法，包括将本发明的治疗有效量的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物向该患者给药。在该方法的一个实施方案中，该疾病、病症或病况与病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎症有关。在该方法的一个实施方案中，该病理性纤维化为肺、肝脏、肾、心脏、真皮、眼或胰纤维化。在该方法的一个实施方案中，该疾病、病症或病况为特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性肾病、糖尿病性肾病及全身性硬化症。在该方法的一个实施方案中，癌症为膀胱、血液、骨骼、大脑、乳腺、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾脏、喉、肝脏、肺、肌肉组织、颈部、口或鼻黏膜、卵巢、胰脏、前列腺、皮肤、脾脏、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。

[0251] 在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗哺乳动物的纤维化的方法，包括将本发明的治疗有效量的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物给药有需要的哺乳动物。在该方法的一个实施方案中，纤维化为特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、慢性肾病、糖尿病性肾病及全身性硬化症。

[0252] 在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗哺乳动物的肺纤维化(特发性肺纤维

化)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肾纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、肝纤维化(非酒精性脂肪变性肝炎)、皮肤纤维化、肠道纤维化、乳腺癌、胰脏癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠道癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、癌症疼痛、肿瘤转移、移植器官排斥、硬皮病、眼纤维化、年龄相关黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病变、胶原蛋白血管疾病、动脉粥样硬化、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon)或神经痛的方法,方法包括将治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物给药有需要的哺乳动物。

[0253] 如本文所用,“治疗(treating或treatment)”涵盖治疗哺乳动物(特别是,人类)的疾病状态且包括:(a)抑制该疾病况状态,即遏制其发展;和/或(b)缓解该疾病状态,即,促使该疾病状态消退。如本文所用,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还包括疾病状态的预防性治疗以减小和/或最小化疾病状态的风险和/或减小疾病状态复发的风险,此通过向患者给药治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一者来达成。可以基于已知相较于一般群体增加罹患临床疾病状态的风险的因素,为患者选择此类预防疗法。对于预防治疗而言,临床疾病状态的病况可存在或可尚未存在。预防疗法可以分成(a)初级预防及(b)二级预防。初级预防定义为减小或最小化尚未呈现临床疾病状态的患者出现疾病状态的风险的疗法,而二级预防定义为最小化或减小相同或相似临床疾病状态复发或二次发生的风险。

[0254] 本发明可以以不背离其精神或基本特征的其它特定形式来实施。本发明涵盖本文所提及的本发明优选方面的所有组合。应了解,本发明的任何及所有实施方案可以联合任何其它实施方案来描述另外的实施方案。还应了解,实施方案中的各个别要素为其自身的独立实施方案。此外,一个实施方案的任何要素意在与任何实施方案的任何及所有其它要素组合以描述另一实施方案。

[0255] III.化学

[0256] 在通篇说明书及随附的权利要求中,所指定化学式或名称应涵盖其所有立体异构体及光学异构体及外消旋物(若此类异构体存在)。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体及非对映异构体)及外消旋形式属于本发明的范畴内。化合物还可存在C=N双键、C=N双键、环系统及其类似者的许多几何异构体,且所有此类稳定异构体均涵盖于本发明中。本发明化合物的顺式及反式(或E型及Z型)几何异构体已有描述且可以以异构体混合物形式或以经分离的异构体形式分离。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可通过解析外消旋形式或通过自光学活性起始物质合成来制备。用于制备本发明化合物的所有方法及其中制备的中间体视为本发明的一部分。制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规方法分离,例如通过色谱或分步结晶加以分离。视加工条件而定,本发明的最终产物以游离(中性)形式或盐形式获得。这些最终产物的游离形式与盐均属于本发明的范畴内。如此需要时,可将化合物的一种形式转化成另一种形式。游离碱或酸可转化成盐;盐可转化成游离化合物或另一种盐;本发明的异构体化合物的混合物可分离成个别异构体。本发明化合物、游离形式及其盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置至分子的其它部分且分子中的原子之间的化学键因此重排。应了解,所有互变异构体形式,只要其可以存在,就包括于本发明内。

[0257] 术语“立体异构体”是指具有相同构成的异构体,其不同之处在于其原子在空间中

的排列。对映异构体及非对映异构体为立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指彼此互为镜像且不可重叠的分子物种对之一。术语“非对映异构体”是指不为镜像的立体异构体。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体物种构成的组合物，其中所述组合物缺乏光学活性。

[0258] 符号“R”及“S”代表围绕手性碳原子的取代基的构型。异构体描述符“R”及“S”如本文所述用于指示相对于核心分子的原子构型且希望如文献中所定义来使用(IUPAC建议1996,Pure and Applied Chemistry,68:2193-2222(1996))。

[0259] 术语“手性”是指分子的结构特征，此特征使得其与其镜像重叠变得不可能。术语“同手性”是指对映异构体纯度的状态。术语“光学活性”是指同手性分子或手性分子的非外消旋混合物使偏振光平面旋转的程度。

[0260] 如本文所用，术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有指定数目个碳原子的分支链与直链饱和脂族烃基。虽然“烷基”表示单价饱和脂族基(诸如乙基)，但“亚烷基”表示二价饱和脂族基(诸如亚乙基)。举例而言，“C_1至C_{10}烷基”或“C_{1-10}烷基”意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}烷基。“C_1至C_{10}亚烷基”或“C_{1-10}亚烷基”意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}亚烷基。另外，举例而言，“C_1至C_6烷基”或“C_{1-6}烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基；且“C_1至C_6亚烷基”或“C_{1-6}亚烷基”表示具有1至6个碳原子的亚烷基；且“C_1至C_4烷基”或“C_{1-4}烷基”表示具有1至4个碳原子的烷基；且“C_1至C_4亚烷基”或“C_{1-4}亚烷基”表示具有1至4个碳原子的亚烷基。烷基可未经取代或经取代，其中至少一个氢被另一化学基团替代。示例性的烷基包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。当使用“C_0烷基”或“C_0亚烷基”时，其意在表示直接键。另外，术语“烷基”本身或作为另一基团的一部分，诸如烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤烷氧基烷基及卤烷氧基，可为具有1至4个碳原子或1至6个碳原子或1至10个碳原子的烷基。

[0261] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已被杂原子(诸如O、N或S)替代的烷基。举例而言，若连接至母分子的烷基碳原子被杂原子(例如O、N或S)替代，则所得杂烷基分别为烷氧基(例如$-OCH_3$等)、烷基氨基(例如$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$等)，或硫烷基(例如$-SCH_3$)。若不连接至母分子的烷基的非末端碳原子被杂原子(例如O、N或S)替代，则所得杂烷基分别为烷基醚(例如$-CH_2CH_2-O-CH_3$等)、烷氨基烷基(例如$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$等)或硫烷基醚(例如$-CH_2-S-CH_3$)。若烷基的末端碳原子被杂原子(例如O、N或S)替代，则所得杂烷基分别为羟基烷基(例如$-CH_2CH_2-OH$)、氨基烷基(例如$-CH_2NH_2$)或烷基硫醇基(例如$-CH_2CH_2-SH$)。杂烷基可以具有例如1至20个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子。C_1-C_6杂烷基意指具有1至6个碳原子的杂烷基。

[0262] “烯基”或“亚烯基”意在包括直链或分支链构型的烃链，其具有指定数目个碳原子及一个或多个、优选一至两个可沿着链存在于任何稳定点处的碳-碳双键。举例而言，“C_2至C_6烯基”或“C_{2-6}烯基”(或亚烯基)意在包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烯基。烯基的实例包括(但不限于)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

[0263] “炔基”或“亚炔基”意在包括直链或分支链构型的烃链，其具有一个或多个、优选一个至三个可沿着该链存在于任何稳定点处的碳-碳三键。举例而言，“C_2至C_6炔基”或“C_{2-6}

炔基”(或亚炔基)意在包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6炔基;诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

[0264] 如本文所用,“芳烷基”(也称为芳烷基)、“杂芳基烷基”、“碳环基烷基”或“杂环基烷基”是指非环状烷基,其中键结至碳原子(典型地为末端或sp^3碳原子)的氢原子之一分别被芳基、杂芳基、碳环基或杂环基替代。典型芳基烷基包括(但不限于)苄基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙-1-基及其类似基团。芳基烷基、杂芳基烷基、碳环基烷基或杂环基烷基可包含4至20个碳原子及0至5个杂原子,例如烷基部分可含有1至6个碳原子。

[0265] 如本文所用,术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基替代的甲基,其中所述苯基可任选地被1至5个如下基团、优选1至3个如下基团取代:OH、OCH_3、Cl、F、Br、I、CN、NO_2、NH_2、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、CF_3、OCF_3、$C(=O)CH_3$、SCH_3、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、CH_3、CH_2CH_3、CO_2H及CO_2CH_3。“苄基”还可由式“Bn”表示。

[0266] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C_1至C_6烷氧基”或“C_{1-6}烷氧基”(或烷基氧基)意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷氧基。烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及异丙氧基)及叔丁氧基。类似地,“烷硫基”或“硫代烷氧基”表示通过硫桥连接的具有指定数目个碳原子的如上所定义的烷基;例如甲基-S-及乙基-S-。

[0267] 如本文中本身或作为另一基团的一部分所用,术语“烷酰基”或“烷基羰基”是指连接至羰基的烷基。举例而言,烷基羰基可由烷基-C(O)-表示。“C_1至C_6烷基羰基”(或烷基羰基)意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷基-C(O)-基团。

[0268] 如本文本身或作为另一基团的一部分所用,术语“烷基磺酰基”或“磺酰胺”是指连接至磺酰基的烷基或氨基。举例而言,烷基磺酰基可由$-S(O)_2R'$表示,而磺酰胺可由$-S(O)_2NR^cR^d$表示。R'为C_1至C_6烷基;且R^c及R^d与下文关于“氨基”所定义相同。

[0269] 如本文中本身或作为另一基团的一部分所用,术语“氨基甲酸酯”是指连接至酰胺基的氧。举例而言,氨基甲酸酯可由$N(R^cR^d)-C(O)-O-$表示,且R^c及R^d与下文关于“氨基”所定义相同。

[0270] 如本文中本身或作为另一基团的一部分所使用,术语“酰胺基”是指连接至羰基的胺基。举例而言,酰胺基可由$N(R^cR^d)-C(O)-$表示,且R^c及R^d与下文关于“氨基”所定义相同。

[0271] 术语“氨基”定义为$-NR^{c1}R^{c2}$,其中R^{c1}及R^{c2}独立地为H或C_{1-6}烷基;或替代地,R^{c1}及R^{c2}与它们所连接的原子共同形成3元至8元杂环,该杂环任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、C_{1-6}烷基、烷氧基及氨基烷基。当R^{c1}或R^{c2}(或其两者)为C_{1-6}烷基时,氨基还可称为烷基氨基。烷基氨基的实例包括(但不限于)甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基及其类似基团。在一个实施方案中,氨基为$-NH_2$。

[0272] 术语“氨基烷基”是指其中一个氢原子被氨基替代的烷基。举例而言,氨基烷基可由$N(R^{c1}R^{c2})$-亚烷基-表示。“C_1至C_6”或“C_{1-6}”氨基烷基(或氨基烷基)意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6氨基烷基。

[0273] 如本文中本身或作为另一基团的一部分所用,术语“卤素”或“卤基”是指氯、溴、氟及碘,其中优选为氯或氟。

[0274] “卤烷基”意在包括经一个或多个卤素取代的具有指定数目个碳原子的分支链与直链饱和脂族烃基。“C_1至C_6卤烷基”或“C_{1-6}卤烷基”(或卤烷基)意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6

卤烷基。卤烷基的实例包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤烷基的实例还包括“氟烷基”,其意在包括具有指定数目个碳原子、经一个或多个氟原子取代的分支链与直链饱和脂族烃基团。如本文所用,术语“多卤烷基”是指包括2至9个,优选2至5个卤素取代基(诸如F或Cl,优选F)的如上文所定义的“烷基”,诸如多氟烷基,例如CF_3CH_2、CF_3或$CF_3CF_2CH_2$。

[0275] “卤烷氧基”或“卤烷基氧基”表示具有指定数目个碳原子、通过氧桥连接的如上所定义的卤烷基。举例而言,“C_1至C_6卤烷氧基”或“C_{1-6}卤烷氧基”意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6卤烷氧基。卤烷氧基实例包括(但不限于)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。类似地,“卤烷硫基”或“硫基卤烷氧基”表示具有指定数目个碳原子、通过硫桥连接的如上所定义的卤烷基;例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。如本文所用,术语“多卤烷氧基”是指包括2至9个,优选2至5个卤素取代基(诸如F或Cl,优选F)的如上文所定义的“烷氧基”或“烷基氧基”,诸如多氟烷氧基,例如CF_3CH_2O、CF_3O或$CF_3CF_2CH_2O$。

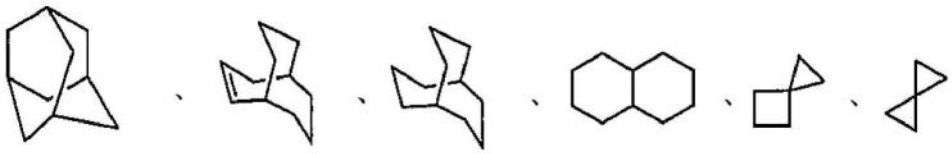
[0276] “羟基烷基”意在包括经一个或多个羟基(OH)取代的具有指定数目个碳原子的分支链及直链饱和脂族烃基。“C_1至C_6羟基烷基”(或羟基烷基)意在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6羟基烷基。

[0277] 术语“环烷基”是指环化烷基,包括单环、双环或多环环系统。“C_3至C_8环烷基”或“C_{3-8}环烷基”意在包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_7及C_8环烷基,包括单环、双环及多环。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降冰片烷基。“环烷基”的定义包括分支链环烷基,诸如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基,及螺接及桥接环烷基。

[0278] 术语“环杂烷基”是指环化杂烷基,包括单环、双环或多环环系统。“C_3至C_7环杂烷基”或“C_{3-7}环杂烷基”意在包括C_3、C_4、C_5、C_6及C_7环杂烷基。环杂烷基的实例包括(但不限于)氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯啶基、哌啶基、吗啉基及哌嗪基。“环杂烷基”的定义包括分支链环杂烷基,诸如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡啶基甲基、哒嗪基甲基、嘧啶基甲基及吡嗪基甲基。

[0279] 如本文所用,“碳环”、“碳环基”或“碳环残基”欲意指任何稳定的3元、4元、5元、6元、7元或8元单环或双环或7元、8元、9元、10元、11元、12元或13元双环或三环烃环,其中任一者可为饱和、部分不饱和、不饱和或芳族的。此类碳环的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(十氢萘)、[2.2.2]二环辛烷、芴基、苯基、萘基、茚满基、金刚烷基、蒽基及四氢萘基(萘满)。如上文所示,碳环定义还包括桥接环(例如[2.2.2]二环辛烷)。除非另外规定,否则优选碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基及茚满基。当使用术语“碳环基”时,意在包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时,产生桥接环。优选桥为一或两个碳原子。应注意,桥总是将单环转化成三环。当环桥接时,该环中所述的取代基还可存在于桥上。

[0280] 此外,如本文中本身或作为另一基团的一部分所用,术语“碳环基”(包括“环烷基”及“环烯基”)包括含有1至3个环的饱和或部分不饱和(含有1或2个双键)环烃基,包括单环烷基、双环烷基及三环烷基,其含有形成环的总共3至20个碳原子,优选形成环的3至10个碳原子或3至6个碳原子,且其可与1或2个如关于芳基所述的芳环稠合,包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基及环十二基、环己烯基、

[0281] 

[0282] 所述基团中的任一者可任选地被1至4个取代基取代，所述取代基诸如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳基氧基、芳基烷基、环烷基、烷基酰胺基、烷酰基氨基、氧代、酰基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫醇和/或烷硫基和/或任一种烷基取代基。

[0283] 如本文所用，术语“双环碳环基”欲意指含有两个稠合环且由碳原子组成的稳定9元或10元碳环环系统。在两个稠合环中，一个环为与第二环稠合的苯并环；且第二个环为5元或6元饱和、部分不饱和或不饱和碳环。双环碳环基可在产生稳定结构的任何碳原子处连接至其侧基。若所得化合物稳定，则本文所述的双环碳环基可在任何碳上经取代。双环碳环基的实例为(但不限于)萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基及茚满基。

[0284] 如本文所用，如本文中本身或作为另一基团的一部分所使用的术语“芳基”是指单环或多环(包括双环及三环)芳族烃，包括例如苯基、萘基、蒽基及菲基。芳基部分已熟知且描述于例如Lewis,R.J.编,Hawley's Condensed Chemical Dictionary,第13版,John Wiley&Sons,Inc.,New York(1997)。在一个实施方案中，术语“芳基”表示在环部分中含有6至10个碳的单环及双环芳族基团(诸如苯基或萘基，包括1-萘基及2-萘基)。举例而言，“C_6或C_{10}芳基”或“C_{6-10}芳基”是指苯基及萘基。除非另外规定，否则“芳基”、“C_6或C_{10}芳基”、“C_{6-10}芳基”或“芳族残基”可未经取代或经1至5个基团，优选1至3个基团取代，所述基团选自-OH、$-OCH_3$、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-N(CH_3)H$、$-N(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C(O)CH_3$、$-SCH_3$、$-S(O)CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CO_2H$及$-CO_2CH_3$。

[0285] 如本文所用，术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基替代的甲基，其中所述苯基可任选地被1至5个如下基团、优选1至3个如下基团取代：OH、OCH_3、Cl、F、Br、I、CN、NO_2、NH_2、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、CF_3、OCF_3、$C(=O)CH_3$、SCH_3、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、CH_3、CH_2CH_3、CO_2H及CO_2CH_3。

[0286] 如本文所用，术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基”欲意指稳定的3元、4元、5元、6元或7元单环或5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14元多环(包括双环及三环)杂环，其为饱和或部分不饱和的且含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S的杂原子；且包括任何多环基团，其中任一个上文所定义的杂环与碳环或芳基(例如苯)环稠合。即，术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”包括非芳族环系统，诸如杂环烷基及杂环烯基。氮及硫杂原子可任选地被氧化(即，N→O及$S(O)_p$，其中p为0、1或2)。氮原子可经取代或未经取代(即，N或NR，其中R为H或另一取代基(若定义))。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。若所得化合物稳定，则本文所述的杂环可在碳原子或氮原子上经取代。杂环中的氮可任选地四级铵化。优选的是，若杂环中的S及O原子总数超过1，则这些杂原子彼此不相邻。优选的是，杂环中S及O原子的总数不超过1。杂环基的实例包括(但不限于)氮杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、胡椒基、吡喃基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、吗啉基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃。

[0287] 如本文所用，术语“双环杂环”或“双环杂环基”欲意指稳定的9元或10元杂环系统，其含有两个稠合环且由碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S的杂原子组成。在两个稠合

环中，一个环为5或6元单环芳族环，包含5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环，各与第二个环稠合。第二个环为5元或6元单环，其为饱和、部分不饱和或不饱和的且包含5元杂环、6元杂环或碳环(限制条件为若第二个环为碳环，则第一个环不为苯并环)。

[0288] 双环杂环基可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。若所得化合物稳定，则本文所述的双环杂环基可在碳原子或氮原子上经取代。优选的是，若杂环中的S及O原子总数超过1，则这些杂原子彼此不相邻。优选的是，杂环中S及O原子的总数不超过1。双环杂环基的实例为(但不限于)1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基及1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0289] 杂环定义中还包括桥接环。当一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个非相邻碳或氮原子时，产生桥接环。桥接环的实例包括(但不限于)一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子及一个碳-氮基团。应注意，桥总是将单环转化成三环。当环桥接时，该环中所述的取代基还可存在于桥上。

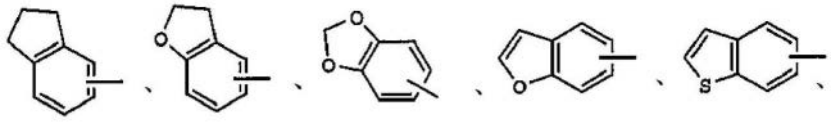
[0290] 如本文所用，术语“杂芳基”欲意指稳定的单环及多环(包括双环及三环)芳族烃，其包括至少一个杂原子环成员，诸如硫、氧或氮。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧杂环戊基及苯并二噁烷。杂芳基经取代或未经取代。氮原子经取代或未经取代(即，N或NR，其中R为H或另一取代基(若定义))。氮及硫杂原子可任选地被氧化(即，N→O及$S(O)_p$，其中p为0、1或2)。

[0291] 杂芳基的实例包括(但不限于)吖啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、呋喃基、呋呫基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基蝶啶基(oxazolidinylperimidinyl)、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫吨基。

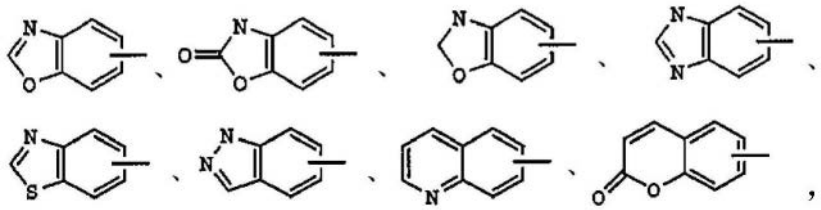
[0292] 5元至10元杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噻二嗪基、噻二唑

基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。5元至6元杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。在一些实施方案中,杂芳基选自苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基及吲哚基。

[0293] 除非另外指明,否则“碳环基”或“杂环基”包括一至三个与碳环或杂环(诸如芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环)稠合的其它环,例如



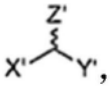
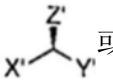
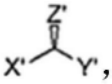
[0294]



[0295] 且任选地可通过可用碳或氮原子(适用时)经1、2或3个选自以下的基团取代:氢、卤素、卤烷基、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基-烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧羰基、芳基羰基、芳基烯基、氨基羰基芳基、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基偶氮、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳基氧基、羟基、硝基、氰基、硫醇、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基及芳基磺酰氨基羰基和/或本文中阐述的任一种烷基取代基。

[0296] 当术语烷基、烯基、炔基、环烷基、碳环基、杂环基、芳基及杂芳基中的任一者作为另一基团的一部分使用时,碳原子数及环成员与术语本身中所定义相同。举例而言,烷氧基、卤烷氧基、烷基氨基、卤烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷氧基、烷氧基烷氧基、卤烷基氨基、烷氧基烷基氨基、卤烷氧基烷基氨基、烷基硫基及其类似基团各自独立地含有与关于术语“烷基”所定义相同的碳原子数,诸如1至4个碳原子、1至6个碳原子、1至10个碳原子等。类似地,环烷氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、芳烷基氨基、芳基氨基、芳基氧基、芳烷氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基及其类似基团各自独立地含有与关于术语“环烷基”、“杂环基”、“芳基”及“杂芳基”所定义相同的环成员,诸如3元至6元、4元至7元、6元至10元、5元至10元、5元或6元等。

[0297] 根据本领域中使用的规约,如本文结构式中所使用的指向粗体线的键,诸如  ,描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的连接点的键。

[0298] 根据本领域中使用的规约，结构式中的波浪或波浪键，诸如  用于描绘X'、Y'及Z'所连接的碳原子的立体对称中心，且意在代表单个图中的两种对映异构体。即，具有诸如波浪键的结构式个别地表示各种对映异构体，诸如  或  ，以及其外消旋混合物。当波浪或波浪键连接至双键(诸如C＝C或C＝N)部分时，其包括顺式或反式(或E-及Z-)几何异构体或其混合物。

[0299] 应理解，在本文中，若碳环或杂环部分可通过不同环原子键结或以其它方式连接至指定受质而未标示特定连接点，则所有可能点均为预期点，无论通过碳原子或例如三价氮原子。举例而言，术语“吡啶基”意指2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，术语“噻吩基”意指2-噻吩基或3-噻吩基，诸如此类。

[0300] 若连至取代基的一键显示与连接环中的两个原子的一键交叉，则此类取代基可键结至该环上的任何原子。若所列取代基未指示此类取代基键结至指定式化合物的其余部分的原子，则此类取代基可通过此类取代基中的任何原子键结。取代基和/或变量的组合仅当此类组合产生稳定化合物时才容许。

[0301] 本领域技术人员将认识到，应选择本发明化合物的取代基及其它部分以提供足够稳定的化合物，从而提供医药学上适用的化合物，其可配制为可接受的稳定药物组合物。具有此类稳定性的本发明化合物预期属于本发明的范畴内。

[0302] 术语“抗衡离子”用于表示带负电的物质，诸如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根及硫酸根。术语“金属离子”是指碱金属离子，诸如钠、钾或锂；及碱土金属离子，诸如镁及钙；以及锌及铝。

[0303] 如本文所提及，术语“被取代”意指至少一个(连接至碳原子或杂原子)氢原子被非氢基团替代，其限制条件为维持常价且取代产生稳定化合物。当取代基为氧代(即＝O)时，则原子上的2个氢被替代。氧代取代基不存在于芳族部分上。当称环系统(例如碳环或杂环)经羰基或双键取代时，希望该羰基或双键为环的一部分(即在其内)。如本文所用，环双键为形成于两个相邻环原子之间的双键(例如C＝C、C＝N或N＝N)。关于烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、碳环基及杂环基的术语“被取代”分别意指烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、碳环基及杂环基，其中连接至碳原子或杂原子的一个或多个氢原子各自独立地经一个或多个非氢取代基替代。

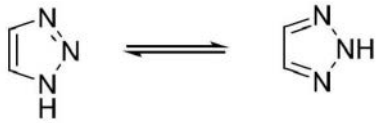
[0304] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情况下，这些可通过氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物，得到本发明其它化合物。因此，所示及所主张的氮原子视为涵盖所示氮与其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0305] 当任何变量在任何组分或式中出现超过一次时，其在每次出现时的定义独立于其在其它每次出现时的定义。因此，举例而言，若显示基团被0、1、2或3个R基团取代，则该基团在其被0个R基团取代时未被取代或被至多三个R基团取代，且在每次出现时独立地根据R的定义选择R。

[0306] 此外，取代基和/或变量的组合仅当此等组合产生稳定化合物时才容许。

[0307] 如本文所用，如本文所用，术语“互变异构体”是指平衡共处的化合物的两种或超

过两种异构体中的每一者，且容易通过分子内的原子或基团的迁移互换。举例而言，本领域技术人员将容易了解，如上文所定义，1,2,3-三唑以两种互变异构形式存在：

[0308] 

1*H*-1,2,3-三唑 2*H*-1,2,3-三唑 。

[0309] 因此，本发明意在涵盖所有可能的互变异构体，即使在结构仅描绘其中的一者时。

[0310] 词组“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范畴内，适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0311] 本发明的化合物可以以盐形式存在，其也在本发明的范畴内。优选药学上可接受的盐。如本文所用，“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的衍生物，其中母化合物通过制备其酸盐或碱盐而经修饰。本发明的药学上可接受的盐可由含有碱性或酸性部分的母化合物经常规化学方法合成。一般而言，此类盐可由这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备；一般而言，优选非水性介质(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈)。适合盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences第18版，Mack Publishing Company，Easton，PA(1990)中，其公开内容通过引用的方式并入本文。

[0312] 若本发明化合物具有例如至少一个碱性中心，则其可形成酸加成盐。这些酸加成盐通过以下酸形成，例如：强无机酸，诸如矿物酸，例如硫酸、磷酸或氢卤酸；有机羧酸，诸如具有1至4个碳原子的烷羧酸(例如乙酸)，其未经取代或经例如卤素取代(如氯乙酸)，诸如饱和或不饱和的二羧酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸，诸如羟基羧酸，例如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸，诸如氨基酸(例如天冬氨酸或麸氨酸或赖氨酸或精氨酸)或苯甲酸；或有机磺酸，诸如(C_1-C_4)烷基或芳基磺酸，其未经取代或经例如卤素取代，例如甲基磺酸或对甲苯磺酸。必要时还可形成具有另外存在的碱性中心的相应酸加成盐。具有至少一个酸性基团(例如COOH)的本发明化合物还可与碱形成盐。与碱形成的适合盐为例如金属盐，诸如碱金属盐或碱土金属盐，例如钠、钾或镁盐；或与氨或有机胺的盐，诸如吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、单-、二-或三-低碳数烷基胺，例如乙基、叔丁基、二乙基、二异丙基、三乙基、三丁基或二甲基-丙胺，或单、二或三羟基低碳数烷基胺，例如单、二或三乙醇胺。此外，可形成相应内盐。还包括不适用于医药用途，但可用于例如分离或提纯的式(I)的游离化合物或其药学上可接受的盐的盐。

[0313] 含有碱基的式(I)化合物的优选盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐或乙酸盐。

[0314] 含有酸基的式(I)化合物的优选盐包括钠、钾及镁盐以及药学上可接受的有机胺。

[0315] 此外，式(I)化合物可具有前药形式。体内转化而得到生物活性剂(即，式I化合物)的任何化合物为本发明范畴及精神内的前药。各种形式的前药在本领域中公知。关于此类前药衍生物的实例，参见：

[0316] a)Bundgaard，H.编，Design of Prodrugs，Elsevier(1985)，及Widder，K.等人编，Methods in Enzymology，112:309-396，Academic Press(1985)；

[0317] b)Bundgaard,H.,第5章,"Design and Application of Prodrugs",A Textbook of Drug Design and Development,第113-191页,Krosgaard-Larsen,P.等人编,Harwood Academic Publishers(1991);

[0318] c)Bundgaard,H.,Adv.Drug Deliv.Rev.,8:1-38(1992);

[0319] d)Bundgaard,H.等人,J.Pharm.Sci.,77:285(1988);及

[0320] e)Kakeya,N.等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984)。

[0321] 本发明化合物含有可以形成生理学上可水解的酯的羧基,该可水解的酯充当前药,即"前药酯",其在体内水解而产生本发明化合物本身。本发明化合物的生理学上可水解的酯实例包括C_1至C_6烷基、C_1至C_6烷基苄基、4-甲氧基苄基、茚满基、酞酰基、甲氧基甲基、C_{1-6}烷酰基氧基-C_{1-6}烷基(例如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C_1至C_6烷氧基羰氧基-C_1至C_6烷基(例如甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酰基氧基甲基、苯基甘氨酰基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基),及例如青霉素及头孢菌素技术中使用的其它众所周知的生理学上可水解的酯。此类酯可通过本领域中已知的常规技术制备。"前药酯"可以采用本领域技术人员已知的步骤、通过使本发明化合物的羧酸部分与烷基或芳基醇、卤化物或磺酸盐反应而形成。此类酯可通过本领域中已知的常规技术制备。

[0322] 前药制备在本领域中公知且描述于例如King,F.D.编,Medicinal Chemistry: Principles and Practice,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,UK(1994);Testa,B.等人,Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism.Chemistry,Biochemistry and Enzymology,VCHA and Wiley-VCH,Zurich,Switzerland(2003);Wermuth,C.G.编,The Practice of Medicinal Chemistry,Academic Press,San Diego,CA(1999)。

[0323] 本发明意在包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同、但质量数不同的那些原子。作为一般实例但非限制性地,氢的同位素包括氘及氚。氘在其核中具有一个质子及一个中子,且质量为普通氢的两倍。氘可由诸如"^{2}H"或"D"的符号表示。本身或用于修饰化合物或基团的本文术语"氘代"是指连接至碳的一个或多个氢原子被氘原子替代。碳同位素包括^{13}C及^{14}C。

[0324] 本发明的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法,使用经适当同位素标记的试剂代替原本使用的未标记试剂来制备。此类化合物具有多种潜在用途,例如作为测定潜在医药化合物结合至靶蛋白或受体的能力的标准品及试剂或用于体内或体外结合至生物受体的本发明化合物成像。

[0325] "稳定化合物"及"稳定结构"意指足够稳固能经受自反应混合物分离至适用纯度且调配成有效治疗剂的化合物。优选的是,本发明化合物不含有N-卤素、$S(O)_2H$或S(O)H基团。

[0326] 术语"溶剂合物"意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(不论有机或无机)的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键。在某些情况下,溶剂合物能够分离,例如一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。溶剂合物中的溶剂分子可以有序排列和/或无序排列而存在。溶剂合物可以包含化学计量或非化学计量的量的溶剂分子。"溶剂合物"涵盖溶液相与可分离溶剂合物。示例性溶剂合物包括(但不限于)水合物、乙醇合物、甲醇合物及异丙醇合物。通常,溶剂化方法在本领域中已知。

[0327] 缩写

[0328] 如本文所用的缩写定义如下："1x"为一次，"2x"为两次，"3x"为三次，"℃"为摄氏度，"eq"为当量，"g"为克，"mg"为毫克，"L"为升，"mL"为毫升，"μL"为微升，"N"为当量浓度，"M"为摩尔浓度，"mmol"为毫摩尔，"min"为分钟，"h"为小时，"rt"为室温，"RT"为保留时间，"RBF"为圆底烧瓶，"atm"为大气压，"psi"为磅/平方寸，"conc."为浓，"RCM"为死循环复分解，"sat"或"sat'd"为饱和，"SFC"为超临界流体色谱，"MW"为分子量，"mp"为熔点，"ee"为对映异构体过量，"MS"或"Mass Spec"为质谱，"ESI"为电喷雾离子化质谱，"HR"为高分辨率，"HRMS"为高分辨率质谱，"LCMS"为液相色谱质谱，"HPLC"为高压液相色谱，"RP HPLC"为反相HPLC，"TLC"或"tlc"为薄层色谱，"NMR"为核磁共振谱，"nOe"为核奥弗豪泽效应光谱(nuclearOverhauser effect spectroscopy)，"^{1}H"为质子，"δ"为δ(delta)，"s"为单峰，"d"为二重峰，"t"为三重峰，"q"为四重峰，"m"为多重峰，"br"为宽峰，"Hz"为赫兹(hertz)，且"α"、"β"、"γ"、"R"、"S"、"E"及"Z"为本领域技术人员熟悉的立体化学标识。

[0329] Me 甲基

[0330] Et 乙基

[0331] Pr 丙基

[0332] i-Pr 异丙基

[0333] Bu 丁基

[0334] i-Bu 异丁基

[0335] t-Bu 叔丁基

[0336] Ph 苯基

[0337] Bn 苄基

[0338] Boc或BOC 叔丁氧基羰基

[0339] Boc_2O 二碳酸二叔丁基酯

[0340] AcO或HOAc 乙酸

[0341] $AlCl_3$ 三氯化铝

[0342] AIBN 偶氮双异丁腈

[0343] BBr_3 三溴化硼

[0344] BCl_3 三氯化硼

[0345] BEMP 2-叔丁基亚胺基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯

[0346] BOP试剂 苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐

[0347] 伯格斯试剂(Burgess 1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲酰亚胺酯reagent)

[0348] CBz 苯甲氧羰基

[0349] DCM或CH_2Cl_2 二氯甲烷

[0350] CH_3CN或ACN 乙腈

[0351] $CDCl_3$ 氘代氯仿

[0352] $CHCl_3$ 氯仿

[0353] mCPBA或m-CPBA 间氯过苯甲酸

[0354] Cs_2CO_3 碳酸铯

[0355] $Cu(OAc)_2$ 乙酸铜(II)

[0356] Cy_2NMe N-环己基-N-甲基环己胺

[0357] DAST (二乙基氨基)三氟化硫

[0358] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0359] DCE 1,2-二氯乙烷

[0360] DEA 二乙胺

[0361] Dess-Martin 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂环戊-3-(1H)-酮

[0362] DIC或DIPCDI 二异丙基碳化二亚胺

[0363] DIEA、DIPEA或惠尼 二异丙基乙胺

[0364] 格氏碱(Hunig's base)

[0365] DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0366] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0367] DMF 二甲基甲酰胺

[0368] DMSO 二甲基亚砜

[0369] cDNA 互补DNA

[0370] Dppp (R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷

[0371] DuPhos (+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯

[0372] EDC N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳化二亚胺

[0373] EDCI N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳化二亚胺盐酸盐

[0374] EDTA 乙二胺四乙酸

[0375] (S,S)-EtDuPhosRh(I) (+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯(1,5-环辛二烯)铑(I)三氟甲烷磺酸盐

[0376] Et_3N或TEA 三乙胺

[0377] EtOAc 乙酸乙酯

[0378] Et_2O 乙醚

[0379] EtOH 乙醇

[0380] GMF 玻璃微纤维过滤器

[0381] Grubbs II (1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌

[0382] HCl 盐酸

[0383] HATU O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0384] HEPES 4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸

[0385] Hex 己烷

[0386] HOBt或HOBT 1-羟基苯并三唑

[0387] H_2O_2 过氧化氢

[0388] IBX 2-碘氧基苯甲酸

[0389] H_2SO_4 硫酸

[0390]	琼斯试剂(Jones	CrO_3于H_2SO_4水溶液中的2M溶液reagent)
[0391]	K_2CO_3	碳酸钾
[0392]	K_2HPO_4	磷酸氢二钾(磷酸氢钾)
[0393]	KOAc	乙酸钾
[0394]	K_3PO_4	磷酸三钾
[0395]	LAH	氢化锂铝
[0396]	LDA	二异丙基酰胺锂
[0397]	LG	离去基团
[0398]	LiOH	氢氧化锂
[0399]	MeOH	甲醇
[0400]	$MgSO_4$	硫酸镁
[0401]	MsOH或MSA	甲基磺酸/甲烷磺酸
[0402]	NaCl	氯化钠
[0403]	NaH	氢化钠
[0404]	$NaHCO_3$	碳酸氢钠
[0405]	Na_2CO_3	碳酸钠
[0406]	NaOH	氢氧化钠
[0407]	Na_2SO_3	亚硫酸钠
[0408]	Na_2SO_4	硫酸钠
[0409]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0410]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0411]	NH_3	氨
[0412]	NH_4Cl	氯化铵
[0413]	NH_4OH	氢氧化铵
[0414]	$NH_4^+HCO_2^-$	甲酸铵
[0415]	NMM	N-甲基吗啉
[0416]	OTf	三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯
[0417]	$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0418]	$Pd(OAc)_2$	乙酸钯(II)
[0419]	Pd/C	钯/碳
[0420]	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
[0421]	Ph_3PCl_2	三苯基膦二氯化物
[0422]	PG	保护基团
[0423]	$POCl_3$	氧氯化磷
[0424]	PPTS	吡啶鎓对甲苯磺酸盐
[0425]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0426]	PS	聚苯乙烯
[0427]	RT或rt	室温
[0428]	SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物

[0429] SiO_2 二氧化硅

[0430] $SnCl_2$ 氯化锡(II)

[0431] TBAF 氟化四正丁基铵

[0432] TBAI 碘化四正丁基铵

[0433] TFA 三氟乙酸

[0434] THF 四氢呋喃

[0435] THP 四氢吡喃

[0436] $TMSCHN_2$ 三甲基甲硅烷基重氮甲烷

[0437] $TMSCH_2N_3$ 三甲基甲硅烷基甲基叠氮化物

[0438] T3P 丙烷膦酸酐

[0439] TRIS 三(羟基甲基)氨基甲烷

[0440] pTsOH 对甲苯磺酸

[0441] IV.生物学

[0442] 溶血磷脂为膜衍生生物活性脂质介体。溶血磷脂包括(但不限于)溶血磷脂酸(1-酰基-2-羟基-sn-甘油-3-磷酸盐;LPA)、神经鞘胺醇-1-磷酸酯(S1P)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)及神经鞘氨基磷酸胆碱(SPC)。溶血磷脂影响基本的细胞功能,包括细胞增生、分化、生存、迁移、黏附、侵入及形态发生。所述功能影响许多生物过程,包括神经生成、血管生成、伤口愈合、免疫及致癌。

[0443] LPA通过特定G蛋白偶合受体(GPCR)以自分泌及副分泌的方式起作用。L结合至其同源GPCR(LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5、LPA_6)的LPA活化细胞内信号传导路径以产生多种生物反应。

[0444] 数量上而言,溶血磷脂(诸如LPA)与其的主要磷脂对应物(例如,磷酯酰胆碱、磷脂酰乙醇胺及神经鞘磷脂)相比为微量脂质种类。LPA具有作为生物效应分子的作用,且具有一系列不同生理作用,诸如(但不限于)对血压、血小板活化及平滑肌收缩的作用;及多种细胞效应,包括细胞生长、细胞变圆、轴突回缩、及肌动蛋白应力纤维形成及细胞迁移。LPA的作用主要由受体所介导。

[0445] LPA受体(LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5、LPA_6)经LPA的活化介导一系列下游信号传导级联。这包括(但不限于)有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)活化、腺苷酸环化酶(AC)抑制/活化、磷脂酶C(PLC)活化/Ca^{2+}迁移、花生油酸释放、Akt/PKB活化、及小型GTP酶、Rho、ROCK、Rac及Ras的活化。受到LPA受体活化所影响的其它路径包括(但不限于)环单磷酸腺苷(cAMP)、细胞分裂周期42/GTP-结合蛋白(Cdc42)、原致癌基因丝胺酸/苏胺酸-蛋白激酶Raf(c-RAF)、原致癌基因酪胺酸蛋白激酶Src(c-src)、细胞外信号调节激酶(ERK)、黏着斑激酶(FAK)、鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)、肝醣合成酶激酶3b(GSK3b)、c-jun氨基端激酶(JNK)、MEK、肌球蛋白轻链II(MLC II)、核因子kB(NF-kB)、N-甲基-D-天冬氨酸盐(NMDA)受体活化、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白质激酶A(PKA)、蛋白质激酶C(PKC)、ras-相关C3肉毒杆菌毒素底物1(RAC1)。实际路径及实现端点取决于一系列变量,包括受体使用、细胞类型、受体或信号传导蛋白的表达程度及LPA浓度。几乎所有哺乳动物细胞、组织及器官均共同表达若干LPA受体亚型,其指示LPA受体以协作方式发信号。LPA_1、LPA_2及LPA_3具有高度氨基酸序列相似性。

[0446] LPA由活化血小板、活化的脂肪细胞、神经元细胞及其它细胞类型产生。血清LPA通过多种酶路径产生，所述酶路径涉及单酰基甘油激酶、磷脂酶A_1、分泌性磷脂酶A_2及溶血磷脂酶D(lysoPLD)，包括自分泌运动因子。若干酶涉及LPA降解：溶血磷脂酶、脂质磷酸酯磷酸酯酶及诸如内吞蛋白(endophilin)的LPA酰基转移酶。人类血清中的LPA浓度据估计为1至5μM。血清LPA结合至白蛋白、低密度脂蛋白或其它蛋白质，其可能保护LPA免于快速降解。具有不同酰基链长及饱和度的LPA分子种类为天然存在的，包括1-棕榈酰基(16:0)、1-棕榈油酰基(16:1)、1-硬脂酰基(18:0)、1-油酰基(18:1)、1-亚油酰基(18:2)及1-二十碳四烯酰基(arachidonyl)(20:4)LPA。数量上微量的烷基LPA具有与酰基LPA相似的生物活性，且不同LPA种类以不同功效活化LPA受体亚型。

[0447] LPA受体

[0448] LPA_1(先前称为VZG-1/EDG-2/mrec1.3)与三种类型的G蛋白$G_{i/o}$、G_q及$G_{12/13}$偶联。通过这些G蛋白的活化，LPA通过LPA_1诱导一系列细胞反应，包括(但不限于)：细胞增殖、血清反应组件(SRE)活化、有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)活化、腺苷酸环化酶(AC)抑制、磷脂酶C(PLC)活化、Ca^{2+}迁移、Akt活化及Rho活化。

[0449] 在成年小鼠中观察到LPA_1的广泛表达，其明确地存在于睾丸、脑、心脏、肺、小肠、胃、脾、胸腺及骨骼肌中。同样地，人类组织也表达LPA_1；其存在于脑、心脏、肺、胎盘、结肠、小肠、前列腺、睾丸、卵巢、胰腺、脾、肾、骨骼肌及胸腺中。

[0450] LPA_2(EDG-4)还与三种类型的G蛋白($G_{i/o}$、G_q及$G_{12/13}$)偶联以介导LPA所诱导的细胞信号传导。在成年小鼠的睾丸、肾、肺、胸腺、脾及胃中及人类的睾丸、胰腺、前列腺、胸腺、脾及末梢血液白血球中观察到LPA_2的表达。LPA_2的表达在多种癌细胞系中上调，且已观察到具有在3'-非转译区中的突变的若干人类LPA_2转录变体。小鼠中的LPA_2的靶向缺失尚未显示明显表现型异常，但在小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)的原代培养中已证实正常LPA信号传导(例如，PLC活化、Ca^{2+}迁移及应力纤维形成)的显著损失。lpa1(-/-)lpa2(-/-)双-空小鼠的产生显示，许多LPA-诱导的反应(其包括细胞增生、AC抑制、PLC活化、Ca^{2+}迁移、JNK及Akt活化、及应力纤维形成)在双-空MEF中不存在或严重减少。除AC抑制(AC抑制在LPA_1(-/-)MEF中几乎消失)之外，所有所述反应均仅在LPA_1(-/-)或LPA_2(-/-)MEF中受部分影响。LPA_2在至少一些细胞类型中造成正常LPA-介导信号传导反应(Choi等人，Biochemica et Biophysica Acta 2008,1781，第531至539页)。

[0451] LPA_3(EDG-7)有别于LPA_1及LPA_2之处在于其能够与$G_{i/o}$及G_q偶联，但与$G_{12/13}$不偶联，且对具有饱和酰基链的LPA种类的反应少得多。LPA_3可介导多效性LPA-诱导的信号传导，包括PLC活化、Ca^{2+}迁移、AC抑制/活化及MAPK活化。当受到LPA刺激时，LPA_3在成神经细胞瘤细胞中的过度表达导致轴突伸长，而LPA_1或LPA_2的过度表达造成轴突收缩及细胞变圆。在成年小鼠的睾丸、肾、肺、小肠、心脏、胸腺及脑中观察到LPA_3的表达。在人类中，其发现于心脏、胰腺、前列腺、睾丸、肺、卵巢及脑(额叶皮层、海马体及杏仁核)中。

[0452] 与LPA_1、LPA_2及LPA_3相比，LPA_4($p2y_9$/GPR23)具有发散序列，与血小板活化因子(PAF)受体的相似性更紧密。LPA_4介导LPA诱导Ca^{2+}迁移及cAMP积聚，及与G蛋白Gs的功能偶联用于AC活化，以及与其它G蛋白的偶联。LPA_4基因在卵巢、胰脏、胸腺、肾脏及骨胳肌中表达。

[0453] LPA_5(GPR92)为GPCR的嘌呤簇(purinocluster)成员且在结构上与LPA_4最紧密相

关。LPA_5在人类心脏、胎盘、脾脏、大脑、肺及肠中表达。LPA_5在胃肠道的CD8+淋巴细胞区室中也显示极高的表达。

[0454] LPA_6(p2y5)为GPCR的嘌呤簇成员且在结构上与LPA_4最紧密相关。LPA_6为与G12/13-Rho信号传导路径偶联的LPA受体,且在人类毛囊的内部根鞘中表达。

[0455] 说明性生物活性

[0456] 伤口愈合

[0457] 正常伤口愈合通过一系列高度协调的事件发生,其中细胞、可溶因子及基质组分协同作用以修复损伤。愈合反应可以描述为以四个宽泛重叠的阶段进行:止血、炎症、增殖及重塑。许多生长因子及细胞因子被释放至伤口位点中,以启动及维持伤口的愈合过程。

[0458] 受伤时,损伤的血管活化血小板。经活化的血小板通过释放生物活性介体以诱导细胞增殖、细胞迁移、血液凝固及血管生成而在随后修复过程中起关键作用。LPA为活化血小板所释放的一种此类介体;其诱导血小板凝集且对周围细胞(诸如内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞及角质细胞)产生促有丝分裂/迁移作用。

[0459] 将LPA局部施加于小鼠皮肤伤口,通过增加细胞增殖/迁移来促进修复过程(伤口闭合且新上皮厚度增加)而不引起继发性炎症。

[0460] 生长因子及细胞因子活化真皮成纤维细胞使得所述真皮成纤维细胞随后自伤口边缘迁移至由纤维蛋白结块形成的临时基质中,随后,成纤维细胞增殖且通过分泌及组织特征性真皮胞外基质(ECM)而开始恢复真皮。伤口内越来越多的成纤维细胞及ECM的连续沉淀使得基质刚性增强,这是通过向新形成的肉芽组织施加小牵引力来达成。机械应力的增加联合转型生长因子β(TGFβ)诱导α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)表达且随后使成纤维细胞转型成成肌纤维细胞。成肌纤维细胞促进肉芽组织重塑,该重塑通过成肌纤维细胞收缩及通过ECM组分的产生来完成。

[0461] LPA调节成纤维细胞在伤口愈合中的许多重要功能,包括增殖、迁移、分化及收缩。伤口愈合需要成纤维细胞增殖以便填充开放的伤口。相比之下,纤维化的特征为主动合成ECM及促炎性细胞因子的成肌纤维细胞剧烈增殖及积聚。LPA可以增加或抑制在伤口愈合中具有重要作用的细胞类型的增殖,诸如上皮细胞及内皮细胞(EC)、巨噬细胞、角质细胞及成纤维细胞。LPA_1在LPA诱导的增殖中的作用由以下观测结果提供:自LPA_1受体剔除型小鼠分离的成纤维细胞在LPA刺激下的增殖减弱(Mills等人,Nat Rev.Cancer 2003;3:582-591)。LPA诱导成纤维细胞黏附、迁移、分化及收缩所不可或缺的细胞骨架变化。

[0462] 纤维化

[0463] 组织损伤起始一系列复杂的宿主伤口愈合反应;若成功,则这些反应恢复正常组织结构及功能。若不存在,则这些反应可导致组织纤维化及功能丧失。

[0464] 对于大多数器官及组织而言,纤维化发展涉及多种事件及因素。涉及纤维化发展的分子包括蛋白质或肽(促纤维化细胞因子、趋化因子、金属蛋白酶等)及磷脂。涉及纤维化发展的磷脂包括血小板活化因子(PAF)、磷脂酰基胆碱、神经鞘胺醇-1磷酸酯(S1P)及溶血磷脂酸(LPA)。

[0465] 多种肌肉营养不良的特征为肌肉组织的渐进性无力及消瘦,以及广泛纤维化。已显示LPA处理所培养的肌母细胞诱导结缔组织生长因子(CTGF)显著表达。CTGF随后诱导胶原蛋白、纤维结合蛋白及整合素表达且诱导这些肌母细胞发生去分化。LPA处理多种细胞类

型诱导可再现及高水平的CTGF诱导(J.P.Pradere等人,LPA_1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis,J.Am.Soc.Nephrol.18(2007)3110-3118;N.Wiedmaier等人,Int J Med Microbiol;298(3-4):231-43,2008)。CTGF为促纤维化细胞因子,其在下游且与TGFβ并联传导信号。

[0466] 已发现通过LPA的处理加剧涉及牙龈纤维黏液瘤发展的牙龈上皮细胞表达CTGF(A.Kantarci等人,J.Pathol.210(2006)59-66)。

[0467] LPA与肝纤维化的进展相关。LPA在体外诱导星形细胞及肝细胞增殖。这些活化细胞为负责ECM在肝中积聚的主要细胞类型。此外,LPA血浆水平在啮齿动物中、在CCl_4诱导的肝纤维化期间升高,或在人类中、在C型肝炎病毒诱导的肝纤维化中升高(N.Watanabe等人,Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity,Life Sci.81(2007)1009-1015;N.Watanabe等人,J.Clin.Gastroenterol.41(2007)616-623)。

[0468] 已报导注射博来霉素(bleomycin)的兔及啮齿动物的支气管肺泡灌洗液中的磷脂浓度增加(K.Kuroda等人,Phospholipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis,Inhal.Toxicol.18(2006)389-393;K.Yasuda等人,Lung 172(1994)91-102)。

[0469] LPA与心脏病及心肌重塑相关。血清LPA水平在患者心肌梗塞之后增加且LPA刺激大鼠心脏成纤维细胞增殖及胶原蛋白产生(Chen等人,FEBS Lett.2006年8月21日;580(19):4737-45)。

[0470] 肺纤维化

[0471] 在肺部中,针对损伤的伤口愈合反应异常促成纤维化肺病的发病机制。纤维化肺病,诸如特发性肺纤维化(IPF),与高发病率及死亡率相关。

[0472] LPA为肺纤维化中成纤维细胞募集的重要介体。LPA及LPA_1在肺纤维化中起关键致病作用。成纤维细胞趋化活性在肺纤维化患者的肺中起重要作用。依据LPA_1受体介导的血管渗漏与成纤维细胞募集的增强(两者均为促纤维化事件)来解释LPA_1受体刺激的促纤维化效应。LPA-LPA_1路径在IPF中具有介导成纤维细胞迁移及血管渗漏的作用。最终结果为以此纤维化病况为特征的异常愈合过程。

[0473] LPA_1受体为在来自IPF患者的成纤维细胞上表达最高的LPA受体。此外,获自IPF患者的BAL诱导人类胎儿肺成纤维细胞的趋化性,该趋化性被双重LPA_1-LPA_3受体拮抗剂Ki16425阻断。在博来霉素诱导的肺损伤小鼠实验模型中,显示支气管肺泡灌洗样品中的LPA水平高于未暴露的对照。LPA_1基因剔除的小鼠在博来霉素攻击之后免于发生纤维化,同时成纤维细胞积聚及血管渗漏减少。相较于健康对照,在患有IPF的人类个体的支气管肺泡灌洗样品中观测到高LPA水平。这些样品中增强的成纤维细胞趋化活性被Ki16425抑制,表明LPA-LPA受体路径介导成纤维细胞的迁移(Tager等人,Nature Medicine,2008,14,45-54)。

[0474] LPA-LPA_1路径在肺纤维化中、在成纤维细胞募集及血管渗漏方面至关重要。

[0475] 通过αvβ6整合素对潜在TGF-β的活化在肺损伤及纤维化的发展中起关键作用(Munger等人,Cell,第96卷,319-328,1999)。LPA诱导αvβ6介导人类肺上皮细胞上的TGF-β活化(Xu等人,Am.J.Pathology,2009,174,1264-1279)。LPA诱导αvβ6介导的TGF-β活化由

LPA_2受体介导。相较于正常人类肺组织，IPF患者的肺纤维化区域中的上皮细胞及间叶细胞中的LPA_2受体表达增强。LPA-LPA_2路径有助于肺纤维化中的TGF-β路径的活化。在一些实施方案中，抑制LPA_2的化合物显示治疗肺纤维化的功效。在一些实施方案中，与仅抑制LPA_1或LPA_2的化合物相比，抑制LPA_1与LPA_2的化合物均显示改良的治疗肺纤维化的功效。

[0476] 在IPF患者的26周临床试验中，LPA_1拮抗剂BMS-986020显示显著降低FVC(用力肺活量)衰减速率(Palmer等人,Chest,2018,154,1061-1069)。

[0477] 肾纤维化

[0478] LPA及LPA_1涉及肾脏纤维化的病源学。LPA对肾小球膜细胞的增殖与收缩均具有作用，且因此与增生性肾小球肾炎有关(C.N.Inoue等人,Clin.Sci.(Colch.)1999,96,431-436)。在肾纤维化的动物模型[单侧输尿管阻塞(UUO)]中，发现肾LPA受体在基底条件下以$LPA_2>LPA_3=LPA_1>>LPA_4$的表达次序表达。此模型以加速方式模拟肾纤维化的发展，包括肾炎、成纤维细胞活化及细胞外基质在肾小管间质中的积聚。UUO显著诱导LPA_1受体表达。与此并行的是，肾脏外植体的条件培养基中产生肾LPA(3.3倍增加)。对侧肾在LPA释放及LPA受体表达方面未展现显著变化。此表明LPA在纤维化中的作用的前提条件得到满足：配体(LPA)的产生及其受体之一(LPA_1受体)的诱导(J.P.Pradere等人,Biochimica et Biophysica Acta,2008,1781,582-587)。

[0479] 在LPA_1受体基因剔除(LPA_1(-/-)的小鼠中，肾纤维化的发展明显减弱。经LPA受体拮抗剂Ki16425处理的UUO小鼠与LPA_1(-/-)小鼠的概况十分相似。

[0480] LPA可以参与单核细胞/巨噬细胞的腹膜内积聚且LPA可以诱导促纤维化细胞因子CTGF在人类成纤维细胞的原代培养物中的表达(J.S.Koh等人,J.Clin.Invest.,1998,102,716-727)。

[0481] 对小鼠上皮肾细胞株MCT的LPA处理诱导促纤维化细胞因子CTGF的表达快速增加。CTGF在UUO诱导肾小管间质性纤维化(TIF)中起关键作用，且涉及TGFβ的促纤维化活性。LPA受体拮抗剂Ki16425共处理几乎完全地遏制此诱导作用。在一个方面中，LPA在肾脏中的促纤维化活性是由LPA对涉及CTGF诱导的肾细胞的直接作用导致的。

[0482] 肝纤维化

[0483] LPA涉及肝病及纤维化。在与纤维化增加相关的肝炎患者及动物肝脏损伤模型中，血浆LPA水平及血清自分泌运动因子(负责产生LPA的酶)升高。LPA还调节肝脏细胞功能。小鼠肝星形细胞表达LPA_1及LPA_2受体且LPA刺激肝成肌纤维细胞迁移。

[0484] 眼纤维化

[0485] LPA涉及眼伤口愈合。在正常兔角膜上皮细胞、角化细胞及内皮细胞中可检测到LPA_1及LPA_3受体，且损伤后的角膜上皮细胞中的LPA_1及LPA_3表达增加。

[0486] LPA及其同源物存在于兔眼的眼房液及泪腺液中，且这些水平在兔角膜损伤模型中增加。

[0487] LPA诱导兔角膜内皮细胞及上皮细胞中形成肌动蛋白应力纤维且促进角膜成纤维细胞收缩。LPA还刺激人类视网膜色素沉着上皮细胞增殖。

[0488] 心脏纤维化

[0489] LPA涉及心肌梗塞及心脏纤维化。心肌梗塞(MI)后的患者中出现血清LPA水平增加且LPA刺激大鼠心脏成纤维细胞增殖及产生胶原蛋白(纤维化)。LPA1与LPA3受体均在人类

心脏组织中高度表达。

[0490] 纤维化的治疗

[0491] 在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的纤维化。在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的器官或组织的纤维化。在一个方面中，为一种预防哺乳动物的纤维化病况的方法，该方法包括向具有产生一种或多种纤维化病况的风险的哺乳动物给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个方面中，所述哺乳动物已暴露于已知增加器官或组织的纤维化风险的一种或多种环境条件。在一个方面中，所述哺乳动物已暴露于已知增加肺纤维化、肝脏纤维化或肾脏纤维化风险的一种或多种环境条件。在一个方面中，所述哺乳动物具有产生器官或组织纤维化的基因倾向。在一个方面中，向哺乳动物给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐以预防或最小化损伤之后的疤痕。在一个方面中，损伤包括手术。

[0492] 如本文所用，术语“纤维化”或“纤维化病症”是指与细胞和/或纤维结合蛋白和/或胶原蛋白的异常积聚和/或增强的成纤维细胞募集相关的病况，且包括(但不限于)个别器官或组织的纤维化，诸如心脏、肾脏、肝脏、关节、肺、胸膜组织、腹膜组织、皮肤、角膜、视网膜、肌肉骨胳及消化道。

[0493] 涉及纤维化的示例性疾病、病症或病况包括(但不限于)：与纤维化有关的肺病，例如特发性肺纤维化、全身炎症(诸如类风湿性关节炎)继发性肺纤维化、硬皮病、狼疮、隐原性纤维化肺泡炎、辐射诱导纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、硅肺病、石棉诱导肺或胸膜纤维化、急性肺损伤及急性呼吸窘迫(包括细菌性肺炎诱导、创伤诱导、病毒性肺炎诱导、呼吸器诱导、非肺败血症诱导及抽吸诱导)；与损伤/纤维化有关的慢性肾病变(肾脏纤维化)，例如全身炎症继发肾小球肾炎，诸如狼疮及硬皮病、糖尿病、肾小球肾炎、局灶性节段性肾小球硬化症、IgA肾病、高血压、同种移植及奥尔波特综合征(Alport)；肠道纤维化，例如硬皮病，及辐射诱导的肠道纤维化；肝纤维化，例如肝硬化、酒精诱导的肝纤维化、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、胆管损伤、原发性胆汁性肝硬化、感染或病毒诱导的肝纤维化(例如慢性HCV感染)，及自体免疫性肝炎；头颈部纤维化，例如辐射诱导；角膜瘢痕，例如LASIK(激光辅助原位角膜重塑术，laser-assisted in situ keratomileusis)、角膜移植及小梁切除术；肥厚性瘢痕及瘢痕瘤，例如烧伤诱导或手术；及其它纤维化疾病，例如结节病、硬皮病、脊髓损伤/纤维化、骨髓纤维化、血管再狭窄、动脉粥样硬化、动脉硬化、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener’s granulomatosis)、混合型结缔组织疾病，及佩洛尼氏疾病(Peyronie’s disease)。

[0494] 在一个方面中，患有以下非限制性示例性疾病、病症或病况中的一者的哺乳动物将受益于用式(I)化合物或其药学上可接受的盐的疗法：动脉粥样硬化、血栓、心脏病、血管炎、瘢痕组织形成、再狭窄、静脉炎、COPD(慢性阻塞性肺病)、肺高血压、肺纤维化、肺炎、肠道黏连、膀胱纤维化及膀胱炎、鼻腔通道纤维化、鼻窦炎、嗜中性粒细胞介导的炎症，及成纤维细胞介导的纤维化。

[0495] 在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗纤维化的其它药剂一起向患有器官或组织纤维化或器官或组织倾向于产生纤维化的哺乳动物给药。在一个方面中，一种或多种药剂包括皮质类固醇。在一个方面中，一种或多种药剂包括免疫抑制剂。在一个方面中，一种或多种药剂包括B细胞拮抗剂。在一个方面中，一种或多

种药剂包括子宫珠蛋白(uteroglobin)。

[0496] 在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的皮肤病症。如本文所用,术语“皮肤学病症”是指皮肤病症。此类皮肤学病症包括(但不限于)增生性或炎性皮肤病症,诸如异位性皮肤炎、大疱性病症、胶原病、银屑病、硬皮病、银屑病性病灶、皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮、伤口愈合、瘢痕、肥厚性瘢痕、瘢痕瘤、川崎病(Kawasaki Disease)、红斑痤疮、休格连-拉索综合征(Sjogren-Larsso Syndrome)和荨麻疹。在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗全身性硬化症。

[0497] 疼痛

[0498] 由于LPA在组织损伤之后释放,因此LPA_1在神经痛的起始中起重要作用。不同于LPA_2或LPA_3,LPA_1在背根神经节(DRG)与背根神经元中表达。将反义寡脱氧核苷酸(AS-ODN)用于LPA_1及LPA_1剔除型小鼠发现,LPA诱导的机械异常疼痛及痛觉过敏以LPA_1依赖性方式介导。LPA_1及下游Rho-ROCK活化在神经痛信号传导的起始中起作用。用肉毒梭菌C3胞外酶(BoTXC3,Rho抑制剂)或Y-27632(ROCK抑制剂)的预处理完全消除神经损伤小鼠的异常疼痛及痛觉过敏。LPA还诱导背根脱髓鞘,这通过BoTXC3预防。在LPA_1剔除型小鼠或AS-ODN注射的野生型小鼠中未观测到损伤所致的背根脱髓鞘。LPA信号传导似乎以LPA_1及Rho依赖性方式诱导重要的神经痛标记物,诸如蛋白激酶Cγ(PKCγ)及电压门控性钙信道α2δ1子单元(Caα2δ1)(M.Inoue等人,Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling,Nat.Med.10(2004)712-718)。

[0499] 在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的疼痛。在一个方面中,疼痛为急性疼痛或慢性疼痛。在另一方面中,疼痛为神经痛。

[0500] 在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗肌肉纤维疼痛。在一个方面中,肌肉纤维疼痛源于收缩(自发)肌肉中形成纤维性瘢痕组织。纤维化使组织黏合且抑制血流,产生疼痛。

[0501] 癌症

[0502] 溶血性磷脂受体信号传导在癌症的病源学中起作用。溶血磷脂酸(LPA)及其G蛋白偶联受体(GPCR)LPA_1、LPA_2和/或LPA_3在若干类型的癌症的发展中起作用。癌症的起始、进展及转移涉及若干个并行及连续的过程,包括细胞增殖及生长、存活及抗细胞凋亡、细胞迁移、外来细胞渗透至界定的细胞层和/或器官中,及促进血管生成。在生理学及病理生理学条件下控制由LPA信号传导引起的这些过程中的每一者强调调节LPA信号传导路径用于治疗癌症的潜在治疗有用性,尤其在LPA受体或ATX/lysoPLD层面上。自分泌运动因子(ATX)为最初自人类黑色素瘤细胞的条件培养基中分离出的促转移酶,其通过LPA的产生来刺激多种生物活性,包括血管生成及促进细胞生长、迁移、存活及分化(Mol Cancer Ther 2008;7(10):3352-62)。

[0503] LPA通过其自身GPCR传导信号,从而活化多种下游效应子路径。此类下游效应子路径在癌症中起作用。LPA及其GPCR通过主要的致癌信号传导路径与癌症关联。

[0504] LPA通过增加细胞的活动性及侵袭性来促成肿瘤发生。LPA已涉及卵巢癌的起始或进展。LPA以显著浓度(2-80μM)存在于卵巢癌患者的腹水中。相较于正常的卵巢表面上皮细胞,卵巢癌细胞组成性地产生增加量的LPA,卵巢上皮癌的前体。与对照相比,在来自患有早期卵巢癌的患者的血浆中也检测到升高的LPA水平。与正常卵巢表面上皮细胞相比,LPA受

体(LPA_2及LPA_3)还在卵巢癌细胞中过度表达。LPA通过卵巢癌细胞中Cox-2mRNA的转录活化及转录后增强来刺激Cox-2表达。Cox2产生的前列腺素已与多种人类癌症相关,且Cox-2活性的药理学抑制减少结肠癌发展且减少患有家族性腺瘤息肉病的患者中的腺瘤的尺寸及数目。LPA还涉及前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、头颈癌、肠癌(结肠直肠癌)、甲状腺癌及其它癌症的起始或进展(Gardell等人,Trends in Molecular Medicine,第12卷,第2期,第65-75页,2006;Ishii等人,Annu.Rev.Biochem,73,321-354,2004;Mills等人,Nat.Rev.Cancer,3,582-591,2003;Murph等人,Biochimica et Biophysica Acta,1781,547-557,2008)。

[0505] 针对LPA的细胞反应通过溶血磷脂酸受体介导。例如,LPA受体介导胰脏癌细胞株的迁移与侵入:LPA_1及LPA_3(Ki16425)及LPA_1特异性siRNA的拮抗剂有效地阻断响应于胰脏癌患者的LPA及腹膜液(腹水)的体外迁移;另外,Ki16425阻断LPA诱导及腹水诱导的高腹膜转移性胰脏癌细胞株的侵入活性(Yamada等人,J.Biol.Chem.279,6595-6605,2004)。

[0506] 结肠直肠癌细胞株显示LPA_1 mRNA的显著表达,并通过细胞迁移及产生血管生成因子来回应于LPA。LPA受体的过度表达在甲状腺癌的发病机制中起作用。LPA_3最初从前列腺癌细胞克隆,与LPA诱导前列腺癌细胞发生自分泌增殖的能力一致。

[0507] LPA在许多类型的癌症中对癌症进展具有刺激作用。LPA由前列腺癌细胞株产生且诱导前列腺癌细胞株增殖。LPA通过LPA_1信号传导来诱导人类结肠癌DLD1细胞增殖、迁移、黏附及分泌血管生成因子。在其它人类结肠癌细胞株(HT29及WiDR)中,LPA增强细胞增殖及血管生成因子分泌。在其它结肠癌细胞株中,LPA_2及LPA_3受体活化引起细胞增殖。LPA代谢的基因或药理学操纵、受体信号传导的特异性阻断和/或下游信号转导路径的抑制代表癌症治疗的方法。

[0508] 已报导LPA及其它磷脂刺激卵巢癌细胞株表达白介素-8(IL-8)。在一些实施方案中,卵巢癌中的高IL-8浓度分别与针对化学疗法的不良初始反应及不良预后相关。在动物模型中,IL-8及其它生长因子(诸如血管内皮生长因子(VEGF))的表达与卵巢癌细胞的致瘤性增强、腹水形成、血管生成及侵袭性相关。在一些方面中,IL-8为卵巢癌的癌症进展、抗药性及预后的重要调节因子。在一些实施方案中,式(I)化合物抑制或减少卵巢癌细胞株中的IL-8表达。

[0509] 在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗癌症。在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗恶性及良性增生疾病。在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于预防或减少肿瘤细胞增殖、癌瘤、胸膜间皮瘤的侵入及转移(Yamada,Cancer Sci.,2008,99(8),1603-1610)或腹膜间皮瘤、癌症疼痛、骨骼转移(Boucharaba等人,J.Clin.Invest.,2004,114(12),1714-1725;Boucharaba等人,Proc.Natl.acad.Sci.,2006,103(25)9643-9648)。在一个方面中,为一种治疗哺乳动物的癌症的方法,该方法包括向该哺乳动物给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐及第二治疗剂,其中所述第二治疗剂为抗癌剂。

[0510] 如本文所用,术语“癌症”是指细胞的异常生长,其倾向于以不可控方式增殖且在一些情况下,倾向于转移(扩散)。癌症类型包括(但不限于)处于疾病的任何阶段、有或无转移的实体肿瘤(诸如膀胱、肠、脑部、乳腺、子宫内膜、心脏、肾脏、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰脏或其它内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤的肿瘤(黑色素瘤或基底细胞癌))或血

液肿瘤(诸如白血病)。

[0511] 癌症的其它非限制性实例包括急性淋巴母细胞白血病、急性骨髓白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/杆状瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤及恶性纤维组织细胞瘤)、脑干神经胶质瘤、脑瘤、脑及脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、子宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)肿瘤家族、眼癌、成视网膜细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道基质瘤(GIST)、胃肠道基质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝脏)癌症、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰脏)、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、肾癌、兰格汉氏细胞组织细胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、间皮瘤、口腔癌、慢性骨髓性白血病、骨髓白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口咽癌、骨肉瘤、骨骼恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低度恶性潜在肿瘤、胰腺癌、乳头状瘤症、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、中等分化的松果体实质性肿瘤、成松果体细胞瘤及幕上原始神经外胚层肿瘤、脑垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾脏)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤肿瘤家族、肉瘤、卡波西肉瘤、塞扎里综合征(Sézary syndrome)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、幕上原始神经外胚层瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、威尔姆斯肿瘤(Wilms tumor)。

[0512] 卵巢癌患者的腹水及乳腺癌积液中的LPA及囊泡的浓度增加表明其可为早期诊断标记、预后指标,或针对疗法的反应指标(Mills等人,Nat.Rev.Cancer.,3,582-591,2003;Sutphen等人,Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.13,1185-1191,2004)。腹水样品中的LPA浓度始终高于匹配的血浆样品。

[0513] 呼吸性及过敏性病症

[0514] 在一个方面中,LPA为呼吸道疾病的发病机制的促成者。在一个方面中,呼吸道疾病为哮喘。LPA的促炎作用包括肥大细胞脱粒、平滑肌细胞收缩及树突状细胞释放细胞因子。呼吸道平滑肌细胞、上皮细胞及肺成纤维细胞均显示针对LPA的响应。LPA诱导人类支气管上皮细胞分泌IL8。在来自患有哮喘、慢性阻塞性肺病、肺类肉瘤病及急性呼吸窘迫综合征的患者的BAL流体中发现IL-8浓度增加,且已显示IL-8加剧哮喘患者的呼吸道炎症及呼吸道重塑。LPA_1、LPA_2及LPA_3受体均已显示有助于LPA诱导IL-8产生。克隆被LPA活化的多种GPCR的研究证明肺中存在LPA_1、LPA_2及LPA_3的mRNA(J.J.A.Contos等人,Mol.Pharmacol.58,1188-1196,2000)。

[0515] 血小板释放LPA在损伤位点处活化及其能够促进成纤维细胞增殖及收缩为LPA作

为伤口修复介体的特征。在呼吸道疾病的情形下，哮喘为炎症，其中不当的呼吸道“修复”过程引起呼吸道发生结构性“重塑”。在哮喘中，呼吸道的细胞由于多种损害(包括过敏原、污染物、其它吸入的环境媒介物、细菌及病毒)而经历进行中的损伤，导致以哮喘为特征的慢性炎症。

[0516] 在一个方面中，在哮喘个体中，正常修复介体(包括LPA)的释放加大或修复介体的作用不适当地延长，导致不适当的呼吸道重塑。哮喘中所观测到的重塑呼吸道的主要结构特征包括网状层增厚(基底膜样结构恰好位于呼吸道上皮细胞下方)、成肌纤维细胞成纤维细胞的数目增加及活化、平滑肌层增厚、黏液腺数目及黏液分泌物增加，及整个呼吸道壁中的结缔组织及毛细管床的变化。在一个方面中，LPA促成呼吸道中的这些结构变化。在一个方面中，LPA涉及哮喘中的急性呼吸道高反应性。重塑的哮喘呼吸道的内腔由于呼吸道壁增厚而较窄，因此空气流减少。在一个方面中，LPA促成哮喘呼吸道的长期结构重塑及急性过度反应。在一个方面中，LPA导致过度反应，该过度反应为哮喘急性恶化的初始特征。

[0517] 除了LPA介导细胞反应之外，导致这些反应的若干种LPA信号传导路径组分与哮喘相关。EGF受体上调由LPA诱导且还见于哮喘呼吸道中(M.Amishima等人，Am.J.Respir.Crit.Care Med.157,1907-1912,1998)。慢性炎症为哮喘的促成者，且LPA活化的若干转录因子已知涉及炎症(Ediger等人,Eur Respir J 21:759-769,2003)。

[0518] 在一个方面中，LPA刺激成纤维细胞增殖及收缩及细胞外基质分泌，导致其它呼吸道疾病的纤维增生特征，诸如慢性支气管炎、肺气肿及间质肺病中存在的细支气管周纤维化。肺气肿还与肺泡壁的轻度纤维化相关，该特征据信代表试图修复肺泡损伤。在另一方面中，LPA在纤维化间质性肺病及闭塞性细支气管炎中起作用，其中胶原蛋白与成肌纤维细胞均增加。在另一方面中，LPA涉及构成慢性阻塞性肺病的多种综合征中的若干者。

[0519] 体内给药LPA诱发呼吸道过度反应、瘙痒抓挠反应、嗜酸性粒细胞及嗜中性粒细胞的浸润及活化、血管重塑及痛觉屈肌反应。LPA还诱导小鼠及大鼠肥大细胞释放组胺。在急性过敏反应中，组胺诱导各种反应，诸如平滑肌收缩、血浆渗出及黏液产生。血浆渗出在呼吸道中为重要的，因为渗漏及随后的呼吸道壁水肿导致呼吸道过度反应的发展。血浆渗出在眼过敏病症中进展为结膜肿胀，且在过敏性鼻炎中进展为鼻阻塞(Hashimoto等人,J Pharmacol Sci 100,82-87,2006)。在一个方面中，LPA诱导的血浆渗出通过一种或多种LPA受体、通过肥大细胞释放组胺来介导。在一个方面中，LPA受体包括LPA_1和/或LPA_3。在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的各种过敏病症。在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的呼吸道疾病、病症或病况。在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的哮喘。在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物的慢性哮喘。

[0520] 如本文所用，术语“呼吸道疾病”是指影响涉及呼吸的器官(诸如鼻、咽、喉、耳咽管、气管、支气管、肺、相关肌肉(例如横膈膜及肋间肌)及神经)的疾病。呼吸道疾病包括(但不限于)哮喘、成人呼吸窘迫综合征及过敏性(外因)哮喘、非过敏性(内因)哮喘、急性严重哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱导的哮喘、阿司匹林(aspirin)敏感性哮喘、运动诱导的哮喘、等二氧化碳过度通气(isocapnic hyperventilation)、儿童发作哮喘、成人发作哮喘、咳嗽变异型哮喘、职业哮喘、类固醇抗性哮喘、季节性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病，包括慢性支气管炎或肺气肿、肺高血压、间质性肺纤

维化和/或呼吸道炎症及囊肿性纤维化，及低氧症。

[0521] 如本文所用，术语“哮喘”是指肺部的任何病症，其特征为与任何原因(内因、外因或两者；过敏或非过敏)所致的呼吸道收缩相关的肺气流变化。术语哮喘可与一个或多个形容词一起使用以指示病因。

[0522] 在一个方面中，本文中提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的慢性阻塞性肺病的用途，包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。另外，慢性阻塞性肺病包括(但不限于)慢性支气管炎或肺气肿、肺高血压、间质性肺纤维化和/或呼吸道炎症，及囊肿性纤维化。

[0523] 神经系统

[0524] 神经系统为LPA_1表达的主要基因座；在整个大脑发育期间，其在空间及时间上受到调控。在哺乳动物中，寡树突神经胶质细胞(中枢神经系统(CNS)中的髓鞘生成细胞)表达LPA_1。另外，许旺氏细胞(Schwann cells)(周边神经系统的髓鞘生成细胞)也表达LPA_1，其涉及调控许旺氏细胞存活及形态。这些观测结果鉴别受体介导的LPA信号传导在神经生成、细胞存活及髓鞘形成中的重要功能。

[0525] 周边神经系统细胞株暴露于LPA导致其过程快速收缩，从而引起细胞圆化，其部分地通过肌动蛋白细胞骨架的聚合介导。在一个方面中，当血脑障壁受损且血清组分渗漏至大脑中时，LPA在病理性条件下引起神经元变性(Moolenaar,Curr.Opin.Cell Biol.7:203-10,1995)。来自大脑皮质的永生化CNS成神经细胞细胞株通过Rho活化及肌纤凝蛋白相互作用也呈现针对LPA暴露的收缩反应。在一个方面中，LPA与局部缺血后神经损伤相关(J.Neurochem.61,340,1993;J.Neurochem.,70:66,1998)。

[0526] 在一个方面中，提供适用于治疗或预防哺乳动物的神经系统病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。如本文所使用，术语“神经系统病症”是指改变大脑、脊髓或周边神经系统的结构或功能的病况，包括(但不限于)阿兹海默氏病(Alzheimer's Disease)、脑水肿、脑缺血、中风、多发性硬化、神经病变、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、钝器或手术创伤之后发现的那些疾病(包括手术后认知功能障碍及脊髓或脑干损伤)，以及神经方面的病症，诸如退行性椎间盘病及坐骨神经痛。

[0527] 在一个方面中，提供用于治疗或预防哺乳动物的CNS病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。CNS病症包括(但不限于)多发性硬化症、帕金森氏病、阿兹海默症氏病、中风、大脑缺血、视网膜局部缺血、手术后认知功能障碍、偏头痛、周边神经病变/神经痛、脊髓损伤、大脑水肿及头部损伤。

[0528] 心血管病症

[0529] 在溶血磷脂受体靶向缺失之后观测到的心血管表型揭示溶血磷脂信号传导在血管发育及成熟、动脉粥样硬化斑形成及心率维持中的重要作用(Ishii,I.等人,Annu.Rev.Biochem.73,321-354,2004)。血管生成(由预先存在的血管结构形成新毛细血管网络)通常在局部缺血性损伤之后的伤口愈合、组织生长及心肌血管生成中启用。肽生长因子(例如血管内皮生长因子(VEGF))及溶血磷脂控制血管内皮细胞(VEC)及周围血管平滑肌细胞(VSMC)的协调增殖、迁移、黏附、分化及组装。在一个方面中，介导血管生成的过程的调节异常引起动脉粥样硬化、高血压、肿瘤生长、类风湿性关节炎及糖尿病性视网膜病变(Osborne,N.及Stainier,D.Y.Annu.Rev.Physiol.65,23-43,2003)。

[0530] 溶血性磷脂受体引起的下游信号传导路径包括Rac依赖性层状突出物形成(例如LPA_1)及Rho依赖性应力纤维形成(例如LPA_1),其在细胞迁移及黏附中具有重要作用。血管内皮细胞功能异常可以使平衡自血管舒张转向血管收缩,并引起高血压及血管重塑,其为动脉粥样硬化的风险因素(Maguire,J.J.等人,Trends Pharmacol.Sci.26,448-454,2005)。

[0531] 除了其总体进展之外,LPA还促成动脉粥样硬化的早期(障壁功能障碍及内皮的单核细胞黏附)及晚期(血小板活化及动脉内血栓形成)。在早期,来自许多来源的LPA积聚于病灶中,并活化血小板上所表达的其同源GPCR(LPA_1及LPA_3)(Siess,W.Biochim.Biophys.Acta 1582,204-215,2002;Rother,E.等人,Circulation 108,741-747,2003)。这触发血小板形状变化及聚集,导致动脉内血栓形成及潜在的心肌梗塞及中风。LPA还可为VSMC的有丝分裂原及运动因子以及内皮细胞及巨噬细胞的活化因子,以支持其致动脉粥样硬化活性。在一个方面中,患有心血管疾病的哺乳动物受益于预防血栓及新生内膜斑形成的LPA受体拮抗剂。

[0532] 在一个方面中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的心血管疾病。

[0533] 如本文所用,术语“心血管疾病”是指影响心脏或血管或两者的疾病,包括(但不限于):心律不整(心房或心室或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心律扰动;心肌缺血;心肌梗塞;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的周边阻塞性动脉病变;大脑、心脏或其它器官或组织局部缺血之后的再灌注损伤;内毒素、手术或创伤性休克;高血压、心脏瓣膜病、心脏衰竭、异常血压;休克;血管收缩(包括与偏头痛有关的血管收缩);血管异常、炎症、限于单一器官或组织的机能不全。

[0534] 在一个方面中,本文提供用于预防或治疗血管收缩、动脉粥样硬化及其后遗症心肌缺血、心肌梗塞、主动脉动脉瘤、血管炎及中风的方法,包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物或药剂至少一次。

[0535] 在一个方面中,本文提供心肌缺血和/或内毒素休克之后减少心脏再灌注损伤的方法,其包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0536] 在一个方面中,本文提供用于减少哺乳动物中的血管收缩的方法,其包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0537] 在一个方面中,本文提供用于降低或预防哺乳动物的血压升高的方法,包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0538] 炎症

[0539] LPA已显示通过调节免疫细胞(诸如T/B淋巴细胞及巨噬细胞)的活性/功能来调控免疫反应。在活化T细胞中,LPA通过LPA_1活化IL-2产生/细胞增殖(Gardell等人,TRENDS in Molecular Medicine第12卷,第2期,2006年2月)。LPA诱导炎症反应基因的表达由LPA_1及LPA_3介导(Biochem Biophys Res Commun.363(4):1001-8,2007)。另外,LPA调节炎症细胞的趋化性(Biochem Biophys Res Commun.,1993,15;193(2),497)。已知免疫细胞响应于LPA的增殖及细胞因子分泌活性(J.Imuunol.1999,162,2049)、响应于LPA的血小板凝集活性、单核细胞加速迁移活性、成纤维细胞中的NF-κB活化、纤维结合蛋白对细胞表面的结合

增强，及其类似者。因此，LPA与各种炎症/免疫疾病相关。

[0540] 在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的炎症。在一个方面中，LPA_1和/或LPA_3的拮抗剂可用于治疗或预防哺乳动物的炎症/免疫病症。在一个方面中，LPA_1拮抗剂为式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0541] 炎症/免疫病症的实例包括银屑病、类风湿性关节炎、血管炎、炎性肠病、皮肤炎、骨关节炎、哮喘、炎性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、湿疹、同种异体或异种移植(器官、骨髓、干细胞及其它细胞及组织)移植排斥、移植物抗宿主疾病、红斑狼疮、炎症、I型糖尿病、肺纤维化、皮肌炎、休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、甲状腺炎(例如桥本氏(Hashimoto's)及自体免疫甲状腺炎)、重症肌无力、自体免疫溶血性贫血、多发性硬化症、囊肿性纤维化、慢性复发性肝炎、原发胆汁性肝硬化、过敏性结膜炎及异位性皮肤炎。

[0542] 其它疾病、病症或病况

[0543] 根据一个方面，为治疗、预防、逆转、阻止或减缓LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况进展(一旦其变得临床上明显)或治疗与LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况相关或有关的症状的方法，其通过向哺乳动物给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐来完成。在某些实施方案中，受试者在给药时已患有LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况，或处于产生LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况的风险中。

[0544] 在某些方面中，通过给药治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐(至少一次)来直接或间接地调节哺乳动物中的LPA_1活性。此类调节包括(但不限于)降低和/或抑制LPA_1活性。在其它方面中，通过给药治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐(至少一次)来直接或间接地调节(包括降低和/或抑制)哺乳动物中的LPA活性。此类调节包括(但不限于)降低和/或抑制LPA受体的量和/或活性。在一个方面中，LPA受体为LPA_1。

[0545] 在一个方面中，LPA对从膀胱分离的膀胱平滑肌细胞具有收缩作用，并且促进前列腺源上皮细胞的生长(J.Urology,1999,162,1779-1784;J.Urology,2000,163,1027-1032)。在另一方面中，LPA体外使泌尿道及前列腺收缩且体内提高尿道内压力(WO 02/062389)。

[0546] 在某些方面中，为用于预防或治疗嗜酸性和/或嗜碱性粒细胞和/或树突状细胞和/或嗜中性粒细胞和/或单核细胞和/或T细胞募集的方法，其包括向哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0547] 在某些方面中，为治疗膀胱炎(包括例如间质性膀胱炎)的方法，包括向该哺乳动物给药治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0548] 根据一个方面，本文所述的方法包括诊断或确定患者是否患有LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况，这通过向受试者给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐及确定患者是否对治疗有反应。

[0549] 在一个方面中，本文提供式(I)化合物、其药学上可接受的盐、药学上可接受的前药及药学上可接受的溶剂合物，其为LPA_1拮抗剂且用于治疗患有一种或多种LPA依赖性或LPA介导的病况或疾病的患者，包括(但不限于)肺纤维化、肾脏纤维化、肝纤维化、瘢痕、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病、肺高血压、间质性肺纤维化、关节炎、过敏、银屑病、炎性肠病、成

人呼吸窘迫综合征、心肌梗塞、动脉瘤、中风、癌症、疼痛、增生性病症及炎症病况。在一些实施方案中，LPA依赖性病况或疾病包括其中存在和/或观测到绝对或相对过量的LPA的那些病况或疾病。

[0550] 在任一个前述方面中，LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况包括(但不限于)器官纤维化、哮喘、过敏性病症、慢性阻塞性肺病、肺高血压、肺或胸膜纤维化、腹膜纤维化、关节炎、过敏、癌症、心血管疾病、成人呼吸窘迫综合征、心肌梗塞、动脉瘤、中风及癌症。

[0551] 在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于改善由角膜手术(诸如激光辅助的原位角膜重塑术(LASIK)或白内障手术)引起的角膜敏感度降低、由角膜变性引起的角膜敏感度降低，及由此引起的干眼症状。

[0552] 在一个方面中，本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的眼炎症及过敏性结膜炎、春季角膜结膜炎及乳头状结膜炎的用途，包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0553] 在一个方面中，本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的休格连疾病或伴有干眼的炎症的用途，包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0554] 在一个方面中，LPA及LPA受体(例如LPA_1)涉及骨关节炎的发病机制(Kotani等人，Hum.Mol.Genet.,2008,17,1790-1797)。在一个方面中，本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的骨关节炎的用途，包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0555] 在一个方面中，LPA受体(例如LPA_1、LPA_3)有助于类风湿性关节炎的发病机制(Zhao等人，Mol.Pharmacol.,2008,73(2),587-600)。在一个方面中，本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防哺乳动物的类风湿性关节炎的用途，包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0556] 在一个方面中，LPA受体(例如LPA_1)有助于脂肪生成。(Simon等人，J.Biol.Chem.,2005,第280卷，第15期，第14656页)。在一个方面中，本文提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于促进哺乳动物中的脂肪组织形成的用途，包括向该哺乳动物给药有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐至少一次。

[0557] a.体外分析

[0558] 本发明化合物用作LPA_1抑制剂的有效性可以在LPA_1功能拮抗剂分析中如下确定：

[0559] 将过度表达人类LPA_1的中国仓鼠卵巢细胞在DMEM/F12培养基(Gibco，目录号11039)中、在聚-D-赖氨酸涂布的384孔微量培养盘(Greiner bio-one，目录号781946)中涂铺过夜(15,000个细胞/孔)。培养过夜之后，细胞在37℃用钙指示剂染料(AAT Bioquest Inc，目录号34601)装载30分钟。细胞接着相对于室温平衡30分钟后进行分析。使用Labcyte Echo音波分配器将溶解于DMSO中的测试化合物转移至384孔非结合表面盘(Corning，目录号3575)中，并用分析缓冲液[含有钙/镁的1X HBSS(Gibco目录号14025-092)、20mM HEPES(Gibco目录号15630-080)及0.1%不含脂肪酸的BSA(Sigma目录号A9205)]稀释至0.5% DMSO的最终浓度。通过FDSS6000(Hamamatsu)、以0.08nM至5μM范围内的最终浓度将经稀释的化合物添加至细胞中，然后在室温温育20分钟，此时以10nM的最终浓度添加LPA(Avanti Polar Lipids目录号857130C)以刺激细胞。化合物IC_{50}值定义为将单独LPA诱导的钙通量抑

制50％的测试化合物浓度。通过将数据与4-参数对数方程式拟合(GraphPad Prism,San Diego CA)来确定IC_{50}值。

[0560] b.体内分析

[0561] LPA攻击与血浆组胺评估.

[0562] LPA攻击之前,将化合物口服给药CD-1雌性小鼠2小时。小鼠接着通过尾静脉(IV)给药0.15mL含LPA的0.1％BSA/PBS(2μg/μL)。LPA攻击后恰好2分钟,通过断头术使小鼠安乐死且收集躯干血液。将这些样品一起离心且个别75μL样品在-20℃冷冻直至组胺分析时。

[0563] 血浆组胺分析通过标准EIA(酶免疫分析)方法进行。将血浆样品解冻且在含有0.1％BSA的PBS中1:30稀释。遵循如制造商所概述的用于组胺分析的EIA方案(组胺EIA,Oxford Biomedical Research,EA#31)。

[0564] 分析中所用的LPA如下配制:在0.1％BSA/PBS中制备总浓度为2μg/μL的LPA(1-油酰基-2-羟基-sn-甘油-3-磷酸盐(钠盐),857130P,Avanti Polar Lipids)。称取13mg LPA并添加6.5mL 0.1％BSA,涡旋且超声处理约1小时直至获得透明溶液。

[0565] V.药物组合物、制剂及组合

[0566] 在一些实施方案中,提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物还含有至少一种药学上可接受的非活性成分。

[0567] 在一些实施方案中,提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐及至少一种药学上可接受的非活性成分。在一个方面中,药物组合物经配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药、吸入、经鼻给药、局部给药、眼部给药或耳部给药。在一些实施方案中,药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻用喷雾溶液、栓剂、悬浮液、凝胶、胶体、分散液、悬浮液、溶液、乳液、软膏、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

[0568] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种选自以下的其它治疗活性剂:皮质类固醇(例如地塞米松(dexamethasone)或氟替卡松(fluticasone))、免疫抑制剂(例如他克莫司(tacrolimus)及吡美莫司(pimecrolimus))、镇痛剂、抗癌剂、消炎剂、趋化因子受体拮抗剂、支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂(例如孟鲁司特(montelukast)或扎鲁司特(zafirlukast))、白三烯形成抑制剂、单酰基甘油激酶抑制剂、磷脂酶A_1抑制剂、磷脂酶A_2抑制剂及溶血磷脂酶D(lysoPLD)抑制剂、自分泌运动因子抑制剂、解充血剂、抗组胺(例如氯雷他定(loratidine))、黏液溶解剂、抗胆碱能类、止咳药、祛痰剂、抗感染剂(例如梭链孢酸(fusidic acid),尤其用于治疗异位性皮肤炎)、抗真菌药(例如克霉唑(clotriazole),尤其用于异位性皮肤炎)、抗IgE抗体疗法(例如奥马珠单抗(omalizumab))、β-2肾上腺素激动剂(例如舒喘宁(albuterol)或沙美特罗(salmeterol))、作用于其它受体的其它PGD2拮抗剂(诸如DP拮抗剂)、PDE4抑制剂(例如西洛司特(cilomilast))、调节细胞因子产生的药物(例如TACE抑制剂)、调节Th2细胞因子IL-4及IL-5活性的药物(例如阻断单株抗体及可溶性受体)、PPARγ激动剂(例如罗格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))、5-脂氧合酶抑制剂(例如齐留通(zileuton))。

[0569] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种选自以下的其它抗纤维化药剂:吡非尼酮(pirfenidone)、尼达尼布(nintedanib)、沙立度胺(thalidomide)、卡鲁单

抗(carlumab)、FG-3019、福莱索单抗(fresolimumab)、干扰素α、卵磷脂化超氧化物歧化酶、辛图珠单抗(simtuzumab)、坦兹舍替(tanzisertib)、塔罗金单抗(tralokinumab)、hu3G9、AM-152、IFN-γ-1b、IW-001、PRM-151、PXS-25、己酮可可碱(pentoxifylline)/N-乙酰基-半胱氨酸、己酮可可碱/维生素E、沙丁胺醇硫酸盐(salbutamol sulfate)、[Sar9,Met(O2)11]-物质P、己酮可可碱、巯乙胺酒石酸氢盐(mercaptamine bitartrate)、奥贝胆酸(obeticholic acid)、阿雷美罗(aramchol)、GFT-505、二十碳五烯酸乙酯、二甲双胍(metformin)、美曲普汀(metreleptin)、莫罗单抗-CD3(muromonab-CD3)、奥替普拉(oltipraz)、IMM-124-E、MK-4074、PX-102、RO-5093151。在一些实施方案中，提供一种方法，其包括向患有LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况的人类给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该人已给药除式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外的一种或多种其它治疗活性剂。在一些实施方案中，该方法进一步包括给药除式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外的一种或多种其它治疗活性剂。

[0570] 在一些实施方案中，除式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外的一种或多种其它治疗活性剂选自：皮质类固醇(例如地塞米松或氟替卡松)、免疫抑制剂(例如他克莫司及吡美莫司)、镇痛剂、抗癌剂、消炎剂、趋化因子受体拮抗剂、支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂(例如孟鲁司特或扎鲁司特)、白三烯形成抑制剂、单酰基甘油激酶抑制剂、磷脂酶A_1抑制剂、磷脂酶A_2抑制剂及溶血磷脂酶D(lysoPLD)抑制剂、自分泌运动因子抑制剂、解充血剂、抗组胺(例如氯雷他定)、黏液溶解剂、抗胆碱能类、止咳药、祛痰剂、抗感染剂(例如梭链孢酸，尤其用于治疗异位性皮肤炎)、抗真菌药(例如克霉唑，尤其用于异位性皮肤炎)、抗IgE抗体疗法(例如奥马珠单抗)、β-2肾上腺素激动剂(例如舒喘宁或沙美特罗)、作用于其它受体的其它PGD2拮抗剂(诸如DP拮抗剂)、PDE4抑制剂(例如西洛司特)、调节细胞因子产生的药物(例如TACE抑制剂)、调节Th2细胞因子IL-4及IL-5活性的药物(例如阻断单株抗体及可溶性受体)、PPARγ激动剂(例如罗格列酮及吡格列酮)、5-脂氧合酶抑制剂(例如齐留通)。

[0571] 在一些实施方案中，除式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外的一种或多种其它治疗活性剂为选自以下的其它抗纤维化药剂：吡非尼酮、尼达尼布、沙立度胺、卡鲁单抗、FG-3019、福莱索单抗、干扰素α、卵磷脂化超氧化物歧化酶、辛图珠单抗、坦兹舍替、塔罗金单抗、hu3G9、AM-152、IFN-γ-1b、IW-001、PRM-151、PXS-25、己酮可可碱/N-乙酰基-半胱氨酸、己酮可可碱/维生素E、沙丁胺醇硫酸盐、[Sar9,Met(O2)11]-物质P、己酮可可碱、巯乙胺酒石酸氢盐、奥贝胆酸、阿雷美罗、GFT-505、二十碳五烯酸乙酯、二甲双胍、美曲普汀、莫罗单抗-CD3、奥替普拉、IMM-124-E、MK-4074、PX-102、RO-5093151。

[0572] 在一些实施方案中，除式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外的一种或多种其它治疗活性剂选自ACE抑制剂、雷米普利(ramipril)、AII拮抗剂、依贝沙坦(irbesartan)、抗心律不齐药、决奈达隆(dronedarone)、PPARα活化剂、PPARγ活化剂、吡格列酮、罗格列酮、前列腺素、内皮素受体拮抗剂、弹性蛋白酶抑制剂、钙拮抗剂、β阻断剂、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、依普利酮(eplerenone)、肾素抑制剂、Rho激酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)活化剂、sGC敏化剂、PDE抑制剂、PDE5抑制剂、NO供体、洋地黄药物、ACE/NEP抑制剂、抑制素、胆酸再吸收抑制剂、PDGF拮抗剂、升压素拮抗剂、排水利尿剂、NHE1抑制剂、因子Xa拮抗剂、因子XIIIa拮抗剂、抗凝血剂、抗血栓剂、血小板抑制剂、促纤维化药剂、凝血酶可活化纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)、PAI-1抑制剂、香豆素、肝素、凝血脂素拮抗剂、血清素拮抗剂、

COX抑制剂、阿司匹林、治疗抗体、GPIIb/IIIa拮抗剂、ER拮抗剂、SERM、酪氨酸激酶抑制剂、RAF激酶抑制剂、p38 MAPK抑制剂、吡非尼酮、多重激酶抑制剂、尼达尼布、索拉非尼(sorafenib)。

[0573] 在一些实施方案中，除式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外的一种或多种其它治疗活性剂选自Gremlin-1mAb、PA1-1 mAb、Promedior(PRM-151；重组人类正五聚蛋白-2)；FGF21、TGFβ拮抗剂、αvβ6及αvβpan拮抗剂；FAK抑制剂、TG2抑制剂、LOXL2抑制剂、NOX4抑制剂、MGAT2抑制剂、GPR120激动剂。

[0574] 本文所述的药学制剂可以以多种方式通过多种给药途径给药受试者，包括(但不限于)口服、肠道外(例如静脉内、皮下、肌内)、鼻内、颊内、局部或透皮投药途径。本文所述的药学制剂包括(但不限于)水性液体分散液、自乳化型分散液、固溶体、脂质体分散液、气溶胶、固体剂型、散剂、速释制剂、控制释放制剂、速熔制剂、片剂、胶囊、丸剂、延时释放制剂、缓释制剂、脉冲释放制剂、多微粒制剂，及速释与控制释放混合型制剂。

[0575] 在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐口服给药。

[0576] 在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐局部给药。在此类实施方案中，将式(I)化合物或其药学上可接受的盐配制为多种可局部给药的组合物，诸如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、洗发剂、磨砂膏(scrubs)、按摩剂(rub)、涂布剂、药棒、含药绷带、香膏、乳膏或软膏。此类药物组合物可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。在一个方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐向皮肤局部给药。

[0577] 在另一方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐通过吸入给药。在一个实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐通过直接靶向肺系统的吸入给药。

[0578] 在另一方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐经配制用于鼻内给药。此类制剂包括经鼻喷雾剂、鼻雾化剂及其类似物。

[0579] 在另一方面中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐配制为滴眼剂。

[0580] 另一方面为式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于制备用于治疗疾病、病症或病况用的药剂，其中至少一种LPA受体的活性导致该疾病或病况的病理学和/或症状。在此方面的一个实施方案中，LPA选自LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5及LPA_6。在一个方面中，LPA受体为LPA_1。在一个方面中，该疾病或病况为本文中所指定的任何疾病或病况。

[0581] 任一前述方面为其它实施方案，其中：(a)向哺乳动物全身给药有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐；和/或(b)向哺乳动物口服给药有效量的化合物；和/或(c)向哺乳动物静脉内给药有效量的化合物；和/或(d)通过吸入给药有效量的化合物；和/或(e)通过鼻给药来给药有效量的化合物；或和/或(f)通过注射向哺乳动物给药有效量的化合物；和/或(g)向哺乳动物局部给药有效量的化合物；和/或(h)通过眼部投药来给药有效量的化合物；和/或(i)向哺乳动物直肠给药有效量的化合物；和/或(j)向哺乳动物非全身或局部给药有效量。

[0582] 任一前述方面为包含单次给药有效量的化合物的其它实施方案，包括其中(i)给药化合物一次；(ii)在一天期间内将化合物给药哺乳动物多次；(iii)不断地；或(iv)连续地给药化合物的其它实施方案。

[0583] 任一前述方面为包含多次给药有效量的化合物的其它实施方案，包括其中(i)连续或间歇地给药化合物，如以单次剂量给药；(ii)多次投药的间隔时间为每6小时；(iii)每

8小时将化合物给药哺乳动物;(iv)每12小时将化合物给药哺乳动物;(v)每24小时将化合物给药哺乳动物的其它实施方案。在其它或替代实施方案中,所述方法包括停药期,其中暂停给药化合物或暂时降低所给药化合物的剂量;在停药期结束时,恢复给药化合物。在一个实施方案中,停药期长度为2天至1年不等。

[0584] 还提供一种抑制哺乳动物中的LPA生理学活性的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐给药有此需要的哺乳动物。

[0585] 在一个方面中,提供一种用于治疗哺乳动物的LPA依赖性或LPA介导性疾病或病况的药剂,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0586] 在一些情况下,本文公开式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗LPA依赖性或LPA介导性疾病或病况的药剂。

[0587] 在一些情况下,本文公开式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防LPA依赖性或LPA介导性疾病或病况的用途。

[0588] 在一个方面中,为一种用于治疗或预防哺乳动物的LPA依赖性或LPA介导性疾病或病况的方法,其包括给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0589] 在一个方面中,LPA依赖性或LPA介导性疾病或病况包括(但不限于)器官或组织纤维化、瘢痕、肝病、皮肤学病况、癌症、心血管疾病、呼吸道疾病或病况、炎症、胃肠道疾病、肾病、泌尿道相关疾病、下泌尿道的炎症、尿痛、尿频、胰脏疾病、动脉阻塞、脑梗塞、大脑出血、疼痛、周边神经病变及肌肉纤维疼痛。

[0590] 在一个方面中,LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况为呼吸道疾病或病况。在一些实施方案中,呼吸道疾病或病况为哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化、肺动脉高压或急性呼吸窘迫综合征。

[0591] 在一些实施方案中,LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况选自特发性肺纤维化;囊肿性纤维化;其它不同病源学的弥漫性实质性肺病,包括医原性药物诱发的纤维化、职业和/或环境诱发的纤维化、肉芽肿性疾病(类肉瘤病、过敏性肺炎)、胶原蛋白血管疾病、肺泡蛋白沉积症、兰格汉氏细胞肉芽肿(langerhans cell granulomatosis)、肺淋巴管平滑肌增生症、遗传疾病(赫曼斯基-普拉克综合征(Hermansky-Pudlak Syndrome)、结节性硬化症、神经纤维瘤、代谢性贮积病、家族间质性肺病);辐射诱发的纤维化;慢性阻塞性肺病(COPD);硬皮病;博来霉素诱发的肺纤维化;慢性哮喘;硅肺病;石棉诱发的肺纤维化;急性呼吸窘迫综合征(ARDS);肾脏纤维化;肾小管间质纤维化;肾小球肾炎;局灶性节段性肾小球硬化症;IgA肾病变;高血压;奥尔波特(Alport);肠纤维化;肝纤维化;肝硬化;酒精诱发的肝纤维化;毒性/药物诱发的肝纤维化;血色素沉着症;非酒精性脂肪变性肝炎(NASH);胆道损伤;原发胆汁性肝硬化;感染诱发的肝纤维化;病毒诱发的肝纤维化;及自体免疫性肝炎;角膜瘢痕;肥厚性瘢痕;迪皮特伦氏病(Dupuytren disease)、瘢痕瘤、皮肤纤维化;皮肤硬皮病;脊髓损伤/纤维化;骨髓纤维化;血管再狭窄;动脉粥样硬化;动脉硬化;韦格纳氏肉芽肿病;佩洛尼氏病、慢性淋巴细胞性白血病、肿瘤转移、移植器官排斥、子宫内膜异位、新生儿呼吸性窘迫综合征及神经痛。

[0592] 在一个方面中,本文描述LPA依赖性或LPA介导的疾病或病况。

[0593] 在一个方面中,提供一种治疗或预防哺乳动物的器官纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0594] 在一个方面中，所述器官纤维化包含肺纤维化、肾纤维化或肝纤维化。

[0595] 在一个方面中，提供一种改善哺乳动物的肺功能的方法，其包括向有需要的哺乳动物给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个方面中，哺乳动物已诊断患有肺纤维化。

[0596] 在一个方面中，本文所公开的化合物用于治疗哺乳动物的特发性肺纤维化(常见间质性肺炎)。

[0597] 在一些实施方案中，本文所公开的化合物用于治疗哺乳动物的弥漫性实质间质性肺病：医原性药物诱导、职业/环境(农夫肺)、肉芽肿性疾病(类肉瘤病、超敏性肺炎)、胶原蛋白血管疾病(硬皮病及其它)、肺泡蛋白沉积症、兰格汉氏细胞肉芽肿病、肺淋巴管平滑肌增生症、赫曼斯基-普拉克综合征、结节性硬化症、神经纤维瘤、代谢贮积病症、家族间质性肺病。

[0598] 在一些实施方案中，本文所公开的化合物用于治疗与哺乳动物的慢性排斥有关的移植后纤维化：肺移植的阻塞性细支气管炎。

[0599] 在一些实施方案中，本文所公开的化合物用于治疗哺乳动物的皮肤纤维化：皮肤硬皮病、迪皮特伦氏病、瘢痕瘤。

[0600] 在一个方面中，本文所公开的化合物用于治疗哺乳动物伴随或不伴随肝硬化的肝纤维化：毒性/药物诱导(血色素沉着症)、酒精性肝病、病毒性肝炎(B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、HCV)、非酒精性肝病(NAFLD、NASH)、代谢及自体免疫疾病。

[0601] 在一个方面中，本文所公开的化合物用于治疗哺乳动物的肾纤维化：肾小管间质纤维化、肾小球硬化症。

[0602] 在涉及治疗LPA依赖性疾病或病况的任一前述方面中，为包含除给药具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐之外还给药至少一种其它药剂的其它实施方案。在各种实施方案中，以任何次序(包括同时)给药各药剂。

[0603] 在本文所公开的任何实施方案中，所述哺乳动物为人类。

[0604] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物向人类给药。

[0605] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物系口服给药。

[0606] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物用作至少一种LPA受体的拮抗剂。在一些实施方案中，本文所提供的化合物用于抑制至少一种LPA受体的活性或用于治疗会受益于抑制至少一种LPA受体活性的疾病或病况。在一个方面中，LPA受体为LPA_1。

[0607] 在其它实施方案中，本文所提供的化合物用于供抑制LPA_1活性用的药物的制剂。

[0608] 提供包括包装材料、该包装材料内的式(I)化合物或其药学上可接受的盐及标签的制品，该标签表明该化合物或组合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂合物，其用于抑制至少一种LPA受体的活性或用于治疗、预防或减轻将受益于抑制至少一种LPA受体活性的疾病或病况的一种或多种症状。

[0609] VI.通用合成，包括流程

[0610] 本发明化合物可以以有机合成领域技术人员已知的多种方式制备。本发明化合物可使用下述方法以及有机合成化学技术中已知的合成方法或如本领域技术人员所了解的其变化形式合成。优选方法包括(但不限于)下述方法。反应在适于所用试剂及物质且适于

实现转化的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域技术人员应理解的是，分子上所存在的官能团应与所提出的转化一致。有时，这需要作出判断以修改合成步骤次序或选择一种特定方法流程而非另一种，从而获得所需本发明的化合物。

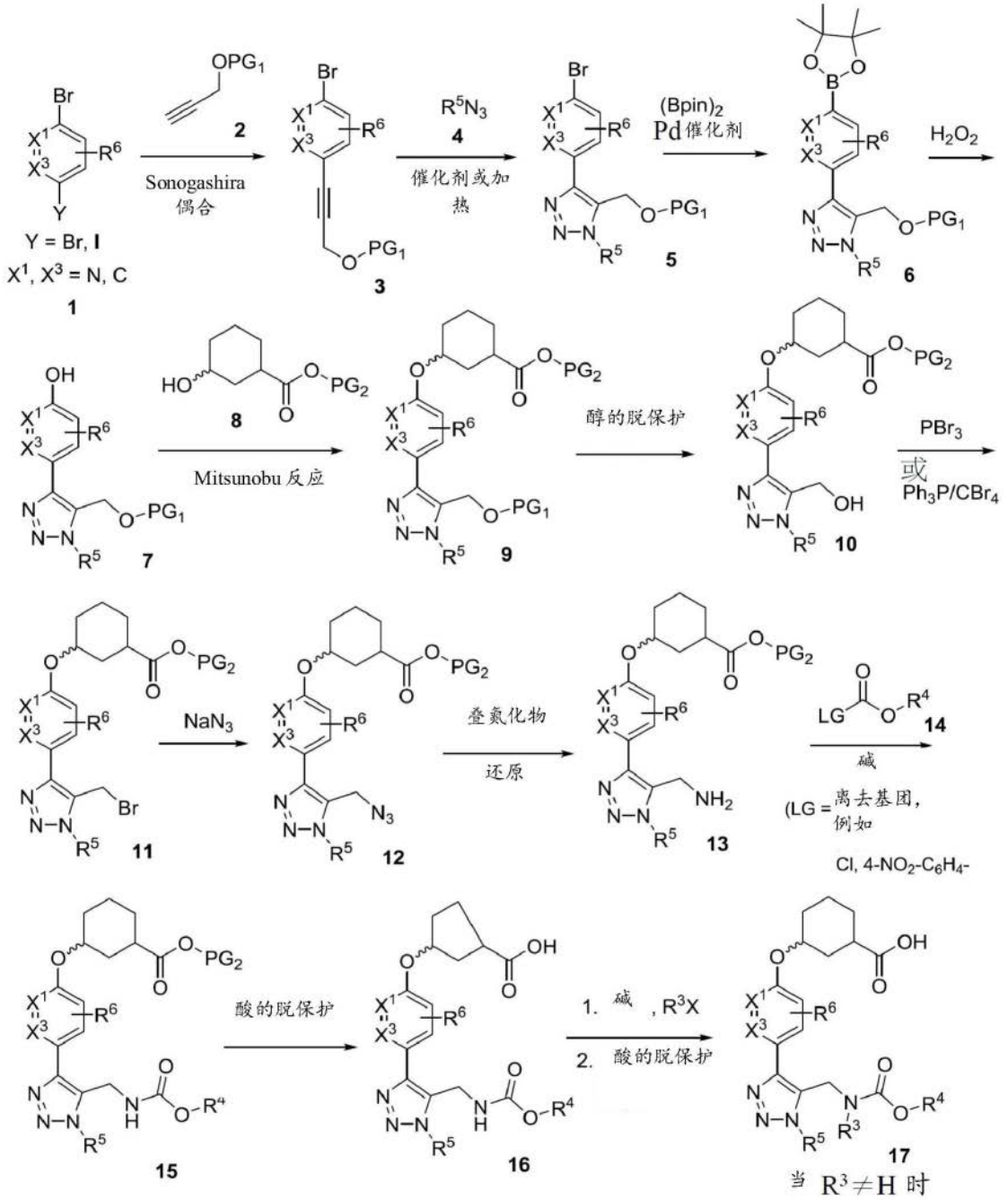
[0611] 还将认识到的是，在本领域中，任何合成途径的规划中的另一主要考虑因素为审慎选择用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。向经培训的从业者描述多种替代方式的权威性说明为Greene等人，(Protective Groups in Organic Synthesis，第四版，Wiley-Interscience(2006))。

[0612] 式(I)化合物可通过以下流程及工作实施例中所述的示例性方法以及本领域技术人员所使用的相关公开文献程序来制备。用于这些反应的示例性试剂及程序呈现于下文及工作实施例中。下述方法中的保护及脱除保护基团可以通过本领域中一般已知的程序进行(参见例如Wuts，P.G.M.，Greene's Protective Groups in Organic Synthesis，第5版，Wiley(2014))。有机合成及官能团转化的通用方法见于：Trost，B.M.等人编，Comprehensive Organic Synthesis:Selectivity，Strategy&Efficiency in Modern Organic Chemistry，Pergamon Press，New York，NY(1991)；Smith，M.B.等人，March's Advanced Organic Chemistry:Reactions，Mechanisms，and Structure.第7版，Wiley，New York，NY(2013)；Katritzky，A.R.等人编，Comprehensive Organic Functional GroupTransformations II，第2版，Elsevier Science Inc.，Tarrytown，NY(2004)；Larock，R.C.，Comprehensive Organic Transformations，第2版，Wiley-VCH，New York，NY(1999)，及其中的参考文献。

[0613] 流程1描述N-氨基甲酰基-三唑-芳基氧基环己基酸16及17的合成。使二卤素(优选为二溴)苯基或吖嗪(例如吡啶)衍生物1与经适当保护(例如以四氢吡喃基醚形式)的炔丙基醇2在Sonogashira条件(例如Alper，P.等人，WO 2008097428)下偶合，得到经相应溴-芳基或经溴-杂芳基保护的炔丙醇3。炔烃3与烷基叠氮化物4的热反应(使用或不使用适当催化剂；Qian，Y.等人，J.Med.Chem.2012，55，7920-7939或Boren，B.C.等人，J.Am.Chem.Soc.，2008，130，8923-8930)得到相应经保护的羟基甲基-三唑区域异构体，可以从所述区域异构体中分离出所需三唑区域异构体5。使溴芳基-或溴杂芳基-三唑5与双频哪醇二硼酸酯在适当钯催化剂(例如Ishiyama，T.等人，J.Org.Chem.1995，60，7508-7510)存在下反应，得到相应的频哪醇硼酸酯6，接着用过氧化氢氧化，得到相应的苯酚或羟基杂芳烃7(Fukumoto，S.等人，WO 2012137982)。苯酚/羟基杂芳烃7与3-羟基环烷基(例如环己基)酯8在Mitsunobu反应条件(Kumara Swamy，K.C.，Chem.Rev.，2009，109，2551-2651)下反应，得到相应的三唑环烷基醚酯9。羟基三唑9脱保护，得到三唑醇10，其接着与溴化剂(例如PBr_3或CBr_4/Ph_3P)反应，得到三唑溴化物11。用NaN_3(或等效叠氮化物试剂)取代溴化物11得到三唑叠氮化物12，将其还原(例如用Ph_3P/H_2O进行施陶丁格还原(Staudinger reduction))，得到三唑胺13。接着使胺13与酰化剂14(例如氯甲酸酯或碳酸4-硝基苯酯)在适当碱存在下反应，得到相应的NH-氨基甲酸酯15。脱除三唑15的酯保护基，得到所需的三唑-氨基甲酸酯环烷基酸16。用适当碱(例如NaH或$NaN(TMS)_2$)及卤化物R^3X处理三唑NH-氨基甲酸酯16，得到相应的N-烷基化氨基甲酸酯-环烷基酯，通过碱介导的水解脱保护，得到三唑N-氨基甲酰基环烷基酸17。

[0614] 流程1

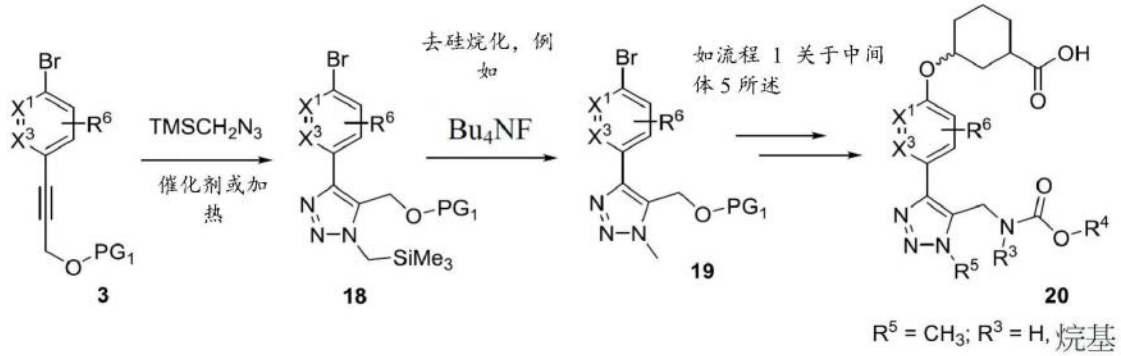
[0615]



[0616] 在类似物20的特定实施例中，其中R_2＝CH_3(流程1A)，三甲基硅烷基叠氮化物为可行的替代试剂(Qian,Y.等人,J.Med.Chem.,2012,55,7920-7939)，其可以在热或过渡金属催化条件下使用(Boren,B.C.等人,J.Am.Chem.Soc,2008,130,8923-8930)，而非使用烷基叠氮化物与经保护的羟基烷基炔烃3发生环加成。在这些条件下，所需的三唑区域异构体18作为1,3-偶极环加成反应的主要产物获得。在标准去硅烷化条件(例如Bu_4NF，如Qian,Y.等人,J.Med.Chem.,2012,55,7920-7939)下移除18的三甲基甲硅烷基，得到N-甲基三唑19(对应于5，其中R^5＝CH_3)，接着根据流程1中所述的合成顺序(即，5→16及17)转化为N-氨基甲酰基三唑环己基酸20。

[0617] 流程1A

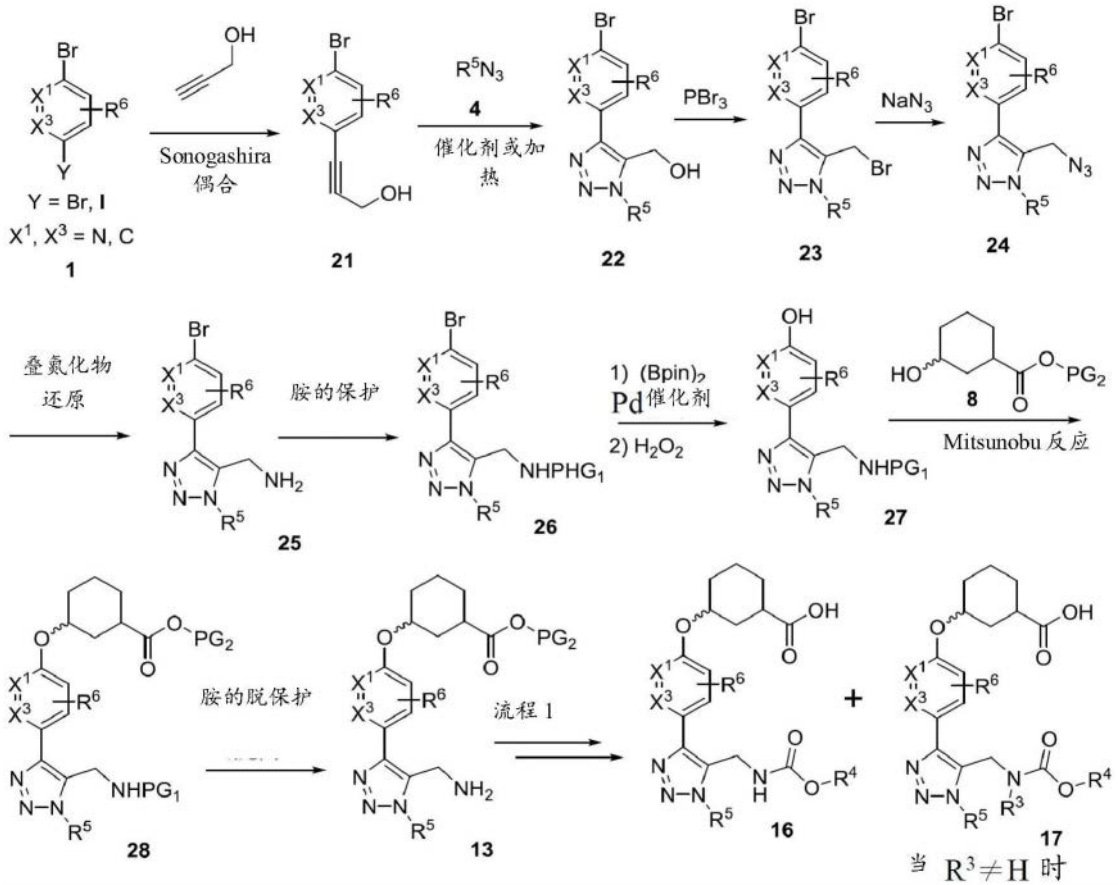
[0618]



[0619] 流程2描述N-氨基甲酰基三唑-芳基氧基环己基酸16或17的替代合成途径。使二卤素(优选为二溴)苯基或吖嗪(例如吡啶)衍生物1与炔丙醇在Sonogashira条件(Alper,P.等人,WO 2008097428)下偶合,得到相应的溴-芳基或溴-杂芳基炔丙醇21。炔烃21与烷基叠氮化物4的热反应(使用或不使用适当催化剂,Qian,Y.等人,J.Med.Chem.,2012,55,7920-7939;Boren,B.C.等人,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,8923-8930)得到相应的区域异构体羟基甲基-三唑,从所述区域异构体中可以分离出所需的三唑区域异构体22。接着使三唑醇18与溴化剂(例如PBr_3或CBr_4/Ph_3P)反应,得到相应的溴化物23。用NaN_3(或其它适当的叠氮化物试剂)取代溴化物23,得到叠氮化物24,使其经历还原(例如用Ph_3P/H_2O进行施陶丁格还原),得到三唑胺25。保护三唑胺25,得到中间体26。接着使用如流程1中所述的相同的2步顺序[用$B_2(pin)_2$/Pd催化剂进行硼化,随后H_2O_2介导硼酸酯氧化],使溴-芳基/杂芳基三唑26通过相应的硼酸酯转化成相应羟基-芳基/杂芳基三唑27。接着使羟基芳基三唑27与3-羟基环烷基酯8进行Mitsunobu反应,得到相应的三唑环烷基醚酯28。使胺28脱保护,得到关键的三唑胺中间体13,接着通过流程1所述的合成顺序转化成N-氨基甲酸酯酸16或17。

[0620] 流程2

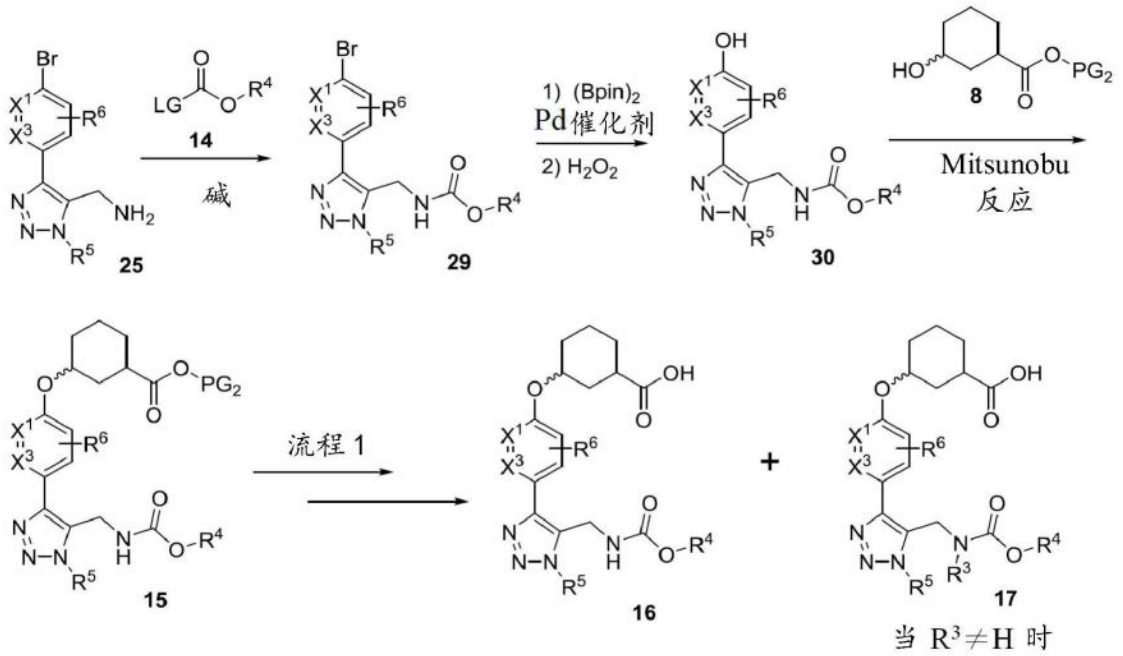
[0621]



[0622] 流程3描述三唑N-氨基甲酸酯环己基酸16及17的替代合成途径。三唑胺25与酰化试剂14在碱存在下反应得到三唑N-氨基甲酸酯29。使用如流程1中所述的2步顺序[$B_2(pin)_2$/Pd催化剂,随后被H_2O_2氧化],使溴-芳基/杂芳基三唑29通过相应硼酸酯转化成相应的羟基芳基/杂芳基三唑30。使羟基芳基/杂芳基三唑30与3-羟基环烷基酯8进行Mitsunobu应,得到相应的三唑N-氨基甲酸酯环烷基酯15。接着如流程1中所述,使该关键的三唑N-氨基甲酸酯中间体15转化成N-氨基甲酸酯酸16及17。

[0623] 流程3

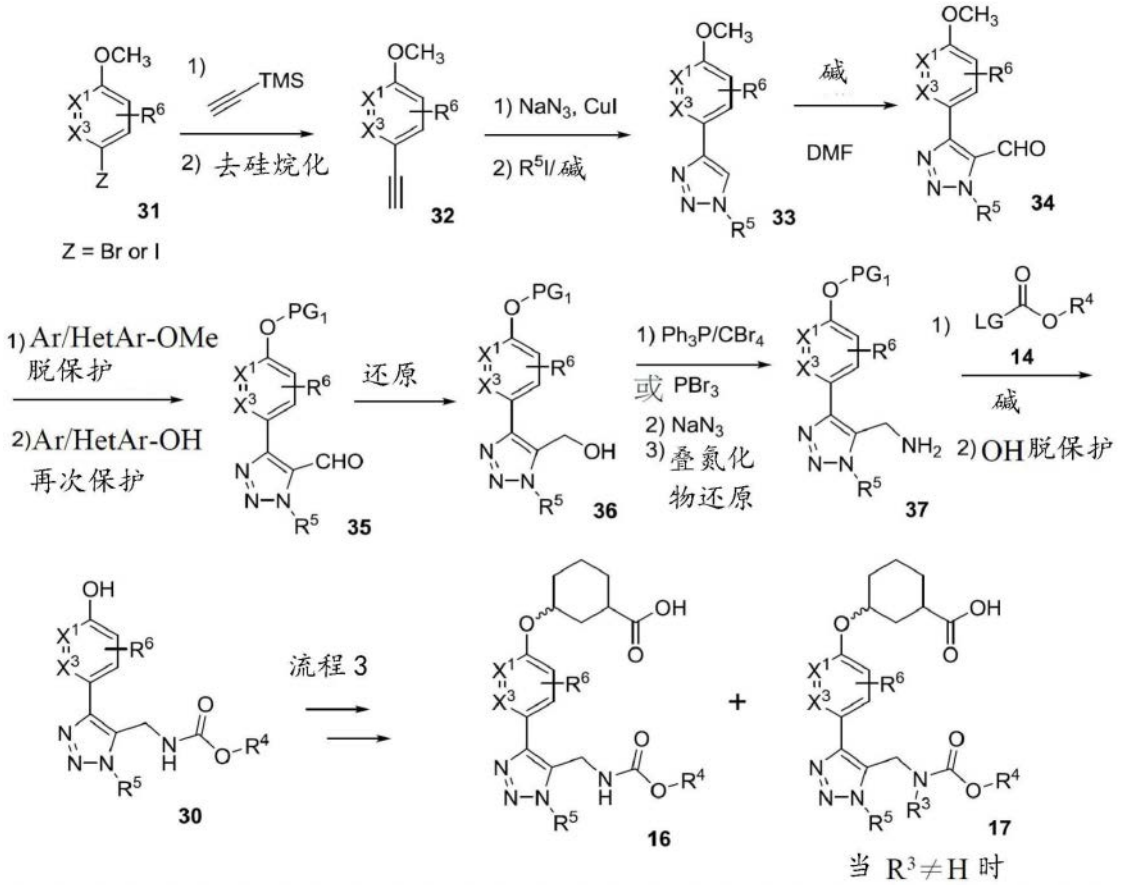
[0624]



[0625] 流程4描述三唑N-氨基甲酸酯环己基酸16及17的替代合成途径。使烷氧基苯基或吖嗪(例如吡啶或吡嗪)衍生物31与三甲基硅烷基乙炔在Sonogashira条件(Alper,P.等人,WO 2008097428)下反应,得到相应的烷氧基-芳基或杂芳基硅烷基乙炔,接着在标准条件(例如Bu_4NF)下去硅烷化,得到炔烃32。使炔烃32与叠氮化钠发生热反应,得到相应的三唑(Roehrig,U.等人,WO 2009127669),接着在碱存在下用烷基碘化物25进行烷基化,得到区域异构体烷基化三唑的混合物,可从该混合物中分离出所需的三唑区域异构体33。用适当锂化剂(例如Hernandez,M.等人,US 20120115844)使三唑33发生金属化,随后发生甲酰化(例如使用二甲基甲酰胺),得到三唑醛34。使芳烃/杂芳烃34的烷氧基脱保护,随后利用较不稳定的保护基团(例如叔丁基二甲基甲硅烷基醚)再保护苯酚/羟基-杂芳烃,得到经保护的芳基/杂芳基三唑醛35,接着通过标准方法(例如$NaBH_4$)还原为相应的三唑醇36。通过如流程1中所述的相同的3步顺序(10→13),使三唑醇36转化成三唑胺37。接着使三唑胺37与酰基化试剂14在碱存在下反应,接着脱保护,得到三唑N-氨基甲酸酯30。接着如流程3中所述,将关键的羟基芳基/杂芳基三唑中间体30转化成N-氨基甲酸酯酸16及17。

[0626] 流程4

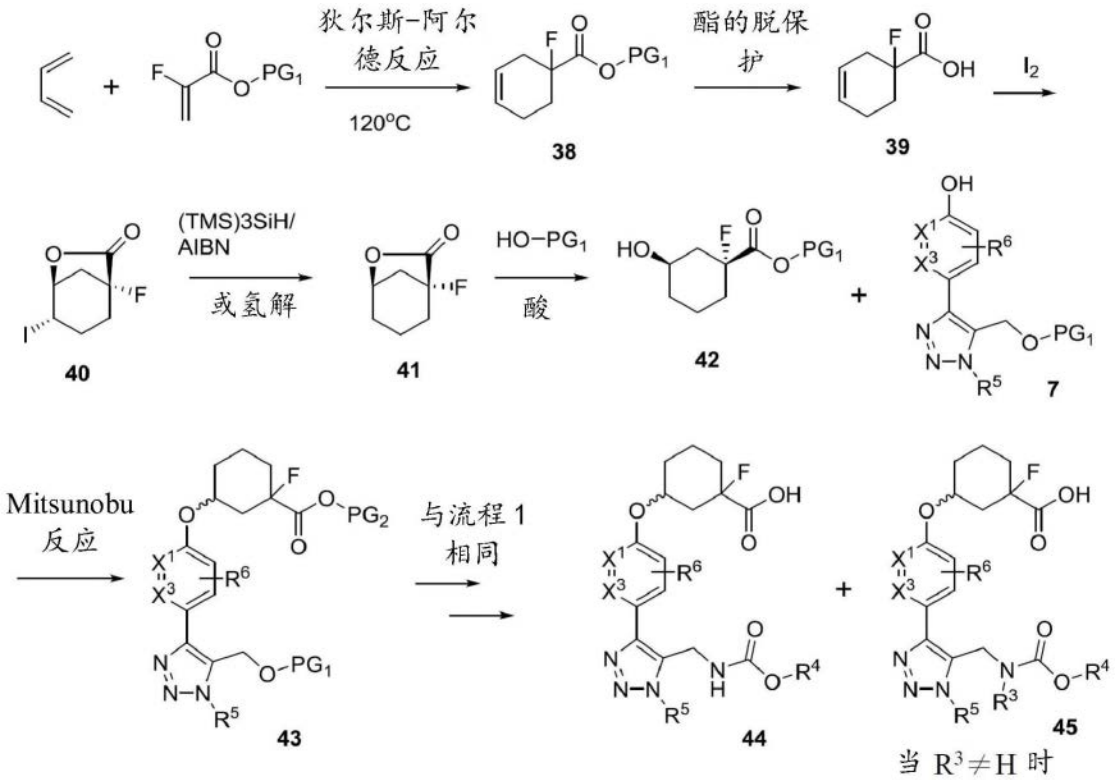
[0627]



[0628] 流程5描述N-氨基甲酰基三唑-芳基氧基α-氟环己基酸44及45的合成。使1,3-丁二烯与经适当保护的2-氟丙烯酸酯发生狄尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder reaction)(例如Kotikyan等人的程序,Bull.Acad.Sci.USSR,Division of Chemical Science(Engl.),1971,20,292),得到α-氟环己基酯38。使酯38脱保护(例如水解),得到酸39。使烯烃与38的羧酸发生碘内酯化反应(例如Nolsøe,J.M.J.等人,Eur.J.Org.Chem.,2014,3051-3065),得到碘内酯39。自由基介导的去碘化(例如AIBN/$(TMS)_3SiH$,参考Chatgilialoglu,C.等人,Molecules,2012,17,527-555)或氢解条件得到内酯41。内酯41在醇存在下发生酸介导的开环,得到经保护的α-氟-环己基酯42。如流程1中所述,接着使羟基-酯42与羟基芳基/羟基-杂芳基-三唑7经历Mitsunobu反应,得到相应的环己基醚三唑酯43。依循流程1所述的通用合成程序,由α-氟-环己基三唑酯43合成N-氨基甲酰基甲基三唑-芳基氧基α-氟-环己基酸44及45。

[0629] 流程5

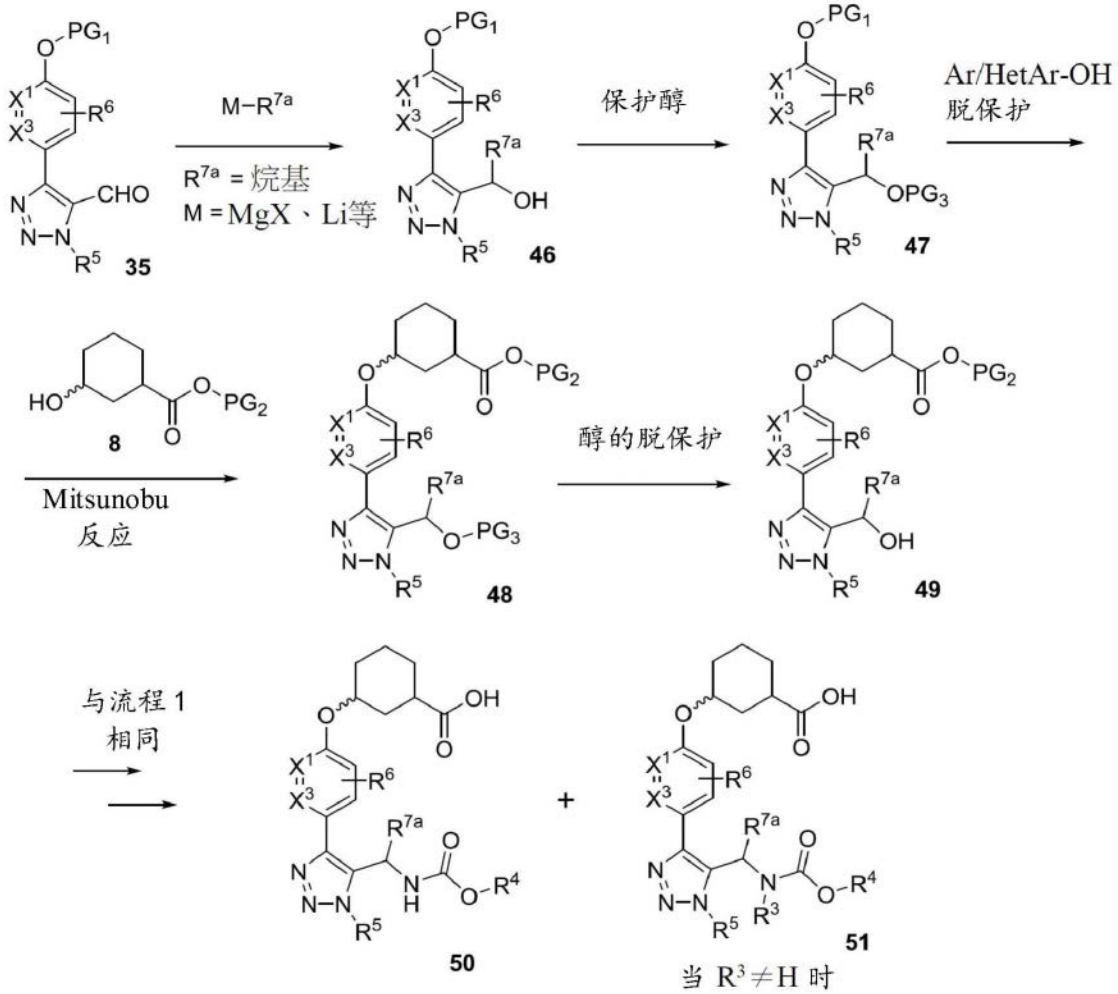
[0630]



[0631] 流程6描述N-氨基甲酰基甲基三唑-芳基氧基环己基酸44及45的合成。使烷基有机金属试剂(例如R^{7a}Li或R^{7a}MgX)与醛35加成,得到三唑醇46,接着经保护为47。使羟基芳烃/羟基-杂芳烃脱保护,随后与8进行Mitsunobu反应,得到环己基醚三唑48。使48脱保护,得到醇49,其可以依循流程1所述的通用合成程序转化成环己基N-氨基甲酸酯-三唑酸50及51。

[0632] 流程6

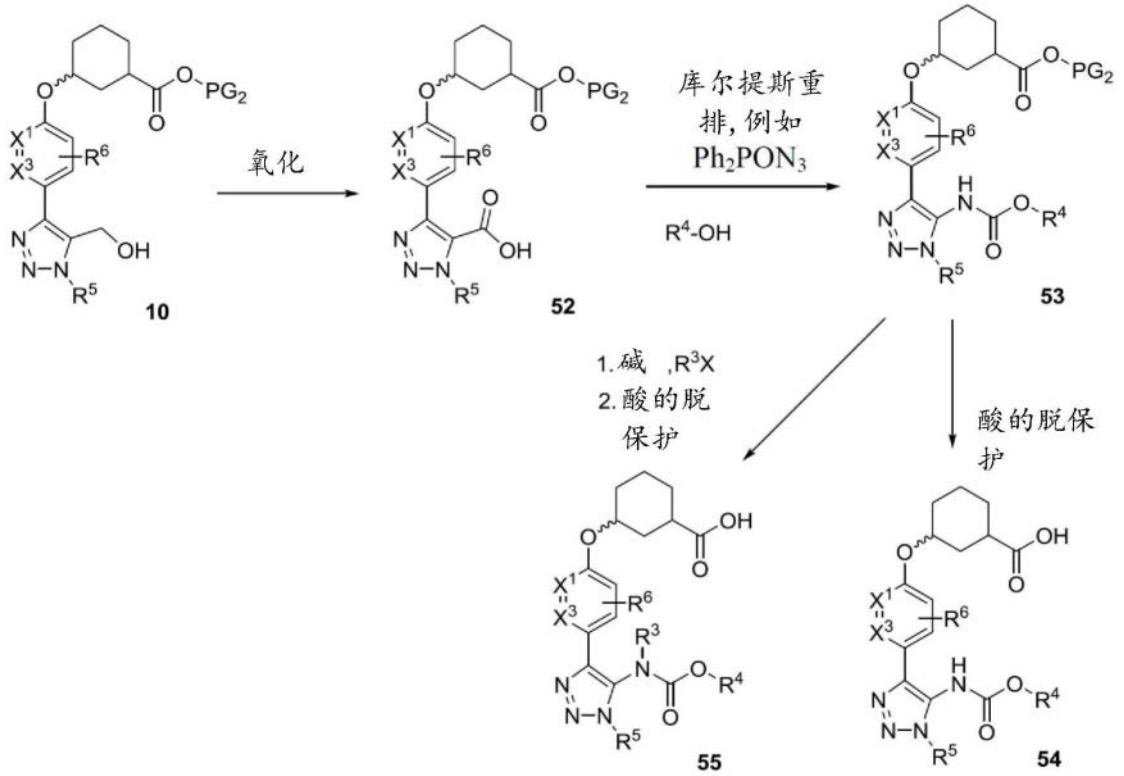
[0633]



[0634] 流程7描述直接连接的N-氨基甲酰基三唑酸54及55的合成。使环己基醚三唑-醇10氧化为羧酸52(例如使用吡啶鎓重铬酸盐直接氧化为酸,或通过2步程序、通过醛[斯温氧化(Swern oxidation)或戴斯-马丁高碘烷,随后用$NaClO_2$氧化为酸,例如Lindgren,B.O.,Acta Chem.Scand.1973,27,888])。52在醇R^4-OH存在下发生库尔提斯重排(Curtius rearrangement),得到三唑NH-氨基甲酸酯53。使三唑NH-氨基甲酸酯53脱保护,得到三唑NH-氨基甲酸酯酸54。或者,NH-氨基甲酸酯环己基酯53用适合的碱去质子化且用烷基R^3-卤化物烷基化(如流程1),得到三唑N-烷基氨基甲酸酯酸55。

[0635] 流程7

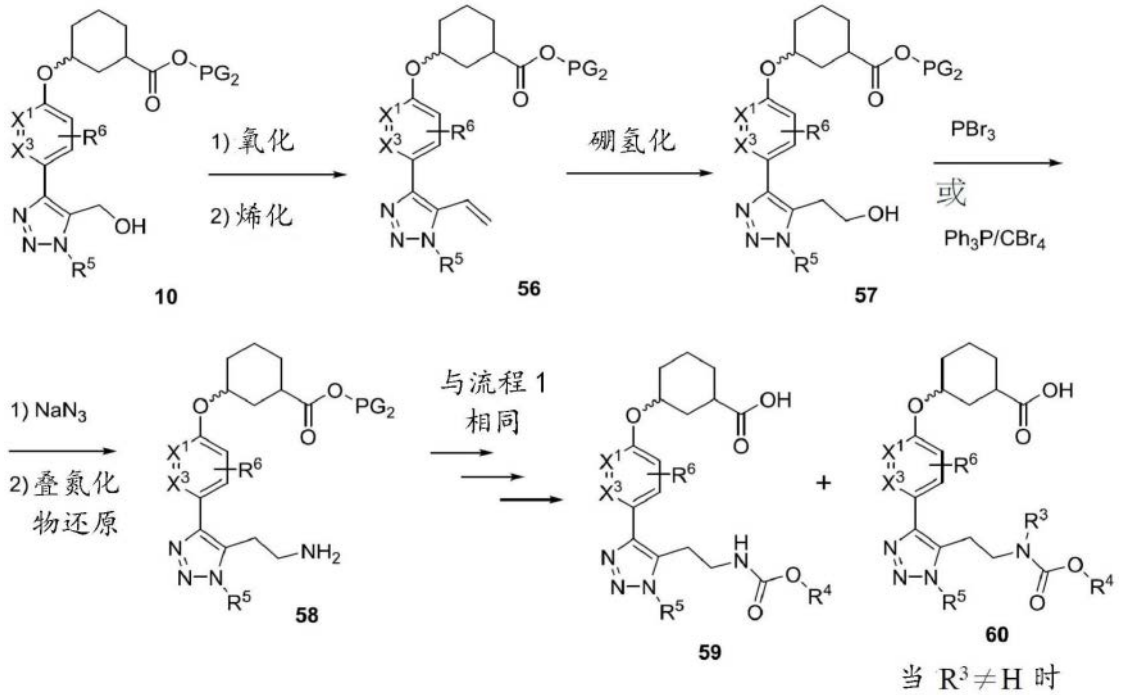
[0636]



[0637] 流程8描述N-氨基甲酰基三唑-芳基氧基环己基酸59及60的合成。将三唑醇10氧化为相应的醛(例如戴斯-马丁高碘烷或斯温氧化),接着使其发生烯化反应(例如维蒂(Wittig)或彼得森(Peterson)烯化反应),得到末端烯烃56。烯烃56在末端碳处发生硼氢化(例如使用9-BBN),随后进行氧化处理,得到相应的三唑乙醇57。使三唑乙醇57经历流程1所述的3步程序(溴化、叠氮化物取代、叠氮化物还原),得到关键的中间体三唑-乙胺58。接着利用流程1中关于胺13转化成三唑氨基甲酸酯酸16及17所述的相同合成程序,使三唑-乙胺58转化成三唑-乙基-N-氨基甲酸酯环己基酸59及60。

[0638] 流程8

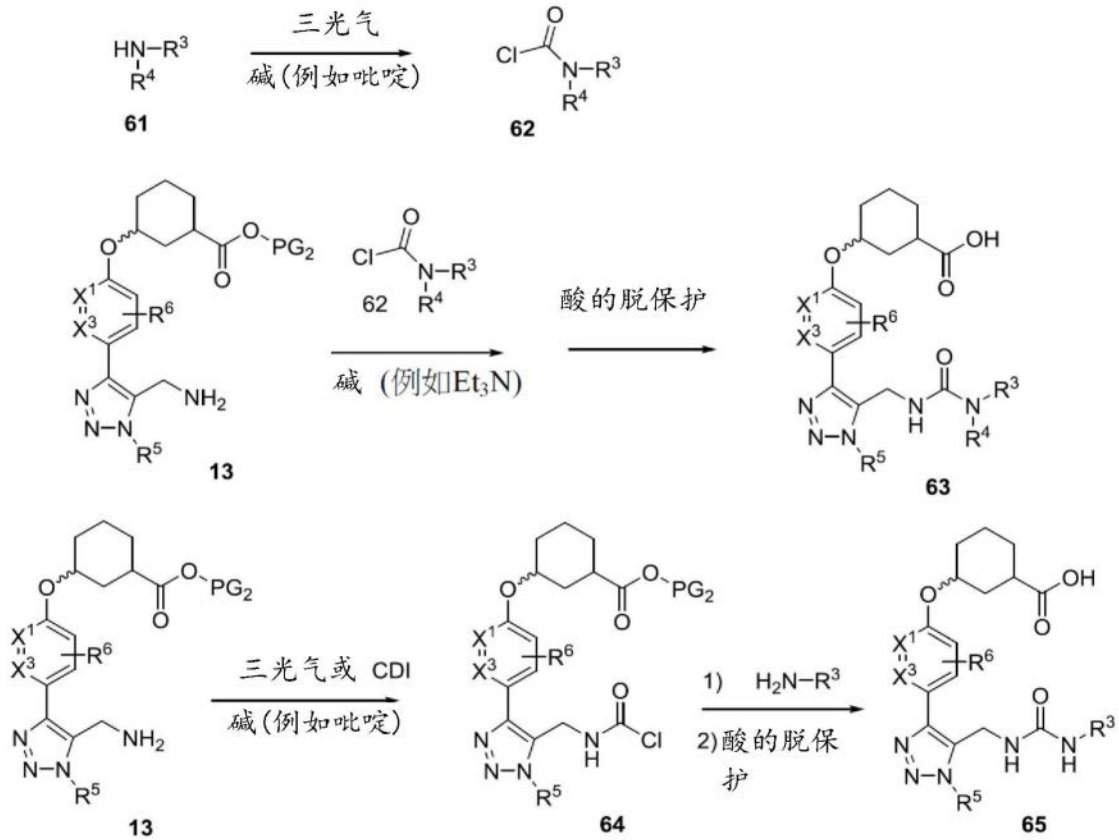
[0639]



[0640] 流程9描述N-脲基-三唑-芳基氧基环己基酸63及65的合成。使三唑胺环己基酯13与氨基甲酰氯62(例如由仲胺61与三光气反应而制备)发生反应,得到相应的脲基-三唑环己基酯,接着脱保护,得到N,N'-二烷基-脲基-三唑-芳基氧基环己基酸63。在补充的合成途径中,使三唑胺环己基酯13与三光气直接反应,得到氨基甲酰氯64(CDI,以得到相应中间体),使其与伯胺R^3-NH_2(或与仲胺61)反应,得到(在酯脱保护之后)相应的N-烷基-脲基-三唑芳基氧基环己基酸65(使用仲胺时,产物为N,N'-二烷基脲基-三唑酸63)。

[0641] 流程9

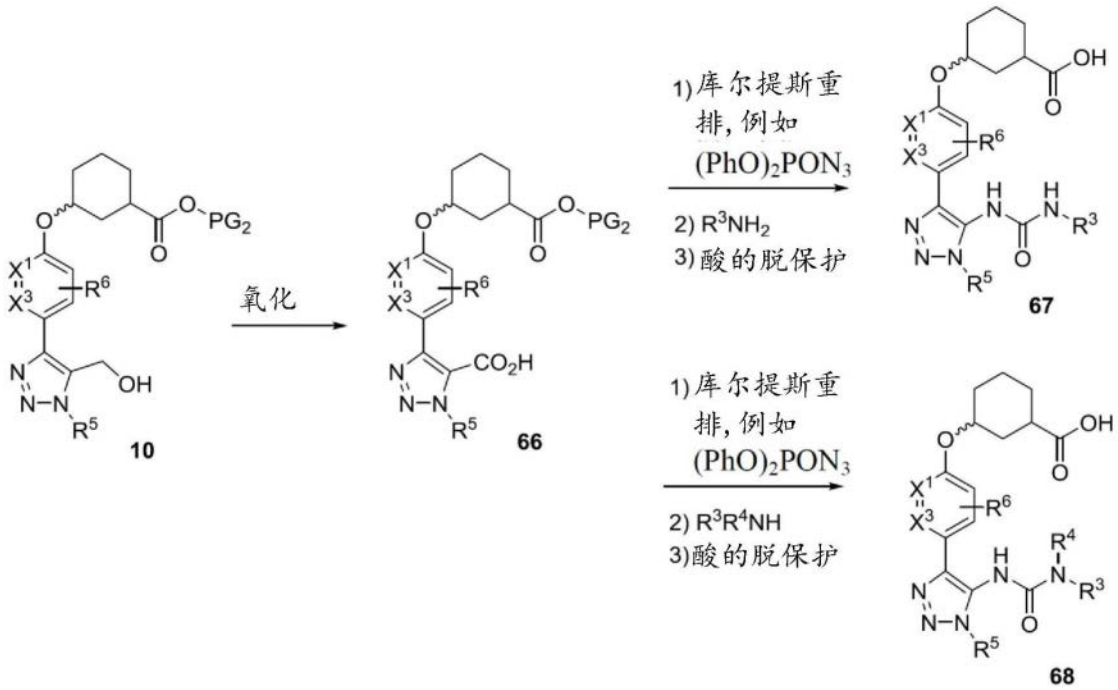
[0642]



[0643] 流程10描述三唑-N-连接的脲环己基酸67及68的合成。使环己基醚三唑-醇10氧化为三唑羧酸66(例如使用吡啶鎓重铬酸盐直接氧化为酸,或通过2步程序、通过醛[斯温氧化或戴斯-马丁高碘烷,随后用$NaClO_2$氧化为酸,例如Lindgren,B.O.,Acta Chem.Scand.1973,27,888])。使三唑酸66发生库尔提斯重排(例如用$(PhO)_2PON_3$),得到相应的中间体三唑异氰酸酯,接着使其与伯胺R^3NH_2或仲胺R^3R^4NH反应,在酯脱保护之后,得到三唑-脲基-NH-烷基-环己基酸67或三唑-脲基-N,N-二烷基-环己基酸68。

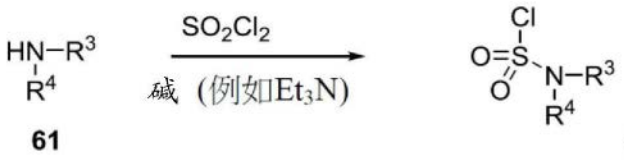
[0644] 流程10

[0645]

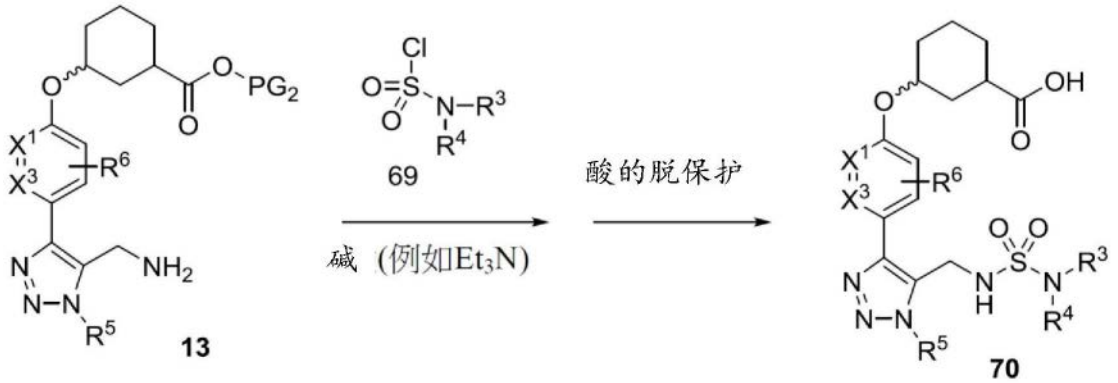


[0646] 流程11描述三唑-磺酰基脲基环己基酸70的合成。使三唑胺环己基酯13与二烷基氨磺酰氯69(由仲胺61与硫酰氯反应制备)发生反应,得到相应的磺酰基脲基-三唑环己基酯,接着脱保护,得到磺酰基脲基-三唑-芳基氧基环己基酸70。

[0647] 流程11



[0648]



[0649] VII.实施例

[0650] 以下实施例作为说明性实施例、作为本发明的部分范畴及特定实施方案提供,且不欲限制本发明的范畴。除非另外指明,否则缩写及化学符号具有其常见及惯用含义。除非另外指明,否则本文所述化合物已使用本文公开的流程及其它方法制备、分离及表征或可使用其制备。

[0651] 适当时,在干燥氮气(或氩气)的氛围下进行反应。无水反应采用得自EM的DRISOLV®溶剂。其它反应采用试剂级或HPLC级溶剂。除非另外说明,否则所有商购试剂均按原样使用。

[0652] 在微波(2.5GHz)照射下,在微波反应容器中,使用400W Biotage Initiator仪器进行微波反应。

[0653] 表征或提纯实施例中采用的HPLC/MS及制备型/分析型HPLC方法

[0654] 通常,NMR(核磁共振)谱在指定溶剂中,用Bruker或JEOL 400MHz及500MHz仪器获得。用溶剂共振作为内标,相对于四甲基硅烷报导所有化学位移(ppm)。^{1}HNMR光谱数据典型地如下报导:化学位移、多重性(s=单峰,br s=宽单峰,d=二重峰,dd=双二重峰,t=三重峰,q=四重峰,sep=七重峰,m=多重峰,app=表观)、偶合常数(Hz)及积分。

[0655] 在d_6-DMSO中收集^{1}H NMR光谱的实施例中,通常采用水抑制程序。此程序有效地抑制水信号及相同区间(通常在3.30-3.65ppm之间)中的将影响总体质子积分的任何质子峰。

[0656] 术语HPLC是指使用以下方法之一的Shimadzu高效液相色谱仪器:

[0657] HPLC-1:Sunfire C18管柱(4.6×150mm)3.5μm,梯度10至100%B:A历时12分钟,接着在100%B停留3分钟。

[0658] 流动相A:含有0.05%TFA的水:CH_3CN(95:5)

[0659] 流动相B:含有0.05%TFA的CH_3CN:水(95:5)

[0660] TFA缓冲液pH=2.5;流量:1mL/min;波长:254nm,220nm。

[0661] HPLC-2:XBridge Phenyl(4.6×150mm)3.5μm,梯度10至100%B:A历时12分钟,接着在100%B保持3分钟。

[0662] 流动相A:含有0.05%TFA的水:CH_3CN(95:5)

[0663] 流动相B:含有0.05%TFA的CH_3CN:水(95:5)

[0664] TFA缓冲液pH=2.5;流量:1mL/min;波长:254nm,220nm。

[0665] HPLC-3:Chiralpak AD-H,4.6×250mm,5μm。

[0666] 流动相:30%EtOH-庚烷(1:1)/70%CO_2

[0667] 流量=40mL/min,100巴,35℃;波长:220nm

[0668] HPLC-4:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm颗粒;

[0669] 流动相A:5:95CH_3CN:含有10mM NH_4OAc的水;

[0670] 流动相B:95:5CH_3CN:具有10mM NH_4OAc的水;

[0671] 温度:50℃;梯度:0-100%B历时3分钟,接着在100%B保持0.75分钟;流量:1.11mL/min;检测:于220nm处的UV。

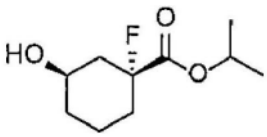
[0672] HPLC-5:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm颗粒;

[0673] 流动相A:5:95CH_3CN:含有0.1%TFA的水;

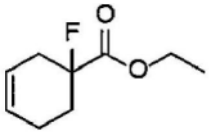
[0674] 流动相B:95:5CH_3CN:含有0.1%TFA的水;

[0675] 温度:50℃;梯度:0-100%B历时3分钟,接着在100%B保持0.75分钟;流量:1.11mL/min;检测:于220nm处的UV。

[0676] 中间体1:(±)-顺-1-氟-3-羟基环己烷甲酸异丙酯

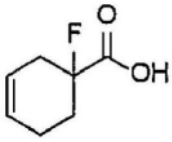
[0677] 

[0678] 中间体1A:(±)-1-氟环己-3-烯甲酸乙酯

[0679] 

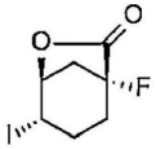
[0680] 将20%丁-1,3-二烯于甲苯(13.8mL,41.1mmol)及2-氟丙烯酸乙酯(3.07mL,27.4mmol)中的混合物在密封管中、在120℃加热7天,接着冷却至室温并真空浓缩。色谱分离(80g SiO_2;连续梯度0%至10%EtOAc/己烷历时20分钟)残余物,得到呈透明油状的中间体1A(3.80g,22.1mmol,80%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.79(ddd,J=9.9,4.7,2.2Hz,1H),5.64-5.58(m,1H),4.26(q,J=7.2Hz,2H),2.73-2.57(m,1H),2.45-2.23(m,2H),2.20-1.91(m,3H),1.32(t,J=7.2Hz,3H);^{19}F NMR(471MHz,$CDCl_3$)δ-162.69(s,1F)。

[0681] 中间体1B:(±)-1-氟环己-3-烯甲酸

[0682] 

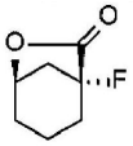
[0683] 将中间体1A(3.80g,22.1mmol)与LiOH水溶液(55.2mL 2.0M溶液,110mmol)于THF(50mL)中的混合物在室温搅拌18小时。用浓HCl(9.19mL,110mmol)将反应物酸化至pH=2,且接着用EtOAc(3×25mL)萃取。合并的有机萃取物用水洗涤并真空浓缩,得到呈浅黄色油状的中间体1B(3.0g,20.8mmol,94%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.81(ddd,J=9.8,4.6,2.1Hz,1H),5.66-5.58(m,1H),2.76-2.59(m,1H),2.49-2.37(m,1H),2.35-2.23(m,1H),2.22-1.92(m,3H);^{19}F NMR(471MHz,$CDCl_3$)δ-163.02(s,1F)。

[0684] 中间体1C:(±)-1-氟-4-碘-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮

[0685] 

[0686] 向中间体1B(3.0g,20.8mmol)于水(20mL)中的混合物中逐份添加$NaHCO_3$(5.25g,62.4mmol)且搅拌混合物直至其变得均匀。添加I_2水溶液(通过将I_2(5.81g,22.0mmol)及KI(20.7g,125mmol)溶解于20mL水中来制备)且在室温、在黑暗中搅拌反应物过夜。接着添加水(100mL)并用DCM(3×25mL)萃取混合物,用10%$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL×2)及水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。色谱分离(80g SiO_2;连续梯度0%至50%EtOAc/己烷历时20分钟)残余粗油状物,得到呈白色固体状的中间体1C(3.53g,13.1mmol,62.8%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.89(dt,J=6.5,3.5Hz,1H),4.44(q,J=4.6Hz,1H),3.08(dd,J=11.6,1.9Hz,1H),2.75(tddd,J=11.3,6.5,3.3,1.1Hz,1H),2.50-2.38(m,1H),2.34-2.17(m,2H),2.11-1.99(m,1H);^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ172.2,172.0,93.6,91.9,78.4,78.3,39.2,39.0,29.7,29.6,28.4,28.2,20.2;^{19}F NMR(471MHz,$CDCl_3$)δ-167.97(s,1F)。

[0687] 中间体1D:(±)-1-氟-6-氧杂双环[3.2.1]辛-7-酮

[0688] 

[0689] 在60℃,历经10分钟将三(三甲基甲硅烷基)硅烷(0.60mL,1.94mmol)逐份添加至

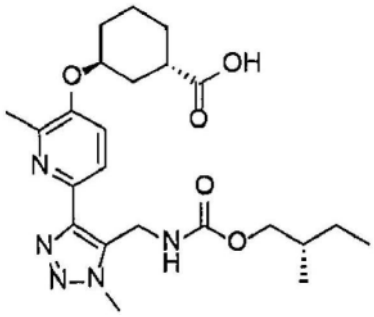
中间体1C(350mg,1.30mmol)及AIBN(21mg,0.130mmol)于苯(5mL)中的溶液中。在70℃搅拌反应物2小时,冷却至室温且接着真空浓缩。将残余物溶解于EtOAc中,用NH_4Cl饱和水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将粗油状物色谱分离(12g SiO_2;连续梯度0%至30%EtOAc/己烷,历时10分钟),得到呈白色固体状的中间体1D(124mg,0.860mmol,66.4%产率)。^{19}F NMR(471MHz,$CDCl_3$)δ-167.01(s,1F);^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ4.98-4.81(m,1H),2.75(dtdd,J=15.9,6.8,3.3,1.7Hz,1H),2.24-1.89(m,5H),1.82-1.65(m,1H),1.60-1.46(m,1H);^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ173.2,173.0,93.9,92.3,75.6,75.5,42.0,41.9,31.3,31.1,26.7,17.7,17.6。

[0690] 中间体1

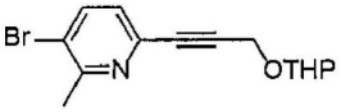
[0691] 在0℃,将乙酰氯(0.061mL,0.860mmol)逐份添加至异丙醇(3mL)中且接着在室温搅拌30分钟。添加中间体1D(124mg,0.860mmol)且在室温搅拌反应物过夜,接着真空浓缩。将残余粗油状物色谱分离(4g SiO_2;连续梯度0%至50%EtOAc/己烷历时10分钟),得到呈透明油状的中间体1(140mg,0.685mmol,80%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.08(spt,J=6.3Hz,1H),3.91(tt,J=10.9,4.4Hz,1H),2.68(br.s.,1H),2.28(dddt,J=13.5,9.0,4.6,2.1Hz,1H),2.06-1.98(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.82-1.62(m,4H),1.37-1.22(m,7H);^{19}F NMR(471MHz,$CDCl_3$)δ-162.93(s,1F);^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ170.9,170.7,95.7,94.2,69.3,66.1,40.7,40.5,33.9,31.6,31.4,21.5,19.1。

[0692] 实施例1

[0693] (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((S)-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸

[0694] 

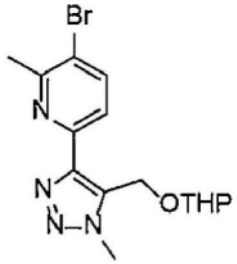
[0695] 1A:3-溴-2-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶

[0696] 

[0697] 向2,5-二溴-6-甲基-吡啶(5g,21.11mmol)及2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(4.44g,31.7mmol)于MeCN(42.2mL)中的溶液中添加Et_3N(8.83mL,63.3mmol)。将溶液在N_2下脱气,接着添加$(Ph_3P)_2PdCl_2$(0.74g,1.06mmol)及CuI(0.20g,1.06mmol)。在室温搅拌反应物14小时,反应混合物随后通过Celite®柱塞过滤并用EtOAc(2×10mL)洗涤柱塞。真空浓缩合并的滤液且色谱分离残余物(SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时20分钟),得到呈白色固体状的标题化合物(6.0g,20.3mmol,96%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(d,J=2.0Hz,1H),7.80(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.35(dd,J=8.4,0.4Hz,1H),4.91(t,J=3.3Hz,1H),4.61-4.45(m,2H),3.98-3.81(m,1H),3.66-3.44(m,1H),1.92-1.73(m,2H),

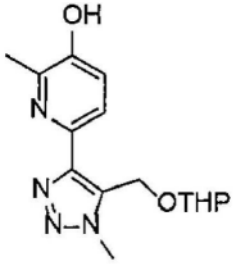
1.72-1.52(m,2H).LCMS,[M+H]+=298.0。

[0698] 1B:3-溴-2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

[0699] 

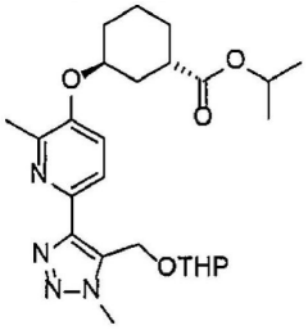
[0700] 将实施例1A(6.0g,20.3mmol)于甲苯(20mL)及$TMSCH_2N_3$(7.85g,60.8mmol)中的溶液在Ar下、在90℃加热15小时,接着冷却至室温。真空移除挥发物并将残余物溶解于THF(20mL)中。在0℃,向混合物中添加TBAF(20.3mL于THF中的1M溶液,20.3mmol)。搅拌10分钟之后,反应完成,如通过分析型HPLC所测定。真空移除挥发物并色谱分离(SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时20分钟)残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(2.1g,29%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.03(br.s.,1H),5.39-5.23(m,4H),4.81-4.76(m,1H),4.17(s,3H),3.91(ddd,J=11.3,7.9,3.3Hz,1H),3.65-3.48(m,1H),2.54(s,3H),1.88-1.68(m,2H),1.56(br.s.,2H)。

[0701] 1C:2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-醇

[0702] 

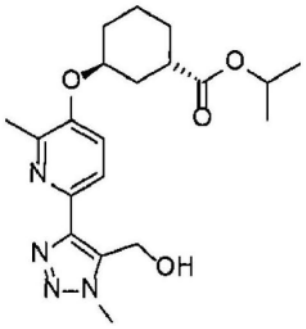
[0703] 向实施例1B(213mg,0.60mmol)、双(频哪醇合)二硼(230mg,0.91mmol)及KOAc(178mg,1.81mmol)于THF中的脱气溶液(用Ar鼓泡3次)中添加$Pd(dppf)Cl_2$(22mg,0.03mmol)。将反应混合物在密封管中、在80℃加热16小时,接着冷却至室温且分配于水与EtOAc之间。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。粗硼酸酯产物不经进一步提纯即用于下一步骤。向粗产物2-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(241mg,0.603mmol)于EtOAc(2mL)中的溶液中添加H_2O_2(0.19mL 30%水溶液,6.0mmol)。反应混合物在室温搅拌1小时,接着冷却至0℃且通过缓慢添加$Na_2S_2O_3$饱和水溶液来淬灭。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。色谱分离(SiO_2 ISCO管柱,连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时20分钟)残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(150mg,86%)。^{1}H NMR(400M Hz,$CDCl_3$)δ8.27(d,J=2.6Hz,1H),8.06(d,J=8.6Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),5.33(s,1H),5.28(d,J=2.4Hz,2H),4.76(s,1H),4.18(s,3H),3.90(s,1H),3.63-3.48(m,1H),1.72(s,2H),1.65-1.51(m,2H).LCMS,[M+H]+=291.2。

[0704] 1D:(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸异丙酯

[0705] 

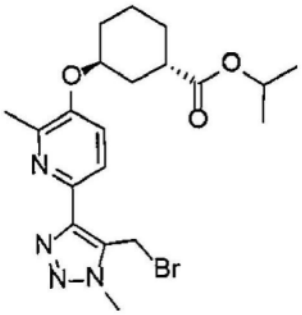
[0706] 向实施例1C(1.18g,4.06mmol)及(1S,3R)-3-羟基环己烷甲酸异丙酯(根据US2007/0197788A1中所述的程序合成,1.51g,8.13mmol)于甲苯(81mL)中的溶液中添加Bu_3P(3.17mL,12.2mmol)。向该搅拌中的混合物中逐份添加(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基-甲酮)(3.08g,12.2mmol),并将反应混合物在50℃加热120分钟,接着冷却至室温。在此时,反应混合物的LC-MS谱显示所需产物存在。过滤混合物并真空浓缩滤液。色谱分离(SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷,历时20分钟)残余物,得到呈白色泡沫状的标题化合物(1.2g,2.62mmol,64.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,J=8.6Hz,1H),7.22(d,J=8.6Hz,1H),5.45-5.24(m,2H),5.04(dt,J=12.5,6.3Hz,1H),4.83-4.64(m,2H),4.16(s,3H),3.91(ddd,J=11.2,7.9,3.1Hz,1H),3.64-3.48(m,1H),2.93-2.71(m,1H),2.52(s,3H),2.23-1.45(m,14H),1.26(dd,J=6.4,2.0Hz,6H)。

[0707] 1E:(1S,3S)-3-((6-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸异丙酯

[0708] 

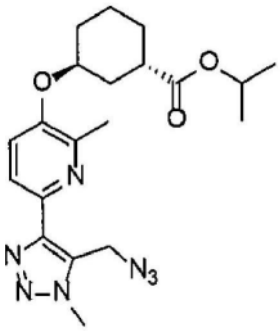
[0709] 向实施例1D(1.7g,3.71mmol)于MeOH(37mL)中的溶液中添加PPTS(0.932g,3.71mmol)。将反应混合物加热至60℃维持2小时,接着冷却至室温,用水及$NaHCO_3$饱和水溶液稀释,接着用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),真空浓缩并色谱分离(SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时20分钟),得到呈白色泡沫状的标题化合物(1.36g,3.63mmol,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,J=8.6Hz,1H),7.46(d,J=5.1Hz,1H),7.27-7.15(m,1H),4.96(dt,J=12.5,6.3Hz,1H),4.74(s,2H),4.66-4.59(m,1H),4.00(s,3H),2.80-2.64(m,1H),2.46(s,3H),2.07-1.50(m,8H),1.18(dd,J=6.4,2.2Hz,6H)。

[0710] 1F:(1S,3S)-3-((6-(5-(溴甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸异丙酯

[0711] 

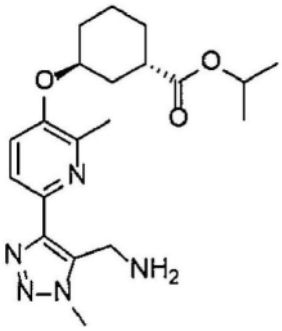
[0712] 在0℃，向实施例1E(0.28g，0.721mmol)于DME(7mL)中的溶液中添加PBr_3(0.17mL，1.80mmol)。在室温搅拌反应物过夜，接着冷却至0℃并用$NaHCO_3$饱和水溶液中和至pH＝约7。将混合物分配于EtOAc(50mL)与水(5mL)之间，并用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。色谱分离(12g SiO_2；连续梯度0％至50％EtOAc/己烷，历时25分钟)残余物，得到呈白色固体状的标题化合物(300mg，0.665mmol，产率92％)。LCMS，$[M+H]^+$＝451.2。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ7.99(d，J＝8.5Hz，1H)，7.22(d，J＝8.5Hz，1H)，5.26(d，J＝1.4Hz，2H)，5.03(spt，J＝6.3Hz，1H)，4.75-4.63(m，1H)，4.12(s，3H)，2.82-2.74(m，1H)，2.54(s，3H)，2.14-2.07(m，1H)，1.99-1.88(m，3H)，1.81-1.59(m，4H)，1.27-1.24(m，6H)。

[0713] 1G：(1S，3S)-3-((6-(5-(叠氮基甲基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸异丙酯

[0714] 

[0715] 向实施例1F(100mg，0.222mmol)于DMF(1.5mL)中的溶液中添加NaN_3(36mg，0.554mmol)且在80℃搅拌反应物1小时，接着冷却至室温。LCMS分析指示反应完成。将反应混合物分配于EtOAc与水之间，且在室温搅拌混合物15分钟。将有机层干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩，得到粗制的标题化合物，其不经进一步提纯即用于下一步骤中。LCMS，$[M+H]^+$＝414.3。

[0716] 1H：(1S，3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸异丙酯

[0717] 

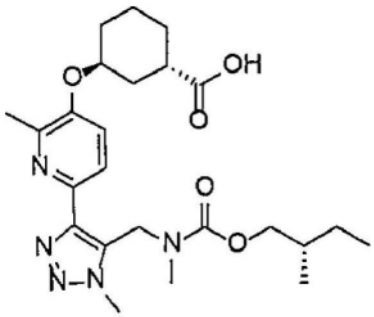
[0718] 向实施例1G(92mg,0.22mmol)于THF(1mL)及H_2O(0.3mL)中的溶液中添加Ph_3P(58mg,0.22mmol)并在室温搅拌反应物过夜。将反应混合物分配于EtOAc与水之间,且所得混合物在室温搅拌15分钟。将有机层干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(12g SiO_2;100%EtOAc,历时10分钟,且接着为梯度0%至10%MeOH/CH_2Cl_2历时20分钟;流量=30mL/min)残余物,得到呈米色油状的标题化合物(81mg,0.21mmol,94%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=388.3。

[0719] 实施例1

[0720] 向实施例1H(8mg,0.021mmol)及碳酸(4-硝基苯基)酯·(S)-2-甲基丁酯(7mg,0.027mmol)于THF(0.4mL)中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(11μL,0.062mmol)。在室温搅拌混合物1小时,随后添加THF(0.8mL)/H_2O(0.4mL)/MeOH(0.4mL)及LiOH.H_2O(5mg,0.105mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜,接着真空浓缩并用H_2O(5mL)稀释。混合物pH用1N HCl水溶液调节至约5并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。通过制备型LC/MS提纯残余粗产物。管柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm颗粒;流动相A:5:95MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;流动相B:95:5MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;梯度:50-90%B历时20分钟,接着在100%B保持5分钟;流量:20mL/min。含有所需产物的级分通过离心蒸发来真空浓缩,得到标题化合物(6.6mg,0.014mmol,68%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=460.3.^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.55(br.s.,1H),7.46(d,J=8.7Hz,1H),4.80-4.62(m,3H),4.02(s,3H),3.76-3.67(m,2H),2.62-2.55(m,1H),2.42(s,3H),2.04-0.93(m,11H),0.83-0.72(m,6H)。$hLPA_1$ IC_{50}=18nM。

[0721] 实施例2

[0722] (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((甲基(((S)-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸

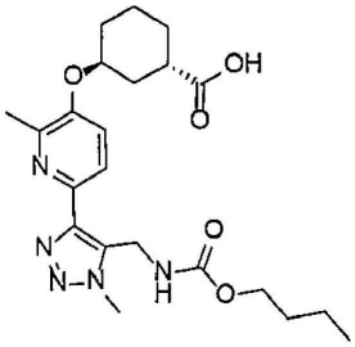
[0723] 

[0724] 在N_2下,向实施例1化合物(1.7mg,3.70μmol)于DMF(0.2mL)中的0℃混合物中添加NaH(0.5mg 60%于矿物油中的分散液;0.011mmol)且在0℃搅拌反应物30分钟。接着添加MeI(0.7μL,0.011mmol)且在室温搅拌反应物1小时,接着真空浓缩。将残余物溶解于THF(0.8mL)/MeOH(0.4mL)/水(0.4mL)中,并在室温添加LiOH.H_2O(1mg,18.5μmol)。在室温搅拌反应混合物过夜,接着真空浓缩并用H_2O(5mL)稀释。混合物pH用1N HCl水溶液调节至约5并用EtOAc(3×5mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(2mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将此粗产物通过制备型LC/MS提纯:管柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm颗粒;流动相A:5:95MeCN:含有0.1%TFA的H_2O;流动相B:95:5MeCN:含有0.1%TFA的H_2O;梯度:50-90%B历时20分钟,接着在100%B保持5分钟;流量:20mL/min。含有所需产物的级分通过离心蒸发来真空浓缩,得到标题化合物

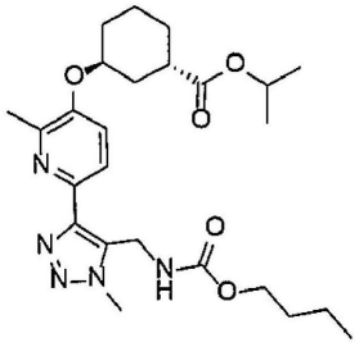
(1mg,2.1μmol,56.5%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=474.0。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.48(d,J=8.5Hz,1H),5.09(br.s.,2H),4.78-4.68(m,1H),4.04-3.76(m,5H),2.73(s,3H),2.65-2.56(m,1H),2.40(s,3H),1.98-1.02(m,11H),0.82(br.s.,6H)。hLPA$_1$IC$_{50}$=29nM。

[0725] 实施例3

[0726] (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

[0727] 

[0728] 3A:(1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸异丙酯

[0729] 

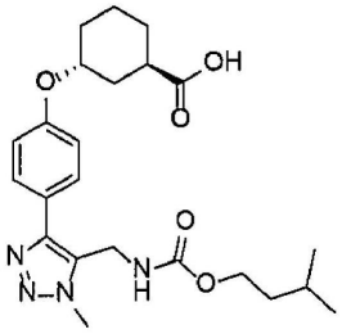
[0730] 在室温,向实施例1H(10mg,0.026mmol)于EtOAc(0.3mL)及NaHCO3饱和水溶液(0.3mL)中的溶液中添加氯甲酸正丁酯(0.017mL,0.129mmol)。搅拌反应混合物过夜,随后真空浓缩。此粗产物不经进一步提纯即用于下一步骤中。LCMS,$[M+H]^+$=488.3。

[0731] 实施例3

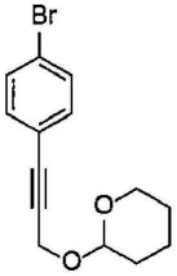
[0732] 在室温,向粗制的实施例3A(12.7mg,0.026mmol)于THF(0.8mL)/H_2O(0.400mL)/MeOH(0.400mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(6mg,0.13mmol)。在室温搅拌混合物过夜,接着真空浓缩;用H_2O(5mL)稀释残余物,并用1N HCl水溶液将pH调节至约5。用EtOAc(3×5mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(2mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(Phenomenex Luna Axia 5μC18 30×100mm;10分钟梯度85%A:15%B至0%A:100%B(A=90%H_2O/10%ACN+0.1%TFA);(B=90%ACN/10%H_2O+0.1%TFA);在220nm处检测)提纯,得到标题化合物(11.3mg,0.025mmol,98%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.14(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=9.1Hz,1H),4.90-4.81(m,1H),4.59(s,2H),4.20(s,3H),4.08(t,J=6.6Hz,2H),2.95-2.83(m,1H),2.75(s,3H),2.23-2.13(m,1H),2.03-1.76(m,6H),1.73-1.55(m,3H),1.42-1.31(m,2H),0.92(t,J=7.4Hz,3H).LCMS,$[M+H]^+$=446.3。hLPA$_1$IC$_{50}$=14nM。

[0733] 实施例4

[0734] (±)-(反式)-3-(4-(5-((((异戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-甲酸

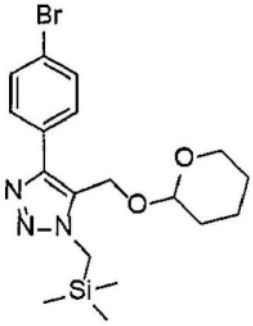
[0735] 

[0736] 4A:2-((3-(4-溴苯基)丙-2-炔-1-基)氧基)四氢-2H-吡喃

[0737] 

[0738] 向1-溴-4-碘苯(10.0g,35.3mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加TEA(25mL,177mmol)、CuI(0.40g,2.12mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.82g,0.71mmol)及2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(6.44g,46.0mmol)。在室温,在N_2下搅拌反应混合物16小时,接着真空浓缩。色谱分离(120g SiO_2;等度己烷/EtOAc=95:5)残余物,得到呈无色油状的标题化合物(10.0g,33.9mmol,96%产率)。LCMS,$[M+Na]^+$=319.0。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.42(m,2H),7.33-7.29(m,2H),4.89(t,J=3.4Hz,1H),4.54-4.40(m,2H),3.89(ddd,J=11.5,9.0,2.9Hz,1H),3.61-3.54(m,1H),1.92-1.51(m,6H)。

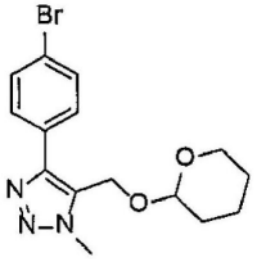
[0739] 4B:4-(4-溴苯基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑

[0740] 

[0741] 向4A(3.0g,10.2mmol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加$TMSCH_2N_3$(1.8mL,12.2mmol)。使混合物在Ar下回流15小时,接着冷却至室温并真空浓缩。色谱分离(120SiO_2;连续梯度0至20%EtOAc/己烷历时25分钟,接着在20%EtOAc保持20分钟)粗残余物,得到呈米色固体状的标题化合物(667mg,1.57mmol,15%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=424.1。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.69(m,2H),7.60-7.56(m,2H),4.84(d,J=12.9Hz,1H),4.70-4.64(m,2H),

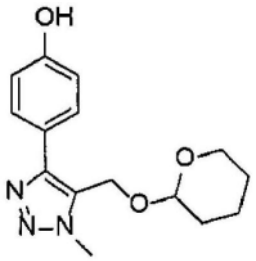
3.87-3.79(m,3H),3.58-3.49(m,1H),1.88-1.51(m,6H),0.23(s,9H)。

[0742] 4C:4-(4-溴苯基)-1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑

[0743] 

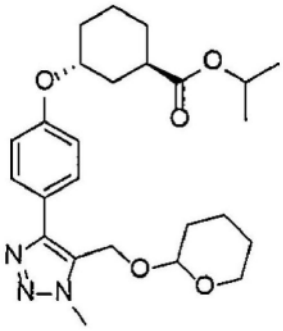
[0744] 向实施例4B(660mg,1.56mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加H_2O(0.06mL,3.1mmol)并将反应物冷却至0℃。添加TBAF(1.87mL于THF中的1.0M溶液;1.87mmol)并在0℃搅拌反应物10分钟。真空移除挥发物并色谱分离(40g SiO_2;连续梯度100%己烷至50:50己烷:EtOAc,历时30分钟,在50%己烷:EtOAc保持10分钟),得到呈米色油状的标题化合物(510mg,1.49mmol,93%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=352.0。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.66(m,2H),7.61-7.57(m,2H),4.87(d,J=12.9Hz,1H),4.74-4.65(m,2H),4.15(s,3H),3.82(ddd,J=11.3,8.1,3.2Hz,1H),3.58-3.49(m,1H),1.88-1.50(m,6H)。

[0745] 4D:4-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚

[0746] 

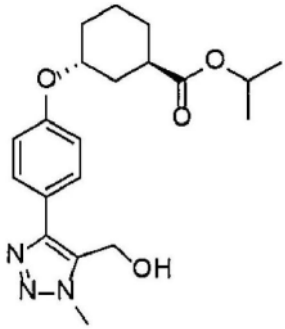
[0747] 将$Pd_2(dba)_3$(44mg,0.048mmol)、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(81mg,0.191mmol)、KOH(268mg,4.77mmol)及实施例4C(281mg,0.80mmol)于1,4-二噁烷(3mL)及水(3mL)中的混合物在真空下快速抽真空并用Ar回充(重复3次)。将混合物在85℃搅拌16小时,接着冷却至室温且小心地用1N稀HCl水溶液酸化。用EtOAc(4×5mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并真空浓缩,得到呈棕色固体状的粗产物。色谱分离(SiO_2;EtOAc/己烷)此物质,得到呈白色固体状的标题化合物(210mg,0.726mmol,91%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=290.1。

[0748] 4E:(±)-反式-3-(4-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷甲酸1,3-异丙酯(四氢吡喃基醚的非对映异构体混合物)

[0749] 

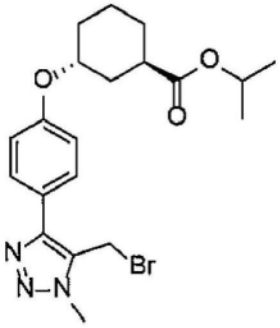
[0750] 向4D(0.19g,0.64mmol)、(±)-顺-3-羟基环己烷-1-甲酸异丙酯(0.21g,1.15mmol)、Et_3N(0.16mL,1.15mmol)及Ph_3P(0.30g,1.15mmol)于THF(4mL)中的0℃混合物中逐滴添加DIAD(0.22mL,1.15mmol)。在室温搅拌反应物过夜。添加水(4mL)并将反应混合物用1N HCl水溶液酸化并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将粗产物色谱分离(40g SiO_2;连续梯度0%至80%EtOAc/己烷,历时30分钟且在80%EtOAc/己烷维持20分钟),得到呈米色油状的标题化合物(0.12g,0.257mmol,40%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=458.1。

[0751] 4F:(±)-反式-3-(4-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷甲酸1,3-异丙酯

[0752] 

[0753] 向实施例4E(115mg,0.251mmol)于MeOH(2.5mL)中的溶液中添加PPTS(6mg,0.025mmol)。在室温搅拌反应物过夜。LCMS显示反应仍不完全,因此在60℃再加热混合物6小时,接着冷却至室温。真空浓缩混合物并色谱分离(12g SiO_2;连续梯度80-100%EtOAc/己烷,历时10分钟)残余物,得到呈棕色油状的标题化合物(84mg,90%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=374.2。

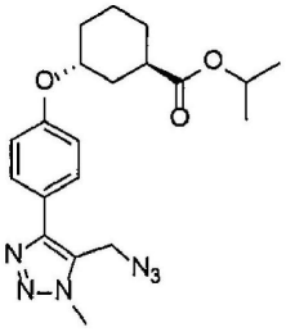
[0754] 4G.(±)-反式-3-(4-(5-(溴甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷甲酸1,3-异丙酯

[0755] 

[0756] 向实施例4F(84mg,0.225mmol)及CBr_4(82mg,0.247mmol)于DCM(1.2mL)中的0℃混

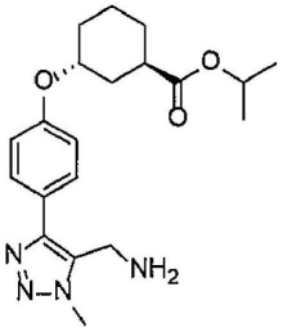
合物中逐份添加Ph_3P(65mg,0.247mmol)。使反应物缓慢升温至室温过夜,接着真空浓缩。将残余物色谱分离(12g SiO_2;25分钟连续梯度0%至70%EtOAc/己烷;流量=30mL/min)。真空浓缩纯级分,得到呈无色油状的标题化合物(66mg,0.151mmol,67%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=436.0。

[0757] 4H:(±)-反式-3-(4-(5-(叠氮基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷甲酸1,3-异丙酯

[0758] 

[0759] 向实施例4G(65mg,0.149mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加NaN_3(24mg,0.37mmol)且在80℃搅拌反应物1小时,接着冷却至室温。LCMS分析指示反应完成。将反应混合物分配于EtOAc与水之间(各5mL)并将所得混合物在室温搅拌。15分钟后,将有机层干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。粗制的叠氮化物产物不经进一步提纯即用于下一步骤中。

[0760] 4I:(±)-反式-3-(4-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷甲酸1,3-异丙酯

[0761] 

[0762] 向实施例4H(59mg,0.149mmol)于THF(0.6mL)及H_2O(0.2mL)中的溶液中添加Ph_3P(39mg,0.149mmol)并在室温搅拌反应物过夜。将反应混合物分配于EtOAc与水之间(各5mL),并将所得混合物在室温搅拌。15分钟后,将有机层干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(8g SiO_2;100%EtOAc,历时10分钟,接着为连续梯度0%至10%MeOH/CH_2Cl_2,历时15分钟;流量=30mL/min)残余物,得到呈米色油状的标题化合物(47mg,0.126mmol,84%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=373.1。

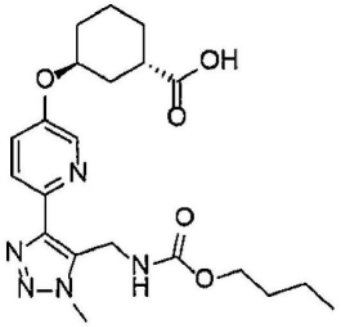
[0763] 实施例4

[0764] 将3-甲基丁-1-醇(6mg,0.064mmol)、CDI(11mg,0.064mmol)及$LiOH.H_2O$(3mg,0.11mmol)于甲苯(0.5mL)中的溶液在60℃搅拌2小时。向此混合物中添加实施例4I(8mg,0.021mmol)且在60℃搅拌反应物过夜,接着冷却至室温。使混合物分配于EtOAc与水之间;用EtOAc萃取水相(3次),并将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),并真空浓缩。在室温,向此粗产物于THF(0.8mL)及H_2O(0.40mL)及MeOH(0.40mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(7mg,

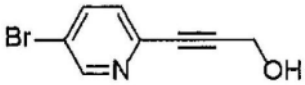
0.168mmol)。在室温搅拌反应物过夜,接着真空浓缩并用H_2O(5mL)稀释。混合物用1N HCl水溶液调节至pH约3并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。粗产物通过制备型LC/MS提纯:管柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm颗粒;流动相A:5:95MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;流动相B:95:5MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;梯度:50-90%B历时20分钟,接着在100%B保持5分钟;流量:20mL/min),得到标题化合物(1.4mg,3.15μmol,15%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=445.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.77(br.s.,1H),7.63(d,J=7.6Hz,2H),7.02(d,J=8.5Hz,2H),4.72-4.64(m,1H),4.41(d,J=5.2Hz,2H),4.06-3.94(m,5H),2.70-2.59(m,1H),1.98-1.34(m,11H),0.86(d,J=6.1Hz,6H)。$hLPA_1$ IC_{50}=148nM。

[0765] 实施例5

[0766] (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

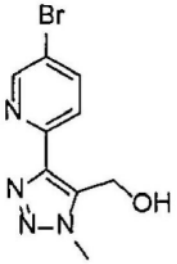
[0767] 

[0768] 5A:3-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇

[0769] 

[0770] 向3,6-二溴吡啶(25.0g,100mmol))及丙烷-2-炔-1-醇(8.70mL,149mmol)于MeCN(141mL)中的溶液中添加Et_3N(33.2mL,240mmol)。将溶液在Ar下脱气(用Ar鼓泡3次),随后添加$(Ph_3P)_2PdCl_2$(2.96g,4.22mmol)及CuI(0.804g,4.22mmol)。在室温,在Ar下搅拌反应物14小时;随后通过Celite®柱塞过滤混合物,用EtOAc(3×50mL)洗涤。真空浓缩合并的滤液。色谱分离(SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时20分钟)残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(16.6g,74%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(d,J=2.2Hz,1H),7.99(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),4.41(s,2H)。

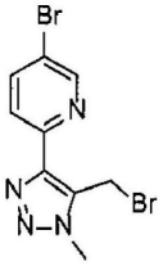
[0771] 5B:(4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

[0772] 

[0773] 向5A(1.9g,8.40mmol)于二噁烷(42.0mL)中的脱气(用Ar鼓泡3次)溶液中添加氯(五甲基环戊二烯基)双(三苯膦)钌(II)(0.402g,0.504mmol)。将混合物在Ar下脱气(3次),随后添加$TMSCH_2N_3$(1.87mL,12.6mmol)。反应物在50℃、在Ar下搅拌15小时,接着冷却至室温

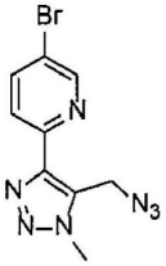
并真空浓缩。将油状粗产物溶解于THF(90mL)中且冷却至0℃。添加TBAF(5.40mL于THF中的1.0M溶液;5.40mmol)且在0℃搅拌反应物10分钟,随后添加固体$NaHCO_3$(4g)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,并接着过滤。真空浓缩滤液。色谱分离(SiO_2;连续梯度0%至100% EtOAc/己烷,20分钟)残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.30g,4.59mmol,102%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.49(dd,J=2.3,0.7Hz,1H),8.08(dd,J=8.5,0.6Hz,1H),7.83(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),6.16(t,J=6.9Hz,1H),4.68(d,J=6.9Hz,2H),3.95(s,3H)。

[0774] 5C:5-溴-2-(5-(溴甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

[0775] 

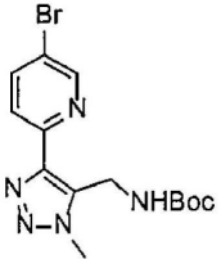
[0776] 向实施例5B(300mg,1.15mmol)于无水CH_2Cl_2(8mL)中的搅拌溶液中添加PBr_3(0.21mL,2.23mmol)且在0℃搅拌所得溶液45分钟。然后,用水(20mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到呈黄色油性液体状的标题化合物(250mg,67%)。LCMS,$[M+H]^+$=329.9。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.64(d,J=2.10Hz,1H),8.14(dd,J=0.90,8.56Hz,1H),7.90(dd,J=2.40,5.70Hz,1H),5.18(s,2H),4.13(s,3H)。

[0777] 5D:2-(5-(叠氮基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-溴吡啶

[0778] 

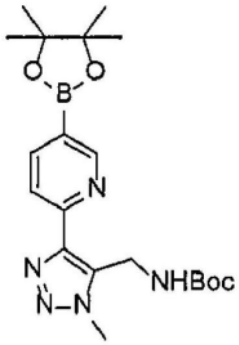
[0779] 向实施例5C(220mg,0.66mmol)于无水DMF(2.5mL)中的溶液中添加NaN_3(86mg,1.33mmol)且所得溶液在70℃搅拌16小时,接着冷却至室温且倾入水(25mL)中。将所沉淀的固体产物过滤,用水(5mL)洗涤并真空干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(162mg,82%)。LCMS,$[M+H]^+$=296.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.76(dd,J=0.8,2.4Hz,1H),8.18(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),8.06(dd,J=0.8,8.6Hz,1H),5.10(s,2H),4.11(s,3H)。

[0780] 5E:((4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0781] 

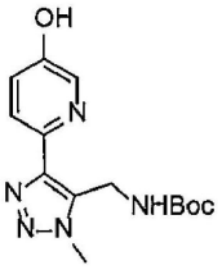
[0782] 在N_2下，将Ph_3P(178mg，0.680mmol)及水(1mL)添加至实施例5D(100mg，0.34mmol)于THF(3mL)中的溶液中，并将所得溶液在室温搅拌16小时。向此反应混合物中添加NaOH(34mg，0.85mmol)，随后添加$(Boc)_2O$(0.10mL，0.48mmol)并在室温再搅拌反应物16小时。将反应混合物用水(20mL)稀释，并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩，得到呈白色固体状的标题化合物(100mg，80%)。LCMS，$[M+H]^+$=368.2。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.67(d，J=2.1Hz，1H)，8.15(d，J=8.7Hz，1H)，7.92(dd，J=2.4，8.4Hz，1H)，5.98-5.99(m，1H)，4.60(d，J=6.0Hz，2H)，4.21(s，3H)，1.41(s，9H)。

[0783] 5F：((1-甲基-4-(5-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-1，2，3-三唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0784] 

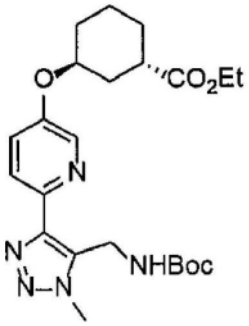
[0785] 向实施例5E(50mg，0.136mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(51.7mg，0.204mmol)及KOAc(27mg，0.27mmol)。反应混合物用N_2冲洗5分钟，随后添加1，1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)二氯化物DCM配合物(6mg，0.006mmol)。将反应混合物在90℃搅拌16小时，然后冷却至室温。过滤混合物并真空浓缩滤液，得到呈棕色液体状的粗制的标题化合物(70mg)。LCMS：$[M+H]^+$=416.0。此粗产物不经进一步提纯即用于下一反应中。

[0786] 5G：((4-(5-羟基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[0787] 

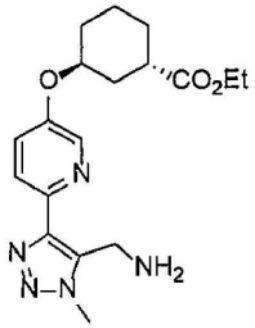
[0788] 向实施例5F(70mg，0.722mmol)于THF(5mL)及水(1.5mL)中的搅拌溶液中添加单水合过硼酸钠(41mg，0.407mmol)。在室温搅拌反应混合物1小时，然后用水(20mL)稀释。将此混合物用含有10%MeOH的$CHCl_3$(2×10mL)萃取1次。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将粗产物色谱(12g Redisep® SiO_2管柱，用3%MeOH/$CHCl_3$洗脱)，得到呈淡黄色液体状的标题化合物(40mg，96%)。LCMS，$[M+H]^+$=306.2。此粗物质不经进一步提纯即用于下一反应中。

[0789] 5H：(1S，3S)-3-((6-(5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸乙酯

[0790] 

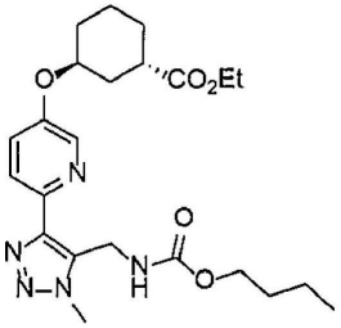
[0791] 在N_2下，向实施例5G(1.80g，5.90mmol)于THF(35mL)中的溶液中依次添加偶氮二甲酸二-叔丁基酯(4.07g，17.7mmol)、Ph_3P(4.64g，17.7mmol)及(1S,3R)-3-羟基环己烷甲酸乙酯(根据US2007/0197788A1中所述的类似程序合成，1.52g，8.84mmol)。将反应溶液在60℃搅拌16小时，接着冷却至室温并真空浓缩。将粗产物色谱分离(24g SiO_2，40%EtOAc/己烷)，得到呈淡黄色固体状的标题化合物(1.9g，70%)。LCMS，$[M+H]^+$＝460.1。^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$) δ8.30(d，J＝2.1Hz，1H)，8.15(d，J＝5.4Hz，1H)，7.34(dd，J＝2.4，6.5Hz，1H)，6.13(s，1H)，4.71(s，1H)，4.58(d，J＝1.5Hz，2H)，4.20(s，3H)，4.12(q，J＝3.0Hz，2H)，2.80-2.82(m，1H)，2.02-2.05(m，1H)，1.84-1.99(m，3H)，1.56-1.79(m，4H)，1.41(s，9H)，1.26(t，J＝1.2Hz，3H)。

[0792] 5I：(1S,3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸乙酯

[0793] 

[0794] 向实施例5H(1.90g，4.13mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的搅拌溶液中添加含HCl的二噁烷(10.3mL的4M溶液，41.3mmol)并在室温搅拌所得溶液12小时。真空浓缩反应混合物，得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.25g，84%)。LCMS，$[M+H]^+$＝360.0。此粗产物不经进一步提纯即用于下一反应中。

[0795] 5J：(1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸乙酯

[0796] 

[0797] 在N_2下，向实施例5I(30mg，0.083mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加氯甲酸正丁酯(78μL，0.83mmol)，并在室温搅拌所得溶液16小时。真空浓缩反应混合物并色谱分离(12g SiO_2，等梯度27％EtOAc/己烷)粗产物，得到呈淡黄色液体状的标题化合物(30mg，82％)。LCMS，$[M+H]^+$＝432.2。

[0798] 实施例5

[0799] 向实施例5J(30mg，0.046mmol)于THF(4mL)及MeOH(1mL)中的搅拌溶液中添加$LiOH.H_2O$(2mg，0.093mmol)于水(1.5mL)中的溶液，并在室温搅拌所得溶液16小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用Et_2O(20mL)洗涤。将水层用1.5N HCl水溶液(2mL)中和并用含有5％MeOH的$CHCl_3$(25mL)萃取。有机层用盐水(25mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。粗产物通过制备型反相HPLC提纯(Sunfire C18(150×19)mm；5μm；流动相A：10mMNH_4OAc水溶液(pH：4.5)；流动相B：MeCN，流量：15mL/min；时间(分钟)/％B：0/20，25/60；保留时间：15.19分钟)，得到呈白色固体状的标题化合物(6mg，32％)。LCMS，$[M+H]^+$＝432.0.^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.40(br.s.，1H)8.00(d，J＝8.8Hz，1H)7.53(dd，J＝8.8，2.7Hz，1H)，4.70-4.80(m，1H)4.58(s，3H)4.20(s，3H)4.03(t，J＝6.6Hz，2H)2.77-2.88(m，1H)1.87-2.15(m，3H)1.45-1.86(m，6H)1.23-1.44(m，2H)0.92(t，J＝7.3Hz，3H)。$hLPA_1IC_{50}$＝96nM。

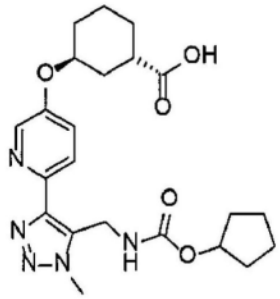
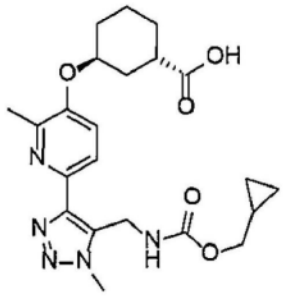
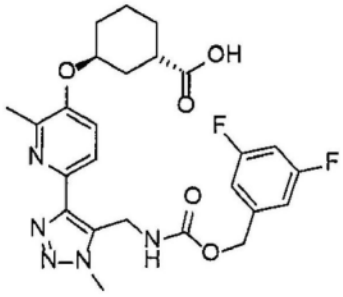
[0800] 下表1列举通过本文所述的相同合成方法制得的其它实施例。

[0801] 表1

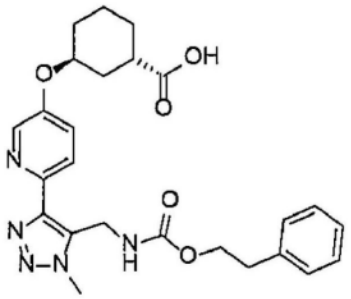
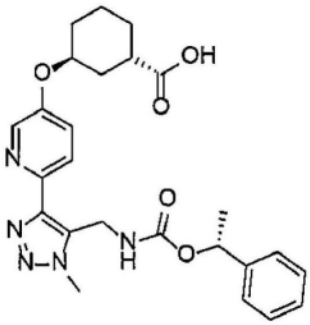
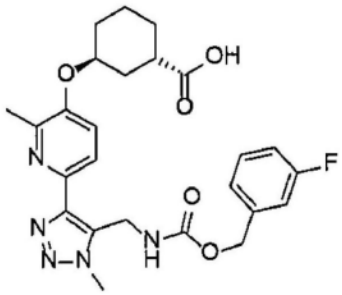
[0802]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法

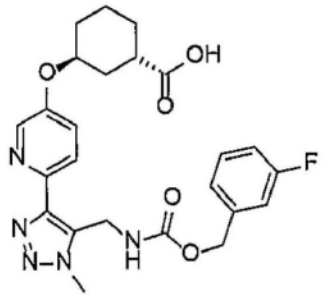
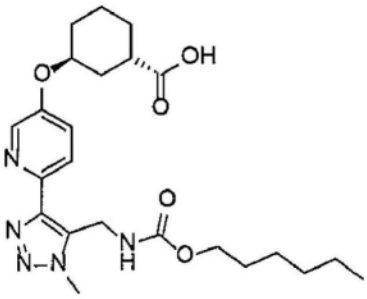
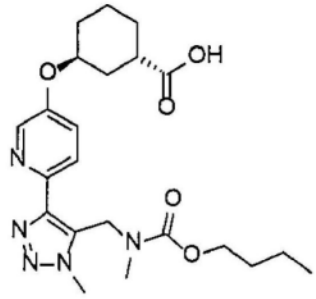
[0803]

6	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环戊氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 444.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 13H); $hLPA_1$ IC_{50} = 84 nM。	实施例3
7	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环丙基-甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 444.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.85 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.88 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 4H), 0.50-0.55 (m, 2H), 0.26 (d, J = 4.80 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 47 nM。	实施例3
8	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,5-二氟-苄基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 516.1$; ^1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.84 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.54-1.72 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 5 nM。	实施例1

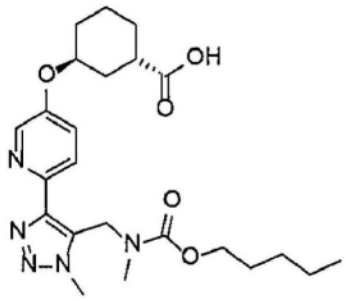
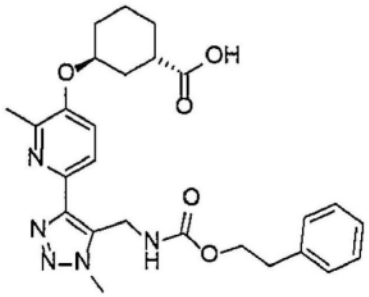
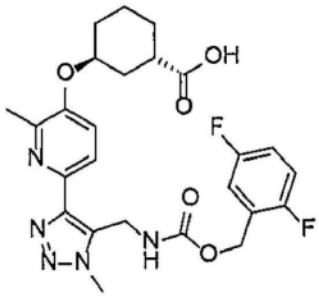
[0804]

9	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-(((苯乙氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 480.0$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.50 - 7.54 (m, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 5 H) 4.78 - 4.80 (m, 1 H) 4.73 (d, J=5.38 Hz, 2 H) 4.10 - 4.16 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 2.78 - 2.87 (m, 2 H) 2.64 - 2.68 (m, 1 H) 1.95 (s, 1 H) 1.83 (br. S., 4 H) 1.51 - 1.68 (m, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 672 nM。	实施例1
10	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-(((((R)-1-苯基乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 480.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.49 - 7.66 (m, 2 H) 7.32 (br. s., 4 H) 5.67 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.76 (br. s., 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.68 (br. s., 1 H) 1.74 - 1.93 (m, 4 H) 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 1.42 (d, J=6.60 Hz, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 104 nM。	实施例1
11	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3-氟-苄基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 498.1$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.84 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.01-7.15 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.74-7.79 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10-2.14 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 6 nM。	实施例1

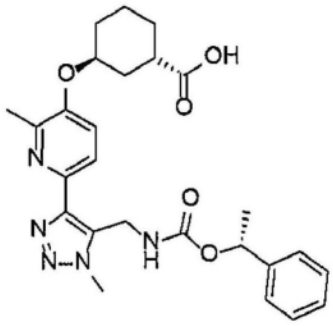
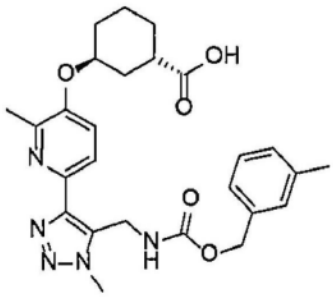
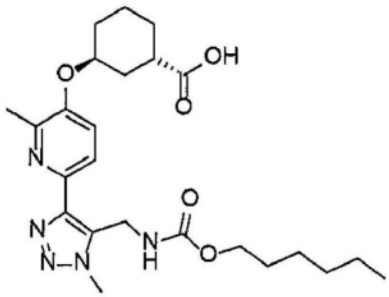
[0805]

12	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3-氟苄基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 484.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.99 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.74-4.79 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 1.62-1.79 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 23 nM。	实施例1
13	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((己基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.9, 2.8 Hz, 1 H) 4.75 (s, 1 H) 4.73(m 2H) 4.20 (s, 3 H) 4.02 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 2.82 (d, *J*=4.5 Hz, 1 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 6H) 1.31 (d, *J*=3.5 Hz, 6 H) 0.90 (s, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 428 nM。	实施例3
14	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (br. s., 1 H) 7.98 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H), 4.92 (m, 2H), 4.80 (m 1H) 4.07 - 4.17 (m, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.05 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H), 1.60 - 1.81 (m, 8 H), 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.41 (br. s., 1 H), 0.88 - 1.01 (m, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 1024 nM。	实施例2

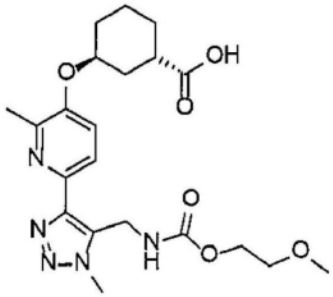
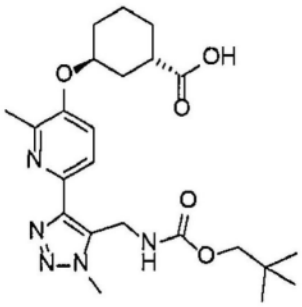
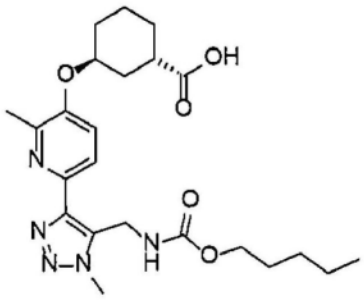
[0806]

15	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-((甲基((戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.4$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=9.04, 3.01 Hz, 1 H) 5.19 (s, 2 H)4.9(m 2 H) 4.7(m 1H) 4.05 - 4.16 (m, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.07 (br. s., 3 H) 1.92 (br. s., 2 H) 1.57 - 1.82 (m, 6 H) 1.25 - 1.44 (m, 5 H) 0.83 - 1.00 (m, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 130 nM。	实施例2
16	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((苯乙氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 494.1$; 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.83 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 5H), 4.77-4.77 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM。	实施例1
17	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,5-二氟-苄基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 516.1$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.84 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.72-4.84 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 7 nM。	实施例1

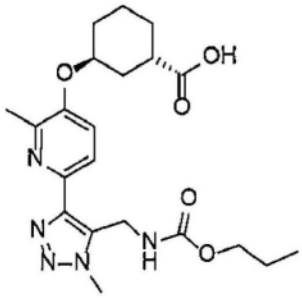
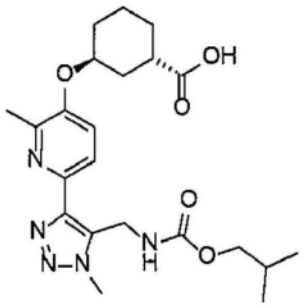
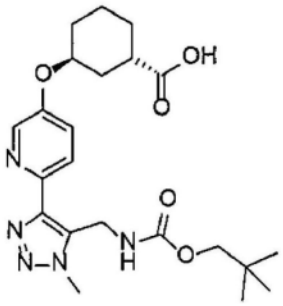
[0807]

18	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((R)-1-苯基乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 494.1$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.71 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 5H), 5.59-5.63 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 3H), (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.69-2.70 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 4H), 1.50-1.78 (m, 7H), 1.32-1.36 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 12 nM。	实施例1
19	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((3-甲基苄基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 494.1$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.82 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.77-7.48 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 4 nM。	实施例1
20	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((己基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 474.1$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.83 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.21-1.29 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 2.00 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 3 nM。	实施例3

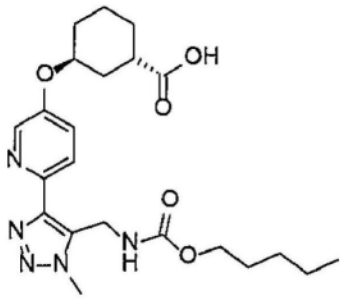
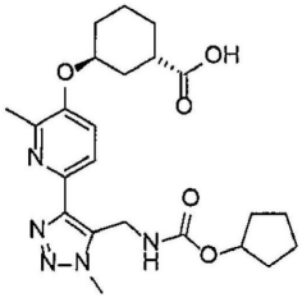
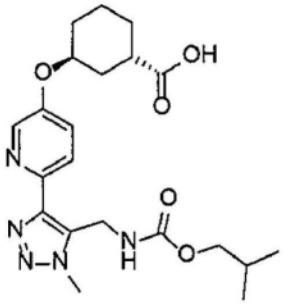
[0808]

21	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((2-甲氧基-乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 448.1$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.83 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 5H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.48-1.63 (m, 4H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 1615 nM。	实施例3
22	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((新戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.1$；^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.85 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H), 0.90 (s, 9H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 35 nM。	实施例3
23	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.4$；^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.83 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.23-1.31 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 3 nM。	实施例3

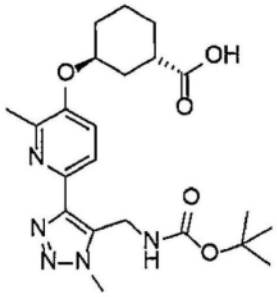
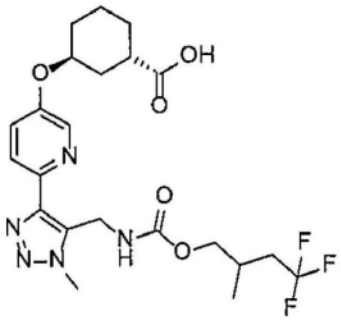
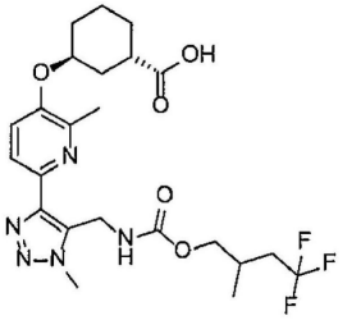
[0809]

24	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((丙氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 432.1； ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 400 MHz, MeOD: δ 7.83 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.98 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 160 nM。	实施例3
25	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((异丁氧基-羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基- 吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.0； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.90 - 4.64 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.56 (d, *J*=14.0 Hz, 2H), 2.44 (br. s., 3H), 2.07 - 1.39 (m, 10H), 0.82 (br. s., 6H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 51 nM。	实施例3
26	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-((((新戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.1； ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (br. S., 1 H) 7.99 (d, *J*=9.05 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.80, 2.93 Hz, 1 H) 4.76 (br. S., 1 H) 4.19 (s, 3 H) 3.75 (s, 2 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 1.87 - 2.17 (m, 4 H) 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 0.90 (s, 9 H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 44 nM。	实施例3

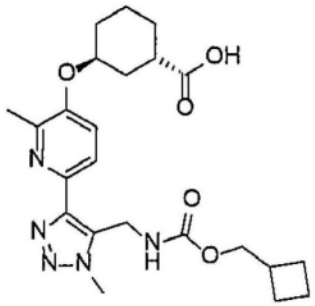
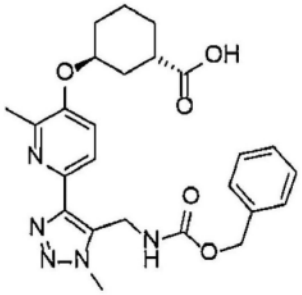
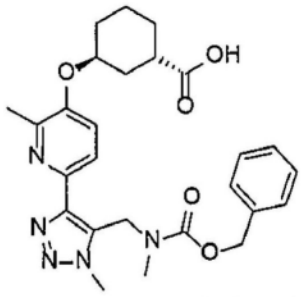
[0810]

27	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-((((戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.1$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (br. S., 1 H), 8.00 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.80, 2.69 Hz, 1 H), 4.74 (br. S, 3H), 4.20 (s, 3 H), 4.02 (t, *J*=6.60 Hz, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 1.87 - 2.15 (m, 4 H), 1.44 - 1.85 (m, 6 H), 1.31 (br. S., 4 H), 0.92 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); $hLPA_1$ IC_{50} = 16 nM。	实施例3
28	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环戊基-氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 12H); $hLPA_1$ IC_{50} = 18 nM。	实施例3
29	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((异丁氧基-羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 432.2$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 5H), 0.88 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 179 nM。	实施例3

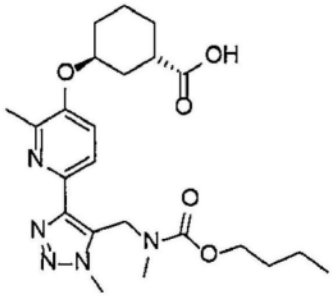
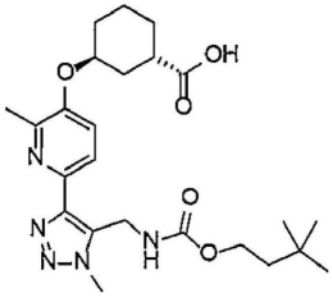
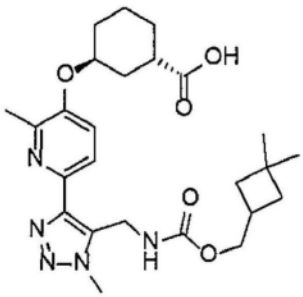
[0811]

30	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.4； ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 120 nM。	实施例3
31	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-((((4,4,4-三氟-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸(-CH_3处的非对映异构体的混合物)	LCMS, $[M+H]^+$ = 500.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (br s, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 4.87 - 4.70 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (br d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 1.43 (m, 11H), 0.94 (br d, *J*=5.1 Hz, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 102 nM。	实施例1
32	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((4,4,4-三氟-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸(-CH_3处的非对映异构体的混合物)	LCMS, $[M+H]^+$ = 514.1； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.30 - 1.62 (m, 11H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 69 nM。	实施例1

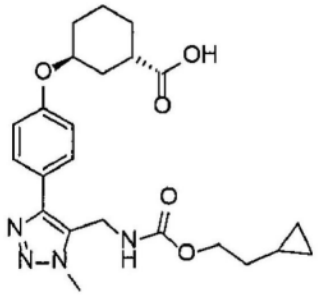
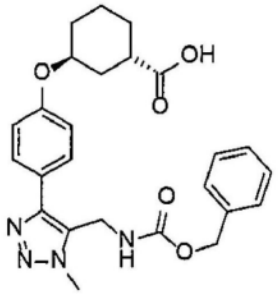
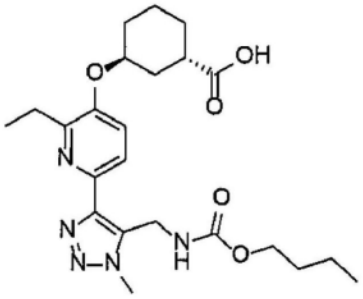
[0812]

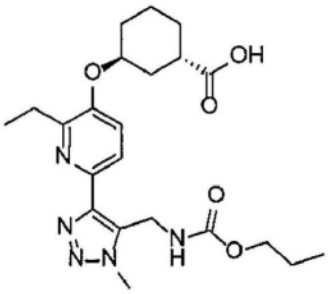
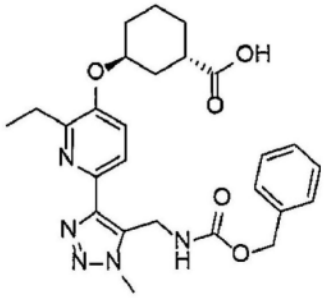
33	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环丁基-甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.0$; ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.03 - 1.41 (m, 14H); $hLPA_1$ $IC_{50} = 11$ nM.。	实施例3
34	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M - H]^+ = 480.1$; ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.30 (br. s., 5H), 5.01 (br. s., 2H), 4.82 - 4.70 (m, 3H), 4.03 (br. s., 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 - 1.45 (m, 8H); $hLPA_1$ $IC_{50} = 9$ nM，在CD-1小鼠中进行的急性体内组胺分析：以1 mg/kg的实施例34的剂量，-96%组胺。	实施例3
35	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 494.0$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.26 (m, 6H), 5.20 - 5.06 (m, 4H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.97 (br. s., 3H), 3.32 (br. s., 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (br. s., 3H), 2.05 - 1.41 (m, 8H); $hLPA_1$ $IC_{50} = 56$ nM。	实施例2

[0813]

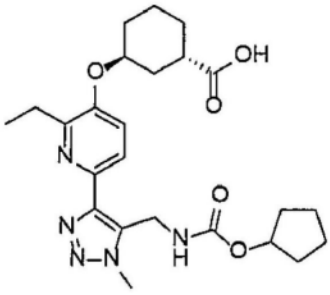
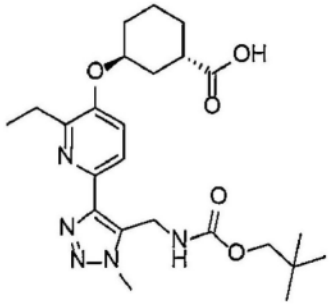
36	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 457.9；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (br. s., 2H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 3.99 (s, 5H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 1.20 (m, 12H), 0.93 - 0.80 (m, 3H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 19 nM。	实施例2
37	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((3,3-二甲基-丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 474.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 3H), 4.09 - 3.90 (m, 5H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 - 1.35 (m, 10H), 0.83 (br. s., 9H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 12 nM。	实施例3
38	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,3-二甲基环丁基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 486.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.47 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.04 - 1.38 (m, 13H), 1.07 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 19 nM。	实施例3

[0814]

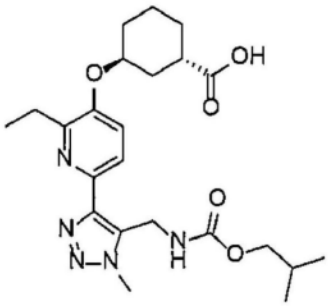
39	 (±)-反式-3-(4-(5-((((2-环丙基-乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 443.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (br. s., 1H), 7.64 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 5H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.94 - 1.37 (m, 10H), 0.74 - 0.60 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 2H), 0.09 - -0.01 (m, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 457 nM。	实施例4
40	 (±)-反式-3-(4-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 465.0$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 5H), 7.03 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.46 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 1.47 (m, 8H); hLPA1 IC$_{50}$ = 664 nM。	实施例4
41	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.75 (br s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.64 (br d, *J*=15.9 Hz, 2H), 2.81 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.84 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.45 (br s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 6H), 0.81 (br s, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 8 nM。	实施例1

	42	 (1S,3S)-3-((2-乙基-6-(1-甲基-5-(((丙氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.73 (br d, *J*=18.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 - 3.75 (m, 10H), 2.80 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.99 (br d, *J*=16.2 Hz, 1H), 1.83 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (br s, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 3H), 0.78 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 788 nM。	实施例1
[0815]	43	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 494.4$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 5H), 5.00 (br s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.56 (br s, 1H), 2.80 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.85 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 1.21 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 8 nM。	实施例1

[0816]

44	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 472.1； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.77 (br s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.61 (br t, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.62 (br d, *J*=9.5 Hz, 3H), 1.55 (br s, 3H), 1.51 (br s, 4H), 1.25 (br t, *J*=7.3 Hz, 4H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 37 nM。	实施例1
45	 (1S,3S)-3-((2-乙基-6-(1-甲基-5-((((新戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 474.4； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.49 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.77 (br s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.01 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 3H), 1.50 (br s, 1H), 1.25 (br t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.83 (br s, 9H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 94 nM。	实施例1

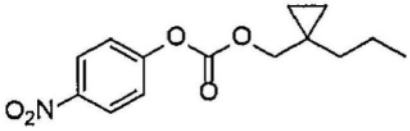
[0817]

46	 (1S,3S)-3-((2-乙基-6-(5-(((异丁氧基-羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+ = 460.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br s, 1H), 7.49 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.78 (br s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 2.83 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.61 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 5H), 1.25 (br t, *J*=7.2 Hz, 4H), 0.83 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 120 nM。	实施例1

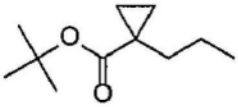
[0818] 下表2列举通过如下所述的中间体合成的其它实施例。

[0819] 中间体2

[0820] 碳酸4-硝基苯酯·((1-丙基环丙基)甲基)酯

[0821] 

[0822] 中间体2A:1-丙基环丙烷-1-甲酸叔丁基酯

[0823] 

[0824] 在-78℃,历经10分钟向LDA于THF中的溶液(40mL的0.8M溶液;33.2mmol)中逐滴添加环丙烷甲酸叔丁基酯(3.78g,26.6mmol)。在-78℃搅拌溶液2小时,随后在-78℃历经20分钟逐滴添加1-溴丙烷(4.84mL,53.2mmol)。使反应物缓慢升温至室温,并在室温搅拌过夜,接着用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。在减压(20托,BP=95℃)下蒸馏残余物,得到呈油状的标题化合物(2.99g,61%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ1.48(m,4H),1.45(s,9H),1.12(m,2H),0.92(m,3H),0.61(m,2H)。

[0825] 中间体2B:(1-丙基环丙基)甲醇

[0826] 

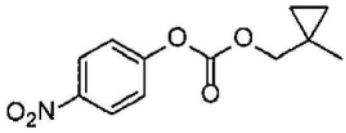
[0827] 在室温,向中间体2A(250mg,1.36mmol)于Et_2O(5mL)中的溶液中逐份添加$LiAlH_4$(103mg,2.71mmol);在室温搅拌反应物过夜。将混合物依序用水(0.1mL)、15%NaOH水溶液(0.1mL)及水(0.3mL)处理,接着在室温搅拌1小时,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。在减压下蒸馏残余物,得到呈油状的稍微不纯的标题化合物(186mg)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ3.44(br s,2H),1.48-1.36(m,4H),0.93(t,J=7.0Hz,3H),0.44-0.27(m,4H)。

[0828] 中间体2

[0829] 向中间体2B(155mg,1.36mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的室温溶液中添加吡啶(0.44mL,5.43mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(410mg,2.04mmol)。在室温搅拌2小时之后,真空浓缩反应混合物并色谱分离(SiO_2;连续梯度0-25%EtOAc/己烷)残余物,得到呈白色固体状的标题化合物中间体2(226mg,60%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J=9.1Hz,2H),7.42(d,J=9.1Hz,2H),4.15(s,2H),1.45(m,4H),0.96(t,J=7.0Hz,3H),0.58(m,2H),0.51(m,2H)。

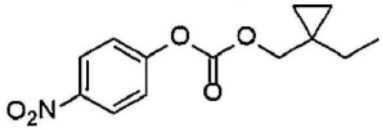
[0830] 利用与中间体2相同的合成程序,以环丙烷甲酸叔丁基酯或环丁烷甲酸叔丁基酯为起始物且接着用所需烷基碘化物或溴化物进行烷基化来制备以下中间体。

[0831] 中间体3:碳酸(1-甲基环丙基)甲酯·(4-硝基苯基)酯

[0832] 

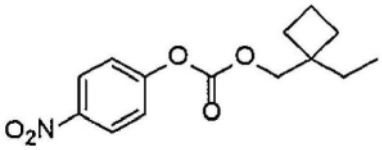
[0833] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=9.2Hz,2H),7.40(d,J=9.2Hz,2H),4.10(s,2H),1.22(s,3H),0.60(m,2H),0.47(m,2H)。

[0834] 中间体4:碳酸(1-乙基环丙基)甲酯·(4-硝基苯基)酯

[0835] 

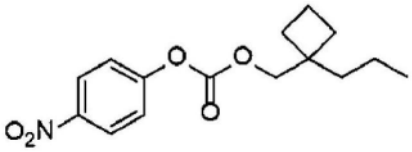
[0836] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=9.2Hz,2H),7.39(d,J=9.2Hz,2H),4.14(s,2H),1.48(q,J=7.3Hz,2H),0.98(t,J=7.4Hz,3H),0.54(m,4H)。

[0837] 中间体5:碳酸(1-乙基环丁基)甲酯·(4-硝基苯基)酯

[0838] 

[0839] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J=9.4Hz,2H),7.42(d,J=9.4Hz,2H),4.27(s,2H),1.99-1.83(m,6H),1.63(q,J=7.4Hz,2H),0.90(t,J=7.4Hz,3H)。

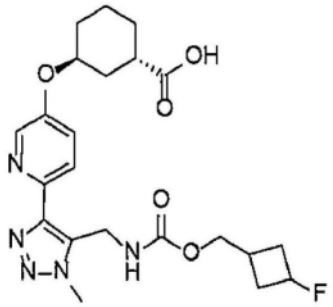
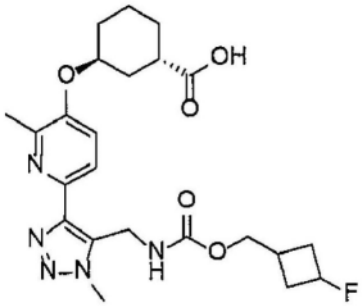
[0840] 中间体6:碳酸4-硝基苯酯·((1-丙基环丁基)甲基)酯

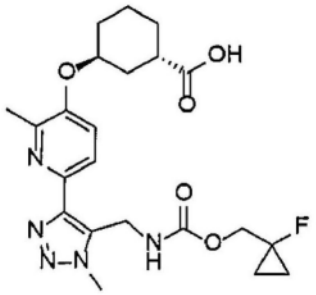
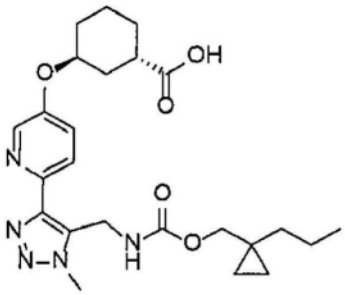
[0841] 

[0842] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J=9.4Hz,2H),7.42(d,J=9.4Hz,2H),4.26(s,2H),1.99-1.85(m,6H),1.56(m,2H),1.32(m,2H),0.97(t,J=7.3Hz,3H)。

[0843] 表2

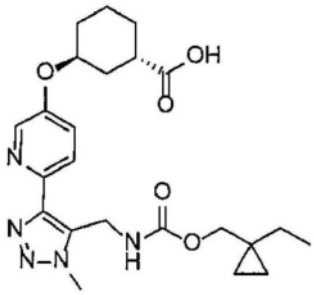
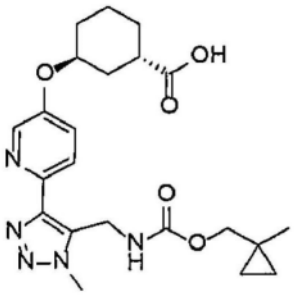
[0844]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法
47	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3-氟环丁基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(顺式/反式异构体的混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 462$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.22 - 5.02 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 854 nM。	实施例5
48	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3-氟环丁基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(氟环丁烷的顺式/反式异构体的混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 476$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.47 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.28 - 2.04 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.42 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 48 nM。	实施例1

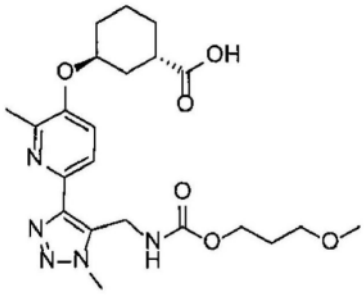
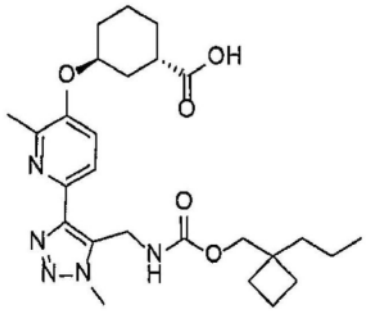
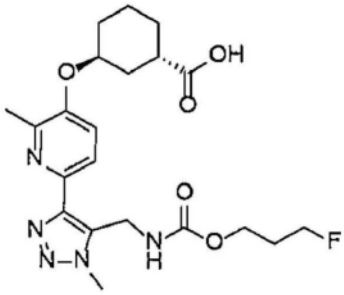
49	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((1-氟环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 462$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.74 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 602 nM。	实施例1
50	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-(((((1-丙基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 472$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 4H), 0.79 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.36 (br s, 2H), 0.27 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 28 nM。	实施例5

[0845]

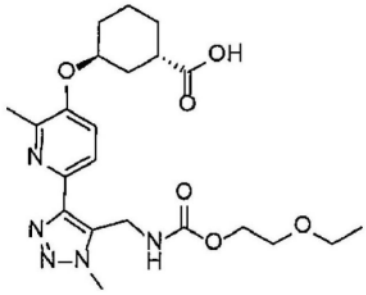
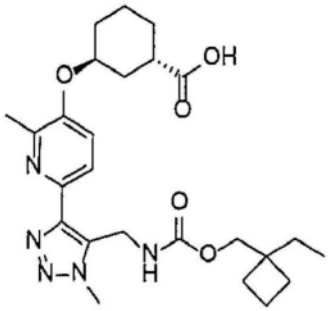
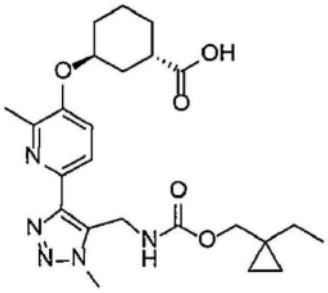
[0846]

51	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((1-乙基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 258$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82 - 3.53 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 3H), 0.36 (br s, 2H), 0.28 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 62 nM。	实施例5
52	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-(((((1-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 444$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.03 (br s, 3H), 0.41 (br s, 2H), 0.28 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 81 nM。	实施例5

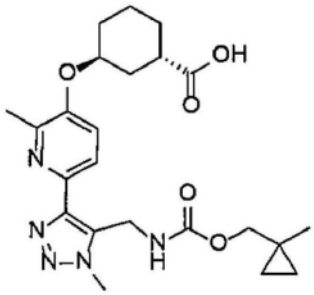
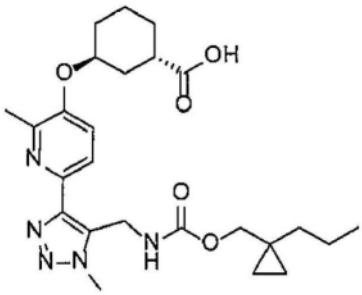
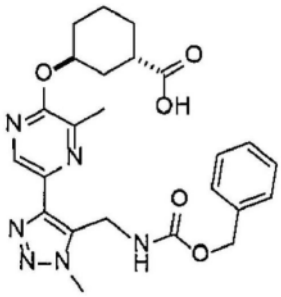
[0847]

53	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((3-甲氧基-丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 462$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.18 (br s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.45 (m, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 342 nM。	实施例1
54	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((1-丙基环丁基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 500$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 14H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.23 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.75 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 58 nM。	实施例1
55	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((3-氟丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 450$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 4H); $hLPA_1$ IC_{50} = 411 nM。	实施例1

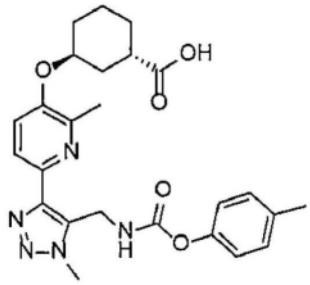
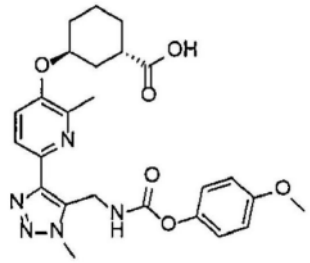
[0848]

56	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((2-乙氧基乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 462$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.74 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 5H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.39 (m, 4H), 1.04 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 885 nM。	实施例1
57	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((1-乙基环丁基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 486$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.93 - 3.48 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.33 (m, 15H), 0.77 - 0.66 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 68 nM。	实施例1
58	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((1-乙基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 472$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86 - 3.50 (m, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 3H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.31 - 0.26 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 38 nM.	实施例1

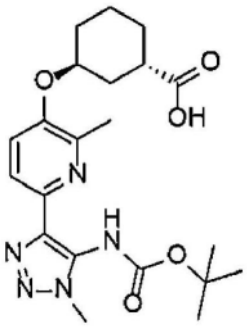
[0849]

59	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((1-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.13 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.46 (br s, 3H), 1.93 - 1.50 (m, 8H), 1.00 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 2H), 0.31 - 0.23 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 48 nM。	实施例1
60	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((1-丙基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M+H]+ = 486; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 2.09 - 1.41 (m, 8H), 1.33 - 1.14 (m, 4H), 0.78 (m, 3H), 0.36 (br s, 2H), 0.27 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 12 nM。	实施例1
61	 (1S,3S)-3-((5-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-甲基吡嗪-2-基)氧基)环己烷-1-甲酸	$[M + H]^+ = 481$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 8.81 (s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 5.54 (br. s., 1H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.85 (tt, J=11.3, 3.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.55 (m, 5H) 在CD-1小鼠中进行的急性体内组胺分析：以1 mg/kg实施例61的剂量，-63%组胺。	实施例1

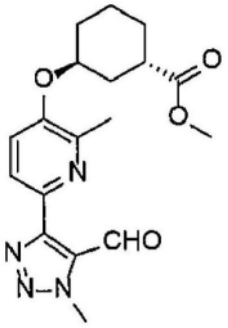
[0850]

62	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((对甲苯氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	$[M + H]^+ = 480.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 - 1.59 (m, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 148 nM。	实施例1
63	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((4-甲氧基-苯氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	$[M + H]^+ = 496.2$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.58 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 792 nM。	实施例1

[0851] 实施例64:(1S,3S)-3-((6-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

[0852] 

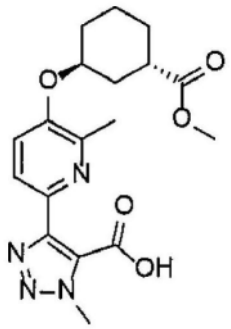
[0853] 64A:(1S,3S)-3-((6-(5-甲酰基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0854] 

[0855] 向(1S,3S)-3-((6-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-

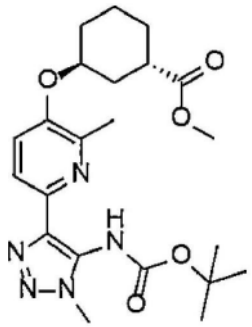
3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(类似于相应异丙酯实施例1E合成;3.28g,9.10mmol)于CH_2Cl_2(45.5ml)中的搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(3.82g,45.5mmol)及戴斯-马丁高碘烷(4.63g,10.9mmol)且在室温搅拌反应混合物1小时。白色固体通过Celite®滤出并用EtOAc冲洗。将合并的滤液用饱和$NaHCO_3$水溶液、水及盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(120g Redisep® SiO_2管柱;等梯度60%己烷中的EtOAc)粗产物,得到呈透明无色油状的标题化合物(3.10g,95%)。LC-MS,$[M+H]^+$=359.1。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.96(s,1H),8.09(d,J=8.5Hz,1H),7.24(d,J=8.5Hz,1H),4.77-4.72(m,1H),4.36(s,3H),3.70(s,3H),2.87-2.80(m,1H),2.51(s,3H),2.20-2.08(m,1H),2.02-1.91(m,3H),1.80-1.59(m,4H)。

[0856] 64B:4-(5-(((1S,3S)-3-(甲氧基羰基)环己基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

[0857] 

[0858] 在室温,向64A(260mg,0.725mmol)、NaH_2PO_4(435mg,3.63mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.617mL于THF中的2.0M溶液;5.80mmol)、水(0.2mL)及t-BuOH(2mL)的混合物中添加$NaClO_2$(131mg,1.45mmol)。在室温搅拌反应混合物3小时,接着倾入盐水中并用EtOAc萃取(3次)。合并的有机萃取物经干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到标题化合物。此粗制酸不经进一步提纯即用于下一反应中。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.52-8.19(m,1H),7.67-7.40(m,1H),4.85-4.75(m,1H),4.52-4.40(m,3H),3.78-3.63(m,3H),2.90-2.77(m,1H),2.67-2.53(m,3H),1.99-1.83(m,3H),1.80-1.62(m,5H)。

[0859] 64C:(1S,3S)-3-((6-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0860] 

[0861] 将64B(60mg,0.160)、二苯基磷酰基叠氮化物(63μL,0.288mmol)、2-甲基丙-2-醇(36mg,0.240mmol)、TEA(89μL,0.641mmol)于甲苯(1mL)中的混合物在80℃搅拌1小时,接着冷却至室温并真空浓缩。LC/MS指示所需产物形成。色谱分离(12g SiO_2;连续梯度0%至80%EtOAc/己烷历时30分钟及80%EtOAc/己烷历时20分钟)粗产物,得到标题化合物(60mg,0.135mmol,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00-7.81(m,1H),7.28-7.15(m,

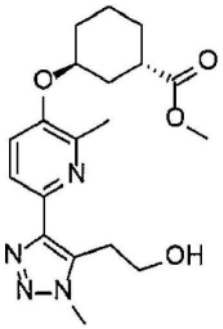
1H),4.84-4.62(m,1H),4.14-4.06(m,3H),3.76-3.67(m,3H),2.92-2.77(m,1H),2.57-2.49(m,3H),2.25-2.09(m,1H),2.05-1.60(m,8H),1.58-1.48(m,9H)。

[0862] 实施例64

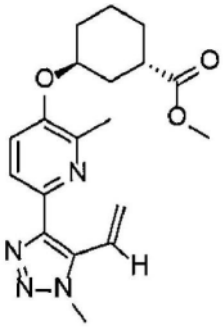
[0863] 在室温,向64C(30mg,0.067mmol)于THF(1.5mL)、MeOH(0.100mL)及水(0.15mL)中的搅拌溶液中添加2.0M LiOH水溶液(0.101mL,0.202mmol)。在50℃搅拌混合物1小时,接着冷却至室温且通过逐滴添加1M HCl水溶液酸化至pH 2.3。真空浓缩混合物且残余物通过制备型HPLC提纯((Sunfire C18(150x19)mm;5μm;流动相A:10mM NH_4OAc/水(pH:4.5);流动相B:MeCN,流量:15mL/min;时间(分钟)/%B:0/20,25/60;保留时间:15.19分钟)),得到标题化合物(15mg,0.031mmol,46.5%产率)。LCMS,$[M+H]^+$=460.2。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.03-7.85(m,1H),7.26-7.22(m,1H),4.77-4.66(m,1H),4.15-4.05(m,3H),2.92-2.75(m,1H),2.56-2.43(m,3H),2.23-2.08(m,1H),2.05-1.85(m,3H),1.82-1.61(m,4H),1.60-1.48(m,9H).LCMS,$[M+H]^+$=446.2。$hLPA_1$ IC_{50}=54nM。

[0864] 下表3列举其它实施例。这些实施例中有些(103至107)通过使用三唑-乙醇中间体7(如下所示)合成。具体地,通过使用如流程1所示及以中间体1E通过5步转化成实施例1为例说明的相同方法及程序,将中间体醇7转化成以下实施例。

[0865] 中间体7:(1S,3S)-3-((6-(5-(2-羟基乙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0866] 

[0867] 7A:(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-乙烯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0868] 

[0869] 向Ph_3PCH_3Br(3.77g,10.6mmol)于THF(70mL)中的0℃悬浮液中添加KOtBu(0.947g,8.44mmol),并在0℃搅拌反应混合物30分钟。将实施例241A(2.52g,7.03mmol)于THF(10mL)中的溶液添加至反应物中,在0℃搅拌30分钟,接着升温至室温。在室温搅拌反应物1小时,接着用NH_4Cl饱和水溶液淬灭并用EtOAc稀释。用EtOAc(2×25mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(220g Redisep® SiO_2管柱;连续梯

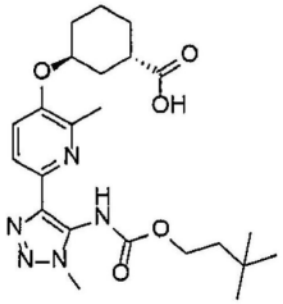
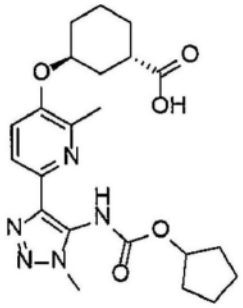
度0-60%己烷中的EtOAc)粗产物,得到呈白色胶状的标题化合物(2.2g,88%)。LC-MS,$[M+H]^+$=357.0。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.91(d,J=8.5Hz,1H),7.42(dd,J=18.3,12.0Hz,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),5.93-5.88(m,1H),5.70-5.66(m,1H),4.71(br s,1H),4.15(s,3H),3.70(s,3H),2.84(tt,J=10.5,3.9Hz,1H),2.53(s,3H),2.16(br d,J=13.8Hz,1H),2.02-1.87(m,3H),1.87-1.71(m,1H),1.71-1.54(m,3H)。

[0870] 中间体7

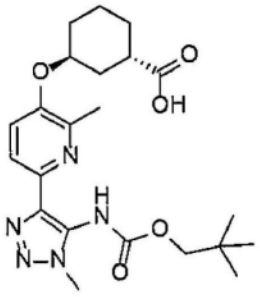
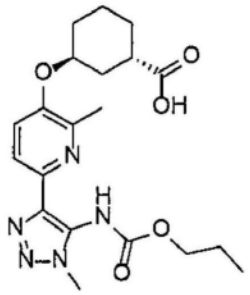
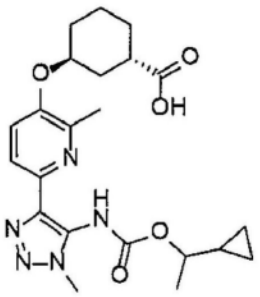
[0871] 向中间体7A(1.45g,4.07mmol)于THF(13.6ml)中的0℃溶液中逐滴添加9-BBN(17.9mL于THF中的0.5M溶液;8.95mmol)。移除冰浴,并在65℃加热反应物4小时,接着冷却至0℃。添加四水合过硼酸钠(2.50g,16.3mmol)于水(10mL)中的溶液。使反应物升温至室温且在室温搅拌18小时;接着添加水。用EtOAc(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。色谱分离(120g Redisep® SiO_2管柱;连续梯度0-100%己烷中的EtOAc)粗产物,得到呈无色油状的标题化合物(0.37g,24%)。LC-MS,$[M+H]^+$=375.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92(d,J=8.6Hz,1H),7.30-7.25(m,1H),6.71-6.42(m,1H),4.74-4.68(m,1H),4.06-3.98(m,5H),3.70(s,3H),3.26(td,J=5.6,1.4Hz,2H),2.83(tt,J=10.3,3.9Hz,1H),2.51(s,3H),2.14(dt,J=13.9,4.3Hz,1H),2.02-1.87(m,3H),1.82-1.56(m,4H)。

[0872] 表3

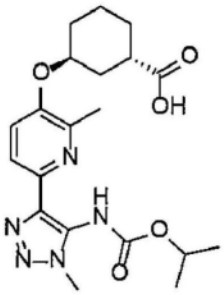
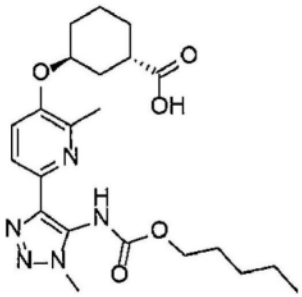
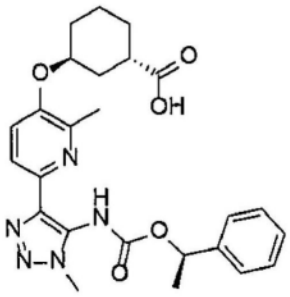
[0873]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法
65	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-二甲基-丁氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.2$； ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.09 (m, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 7H), 4.29 - 4.14 (m, 3H), 4.12 - 3.95 (m, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.63 (m, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.51 (m, 9H), 1.11 - 0.75 (m, 9H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 75 nM。	实施例64及流程7
66	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环戊基氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 444.0$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.42 (m, 2H), 5.14 - 4.94 (m, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 3H), 3.69 - 3.29 (m, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.37 - 1.28 (m, 16H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 68 nM。	实施例64及流程7

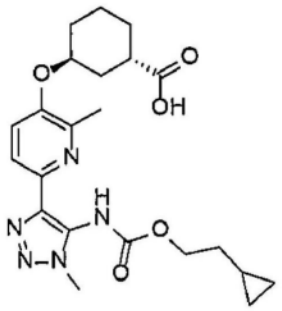
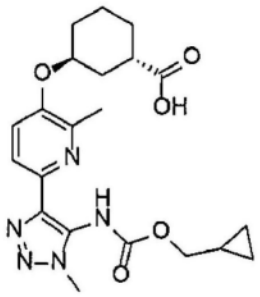
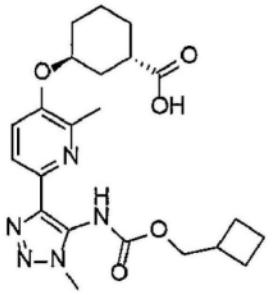
[0874]

67	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((新戊基氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.2； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.06 (m, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 4.96 - 4.78 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 3H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.62 (m, 7H), 1.10 - 0.90 (m, 9H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 72 nM。	实施例64及流程7
68	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((丙氧基羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 418.2； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.08 (m, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 1H), 5.48 - 5.04 (m, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 5H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.02 - 1.59 (m, 9H), 1.04 - 0.92 (m, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 89 nM。	实施例64及流程7
69	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-环丙基-乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(-CH_3处的非对映异构体的混合物)	LCMS, $[M+H]^+$ = 444.0； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 6H), 1.85 - 1.54 (m, 4H), 1.49 - 1.17 (m, 4H), 1.06 - 0.87 (m, 4H), 0.26 to -0.04 (m, 4H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 85 nM。	实施例64及流程7

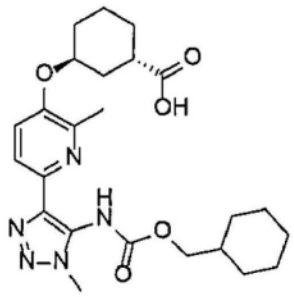
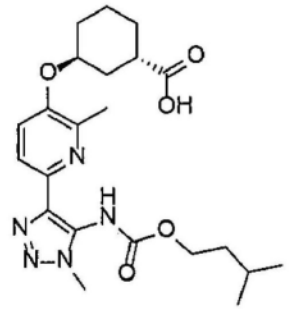
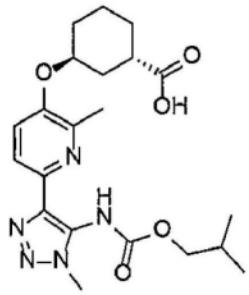
[0875]

70	 (1S,3S)-3-((6-(5-((异丙氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 418.2； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 - 8.09 (m, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 6.66 - 6.12 (m, 1H), 5.05 - 4.79 (m, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.60 (m, 8H), 1.38 - 1.16 (m, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 129 nM。	实施例64及流程7
71	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((戊基氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.1； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 - 8.01 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 1H), 4.93 - 4.73 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 4H), 2.25 - 1.61 (m, 11H), 1.45 - 1.26 (m, 4H), 1.00 - 0.84 (m, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 6 nM。	实施例64及流程7
72	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((R)-1-苯基乙氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 480.1； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 5.92 - 5.75 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.73 (m, 6H), 1.70 - 1.56 (m, 4H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 26 nM。	实施例64及流程7

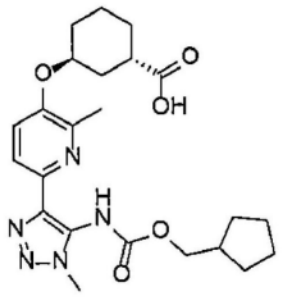
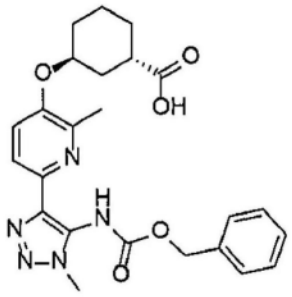
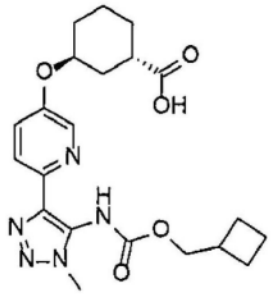
[0876]

73	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-环丙基-乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 444.1； ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.97 - 7.69 (m, 2H), 4.95 - 4.76 (m, 1H), 4.29 - 4.01 (m, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 2.83 - 2.49 (m, 4H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.33 (m, 8H), 0.84 - 0.56 (m, 1H), 0.45 - 0.17 (m, 2H), 0.06 -0.08 (m, 2H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 11 nM。	实施例64及流程7
74	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环丙基-甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 430.2； ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.08 - 7.85 (m, 2H), 5.08 - 4.76 (m, 1H), 4.14 - 3.84 (m, 5H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.84 - 1.56 (m, 4H), 1.29 - 1.03 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 2H), 0.45 - 0.13 (m, 2H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 14 nM。	实施例64及流程7
75	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环丁基-甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 444.1； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.01 (br d, *J*=4.7 Hz, 3H), 3.88 (s, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 5H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.10 - 1.40 (m, 7H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 22 nM。	实施例64及流程7

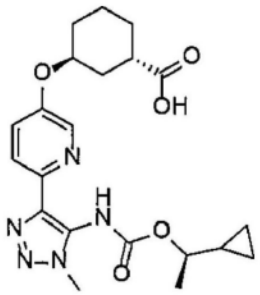
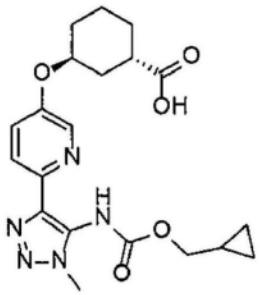
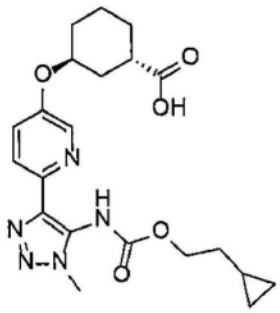
[0877]

76	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环己基-甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 472.2； ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.18 - 6.61 (m, 1H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.40 (m, 14H), 1.40 - 1.08 (m, 3H), 1.05 - 0.86 (m, 2H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 19 nM。	实施例64及流程7
77	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((异戊基氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 446.1； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 7.94 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 6H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 20 nM。	实施例64及流程7
78	 (1S,3S)-3-((6-(5-((异丁氧基-羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 432.1； ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 - 8.06 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 4.94 - 4.74 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 3H), 2.23 - 1.62 (m, 10H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 29 nM。	实施例64及流程7

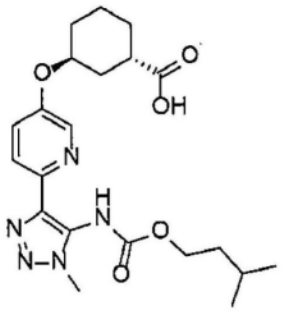
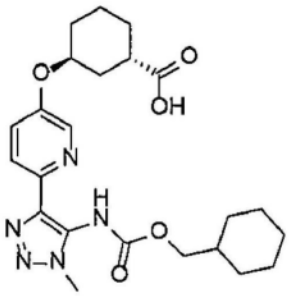
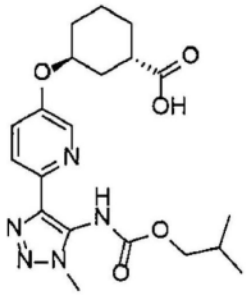
[0878]

79	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环戊基甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 458.2； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 - 8.29 (m, 2H), 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 4.92 - 4.77 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 5H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 3H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.00 - 1.53 (m, 13H), 1.35 - 1.19 (m, 2H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM。	实施例64及流程7
80	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((苄基氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 466.0； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.14 (m, 7H), 5.27 - 4.98 (m, 2H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.01 - 3.76 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 4H). $hLPA_1$ IC_{50} = 37 nM。	实施例64及流程7
81	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环丁基-甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 430.4； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (br s, 1H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 2.24 - 1.31 (m, 14H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 56 nM。	实施例64及流程7

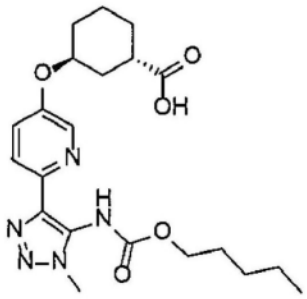
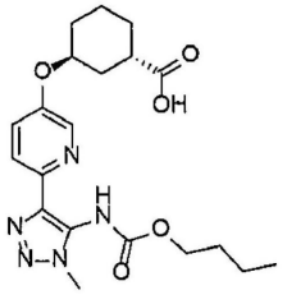
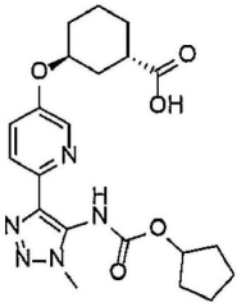
[0879]

82	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-1-环丙基-乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 430.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 - 9.04 (m, 1H), 8.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 2.01 - 1.42 (m, 9H), 1.39 - 0.82 (m, 3H), 0.61 - 0.16 (m, 4H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 79 nM。	实施例64及流程7
83	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环丙基-甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 416.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br s, 1H), 7.67 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.44 (br s, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.73 (br d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.44 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.01 - 0.63 (m, 1H), 0.42 - -0.20 (m, 4H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 178 nM。	实施例64及流程7
84	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-环丙基-乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 430.1； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.23 (m, 8H), 0.48 - 0.20 (m, 4H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 38 nM。	实施例64及流程7

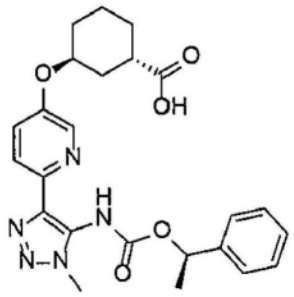
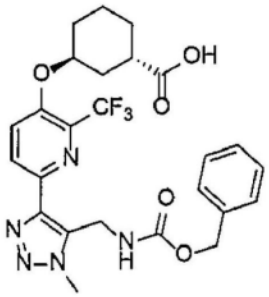
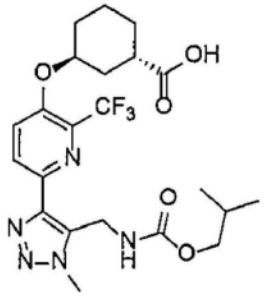
[0880]

85	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((异戊基氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 432.3$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (br s, 1H), 7.87 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.50 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.19 - 3.42 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.89 (br d, *J*=18.0 Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (br s, 3H), 0.82 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 115 nM。	实施例64及流程7
86	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环己基-甲氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.2$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.01 - 3.59 (m, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 3H), 2.06 - 0.57 (m, 18H)； hLPA1 IC$_{50}$ = 36 nM。	实施例64及流程7
87	 (1S,3S)-3-((6-(5-((异丁氧基-羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 418.2$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 3H), 1.95 - 1.43 (m, 9H), 1.04 - 0.51 (m, 6H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 219 nM。	实施例64及流程7

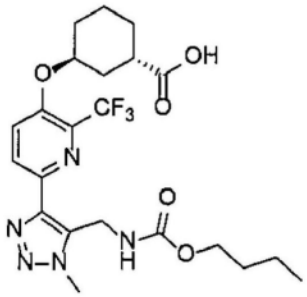
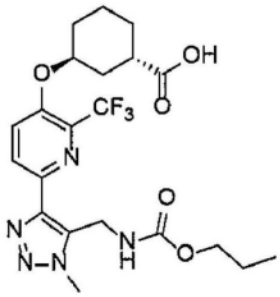
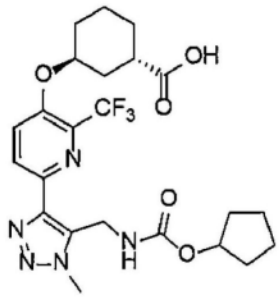
[0881]

88	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-(((戊基氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 432.2$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 6H), 1.25 (br d, *J*=8.2 Hz, 3H), 0.82 (br s, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 34 nM。	实施例64及流程7
89	 (1S,3S)-3-((6-(5-((丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 418.2$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.09 (m, 1H), 7.98 - 7.25 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.14 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 3H), 1.88 (br s, 2H), 1.73 (br s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 0.84 (br s, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 66 nM。	实施例64及流程7
90	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环戊基氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 430.1$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 - 9.28 (m, 1H), 8.52 - 8.10 (m, 1H), 7.88 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.90 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.39 (m, 13H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 149 nM。	实施例64及流程7

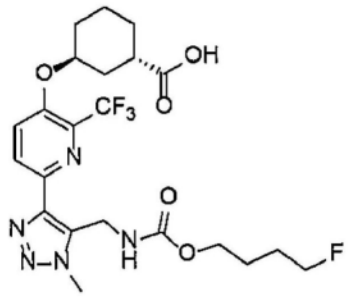
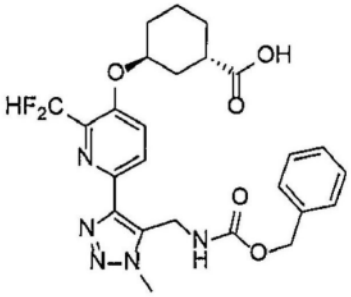
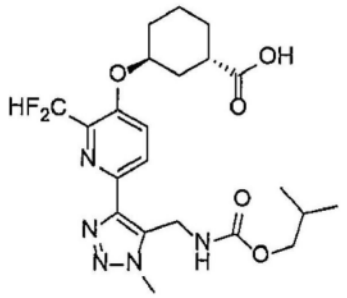
[0882]

91	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-((((R)-1-苯基乙氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 465.9； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (br s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.49 (br dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 5.99 - 5.62 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.67 (br s, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.46 (m, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 35 nM。	实施例64及流程7
92	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟-甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 534.0； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.25 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.16-7.43 (m, 5H), 5.01 (m, 3H), 4.80 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 4.06 (br s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.20-2.15 (m, 8H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 14 nM。	实施例1
93	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((异丁氧基-羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟-甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 500.0； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.25 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.75 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.09-3.82 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 1.35-2.14 (m, 9H), 0.82 (br d, J=4.9 Hz, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 25 nM。	实施例1

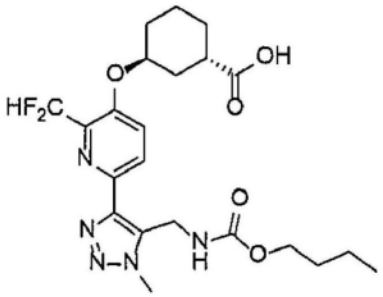
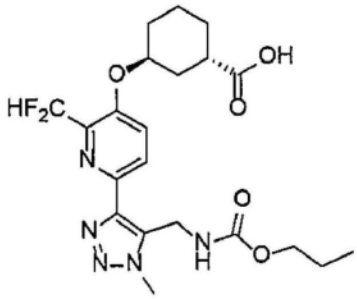
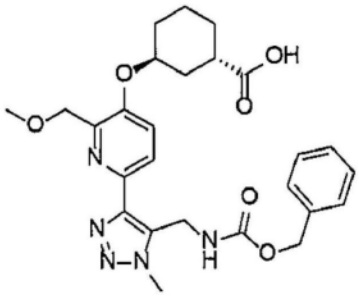
[0883]

94	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 499.8； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.25 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.75 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (br s, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 1.18-2.15 (m, 12H), 0.84 (br s, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 14 nM。	实施例1
95	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-(((丙氧基-羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 486.1； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.25 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (br s, 2H), 2.58 (br s, 1H), 1.14-2.17 (m, 10H), 0.83 (br s, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 867 nM。	实施例1
96	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟-甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 512.0； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.25 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.27 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 4.96-5.10 (m, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.57-4.80 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 0.95-2.17 (m, 16H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM。	实施例1

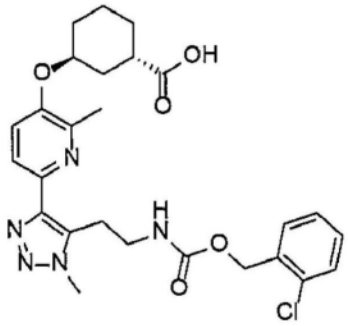
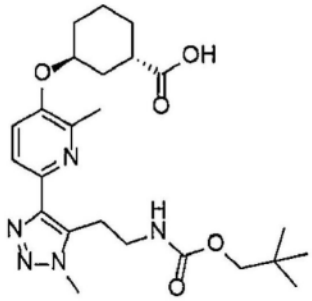
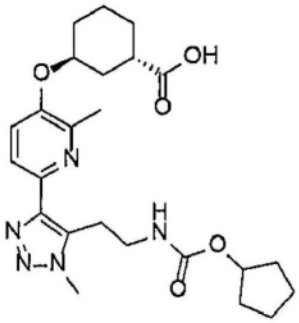
[0884]

97	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((4-氟丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟-甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 518.2； ^{1}H NMR (METHANOL-d_4) δ: 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.68-5.05 (m, 1H), 4.29-4.52 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 4.06 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.73 (br t, J=10.2 Hz, 1H), 1.38-2.30 (m, 12H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 25 nM。	实施例1
98	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(二氟-甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 516.2； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.16 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 6.97-7.43 (m, 6H), 5.02 (s, 2H), 4.93 (br s, 1H), 4.77 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.66 (br t, J=10.8 Hz, 1H), 1.32-2.17 (m, 8H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 33 nM。	实施例1
99	 (1S,3S)-3-((2-(二氟甲基)-6-(5-(((异丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 482.1； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.88 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99-7.44 (m, 1H), 4.65 (br dd, J=11.7, 4.8 Hz, 4H), 3.36-3.81 (m, 5H), 2.63-2.80 (m, 1H), 0.98-2.24 (m, 15H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 71 nM。	实施例1

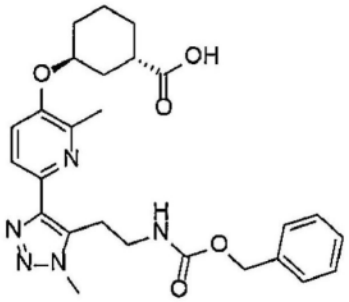
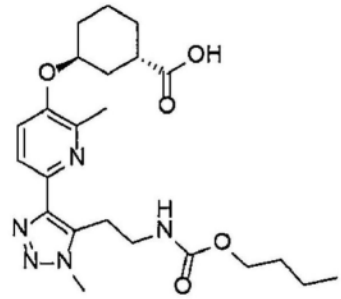
[0885]

100	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 482.3$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.16 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.01-7.28 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.72 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (br s, 2H), 2.67 (br t, J=10.7 Hz, 1H), 1.17-2.18 (m, 12H), 0.86 (br t, J=6.7 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 39 nM。	实施例1
101	 (1S,3S)-3-((2-(二氟甲基)-6-(1-甲基-5-(((丙氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.2$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.16 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 6.97-7.30 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.72 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.90 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 2.67 (br t, J=10.8 Hz, 1H), 1.33-2.15 (m, 10H), 0.84 (br t, J=6.9 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 2025 nM。	实施例1
102	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基-甲基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 510.3$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.60 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.83 (br s, 1H), 4.49-4.73 (m, 7H), 4.12 (s, 3H), 2.65 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 1.33-2.16 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 30 nM。	实施例1

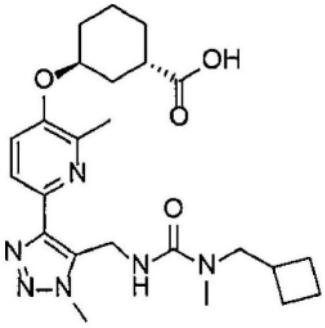
[0886]

103	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((((2-氯-苄基)氧基)羰基)氨基)乙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 528.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (br d, *J*=7.3 Hz, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.53 - 3.15 (m, 3H), 2.64 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 1.42 (m, 8H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 595 nM。	实施例1及流程1，通过中间体7
104	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(2-(((新戊基氧基)羰基)氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 474.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.22 (m, 6H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.94 - 1.40 (m, 7H), 0.84 (s, 9H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 1364 nM。	实施例1及流程1，通过中间体7
105	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((环戊基-氧基)羰基)氨基)乙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 472.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.97 - 4.68 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.42 - 3.13 (m, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.39 (m, 15H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 1833 nM。	实施例1及流程1，通过中间体7

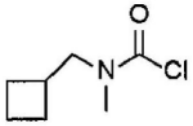
[0887]

106	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((苄基氧基)羰基)氨基)乙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 493.9; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.82 - 4.60 (m, 1H), 4.08 - 3.78 (m, 3H), 3.51 - 3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 1.77 - 1.43 (m, 5H), 1.33 - 1.10 (m, 2H), 0.78 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 525 nM。	实施例1及流程1，通过中间体7
107	 (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((丁氧基-羰基)氨基)乙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 460.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (br t, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 3H), 2.64 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 6H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 0.86 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1464 nM。	实施例1及流程1，通过中间体7

[0888] 实施例108：(1S,3S)-3-((6-(5-((3-(环丁基甲基)-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸

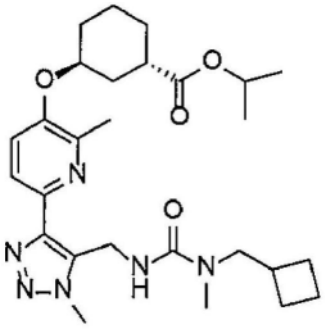
[0889] 

[0890] 108A：(环丁基甲基)(甲基)氨基甲酸氯化物

[0891] 

[0892] 向三光气(269mg,0.91mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的0℃溶液中逐滴添加1-环丁基-N-甲基甲胺(150mg,1.51mmol)及吡啶(183μL,2.27mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液。使反应混合物经30分钟升温至室温,接着通过小心添加0.1N HCl水溶液(5mL)淬灭。用CH_2Cl_2(2×5mL)萃取水相。合并的有机萃取物经干燥($MgSO_4$)并真空浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(239mg,1.48mmol,98%产率),其不经进一步提纯即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ3.57-3.44(m,2H),3.14-3.00(m,3H),2.66(dt,J=15.7,7.8Hz,1H),2.17-2.04(m,2H),2.02-1.73(m,4H)。

[0893] 108B:(1S,3S)-3-((6-(5-((3-(环丁基甲基)-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸异丙酯

[0894] 

[0895] 在0℃,向实施例1H(28mg,0.072mmol)及TEA(12μL,0.087mmol)于CH_2Cl_2(1mL)中的溶液中添加108A(18mg,0.11mmol),随后添加DMAP(1mg,7μmol)。在0℃过10分钟之后,使反应混合物升温至室温,并在室温搅拌2小时,接着真空浓缩。色谱分离(4g SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时10分钟)粗产物,得到呈透明油状的标题化合物(35mg,0.068mmol,94%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.07(d,J=8.5Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),6.92(br t,J=6.1Hz,1H),5.05(quin,J=6.3Hz,1H),4.75-4.69(m,1H),4.60(d,J=6.3Hz,2H),4.28(s,3H),3.24(d,J=7.2Hz,2H),2.87-2.74(m,4H),2.55(s,3H),2.48(dt,J=15.5,7.9Hz,1H),2.14-2.07(m,1H),2.03-1.58(m,13H),1.29-1.24(m,6H)。

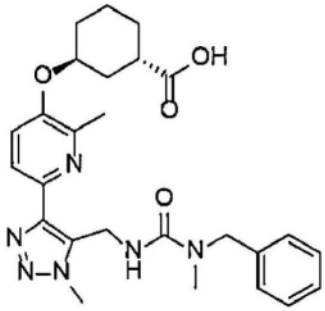
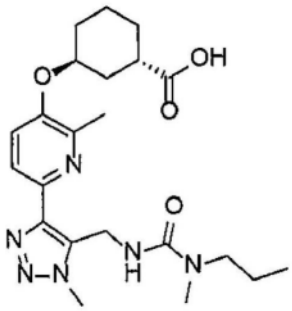
[0896] 实施例108

[0897] 将108B(32mg,0.062mmol)与1.0M NaOH水溶液(0.31mL,0.31mmol)于THF(1mL)中的混合物在45℃搅拌18小时,接着冷却至室温并用TFA酸化至pH=4并真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC提纯(Sunfire C18 30×100mm管柱;在220nm处检测;流量=40mL/min;连续梯度30%B至100%B历时10分钟+在100%B下2分钟保持时间,其中A=90:10:0.1H_2O:MeCN:TFA及B=90:10:0.1MeCN:H_2O:TFA),得到呈透明油状的标题化合物(TFA盐;35mg,0.059mmol,94%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.00(d,J=8.8Hz,1H),4.91(br.s.,1H),4.55(s,2H),4.21(s,3H),3.34(d,J=7.2Hz,2H),3.00-2.85(m,4H),2.80(s,3H),2.56(dt,J=15.2,7.7Hz,1H),2.26-2.12(m,1H),2.09-1.62(m,14H);$[M+H]^+$=471.1;$hLPA_1$ IC_{50}=82nM。

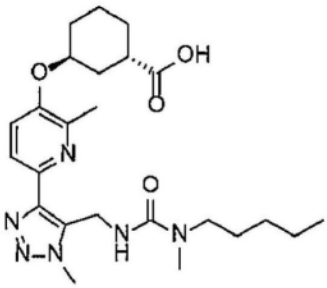
[0898] 下表4中的实施例根据针对实施例108的制备所述的程序合成。

[0899] 表4

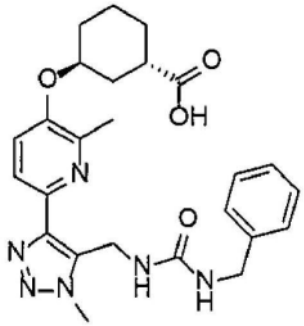
[0900]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据
109	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基-3-甲基-脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 493.1; ^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) ö 8.21 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.11 (m, 5H), 4.89 (br. s., 1H), 4.68 - 4.47 (m, 4H), 4.15 (br. s., 3H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (br. s., 1H), 2.73 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.58 (m, 7H); $hLPA_1$ IC_{50} = 85 nM。
110	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-甲基-3-丙基脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 445.5; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.26 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.51 (m, 3H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 217 nM。

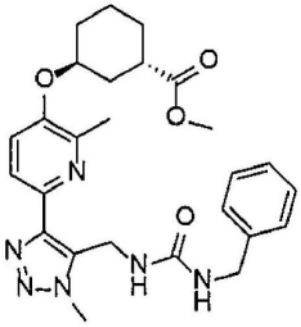
[0901]

111	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-甲基-3-戊基脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 473.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.64 (br s, 1H), 3.10 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (br t, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 5H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 0.98 (m, 5H), 0.74 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 226 nM

[0902] 实施例112：(1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸,TFA盐

[0903] 

[0904] 112A：(1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

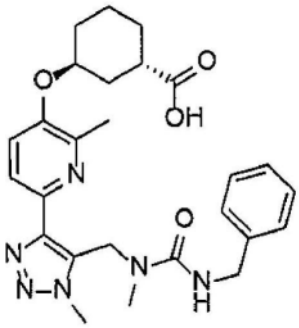
[0905] 

[0906] 向(1S,3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(类似于相应异丙酯实施例1H合成,30mg,0.083mmol)于DCE(1.7mL)中的溶液中添加Et_3N(29μL,0.21mmol),随后添加CDI(27.1mg,0.17mmol)。在室温搅拌反应物1小时,随后添加苯甲胺(23μL,0.21mmol)。反应物在室温搅拌30分钟且接着在80℃加热30分钟,接着冷却至室温。将水添加至反应混合物中,用1M HCl水溶液中和至pH 7,接着用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到呈无色透明残余物形式的标题化合物(41mg,100%)。该物质不经进一步提纯即用于下一步骤中。LCMS,$[M+H]^+$=493.4。

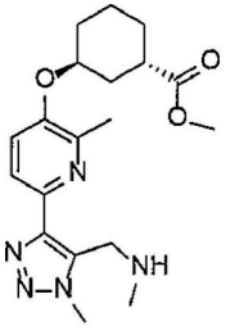
[0907] 实施例112

[0908] 向112A(41mg,0.083mmol)于THF(0.56mL)中的溶液中添加1.0M LiOH水溶液(0.42mL,0.42mmol)。在室温搅拌反应物23小时,接着真空浓缩。将残余物溶解于1:1MeCN:H_2O(1.5mL)中且添加TFA以将pH调节至3。此物质通过制备型HPLC提纯(管柱:Sunfire Prep C18 OBD,30×100mm,5μm颗粒;流动相A:10:90MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;流动相B:90:10MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;梯度:10-100%B历时10分钟,接着在100%B保持2分钟;流量:40mL/min),得到呈白色固体状的标题化合物(10mg,20%)。LCMS,$[M+H]^+$=479.4.^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6及D_2O)δ7.90(d,J=8.5Hz,1H),7.59(br d,J=8.5Hz,1H),7.30-7.25(m,2H),7.23-7.16(m,3H),4.81(br s,1H),4.64(s,2H),4.18(s,2H),4.13(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.49(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.91-1.74(m,3H),1.68-1.44(m,4H)。$hLPA_1IC_{50}$=63nM。

[0909] 实施例113：(1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基-1-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸,TFA盐.

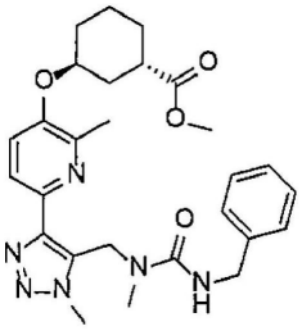
[0910] 

[0911] 113A:(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((甲基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0912] 

[0913] 向醛实施例64A(325mg,0.91mmol)于MeOH(3.6mL)中的室温溶液中添加$MeNH_2$.HCl(92mg,1.36mmol)。在室温搅拌反应物20分钟,接着添加$NaBH_3CN$(85mg,1.36mmol)。在室温搅拌反应物2小时,接着分配于EtOAc与1.0M K_2HPO_4水溶液之间。用EtOAc萃取水层(2次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到黏性黄色油状物。色谱分离(SiO_2;连续梯度0-10%MeOH/CH_2Cl_2)残余物,得到呈无色透明油状的标题化合物(180mg,53%)。LCMS,$[M+H]^+$=374.2。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.47(d,J=8.5Hz,1H),4.84-4.79(m,1H),4.16(s,3H),4.09(s,2H),3.70(s,3H),2.89-2.82(m,1H),2.53(s,3H),2.46(s,3H),2.19-2.09(m,1H),2.01-1.90(m,3H),1.82-1.61(m,4H)。

[0914] 113B:(1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基-1-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0915] 

[0916] 向113A(20mg,0.054mmol)于DCE(1.1mL)中的0℃溶液中添加Et_3N(52μL,0.38mmol),随后添加三光气(24mg,0.080mmol)。在0℃搅拌反应物30分钟;接着添加苯甲胺(35μL,0.32mmol)。使反应物升温至室温(随时间形成白色沉淀物)且在室温搅拌1小时。将反应混合物分配于EtOAc与0.5M HCl水溶液之间。用EtOAc萃取水层(2次)。将合并的有机萃取物用1.0M K_2HPO_4水溶液及盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到呈浅黄色透明油状

的标题化合物(27mg,100%)。此物质不经进一步提纯即用于下一步骤中。LCMS,$[M+H]^+$=507.4。

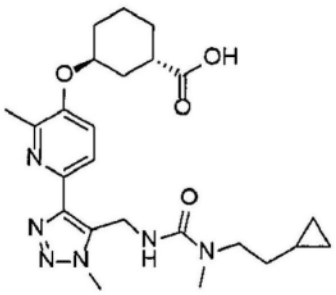
[0917] 实施例113

[0918] 向113B(27mg,0.053mmol)于THF(0.36mL)中的溶液中添加1.0M LiOH水溶液(0.27mL,0.27mmol)。在室温搅拌反应物18.5小时,接着分配于水与EtOAc之间。水层用EtOAc萃取(2次),并将合并的这些有机萃取物弃去。将水层用1N HCl水溶液酸化至pH 5,接着用EtOAc萃取(3次)。将合并的这些有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过制备型HPLC提纯(管柱:Sunfire Prep C18 OBD,30×100mm,5μm颗粒;流动相A:10:90MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;流动相B:90:10MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;梯度:15-100%B历时10分钟,接着在100%B保持2分钟;流量:40mL/min),得到呈白色固体状的标题化合物(8mg,25%)。LCMS,$[M+H]^+$=493.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.33-7.26(m,2H),7.26-7.13(m,4H),5.13(s,2H),4.82-4.74(m,1H),4.27(d,J=5.5Hz,2H),3.99(s,3H),2.83(s,3H),2.71-2.58(m,1H),2.43(s,3H),2.09-1.97(m,1H),1.92-1.74(m,3H),1.70-1.44(m,4H)。32个质子中发现31个,缺失酸质子。$hLPA_1$ IC_{50}=218nM。

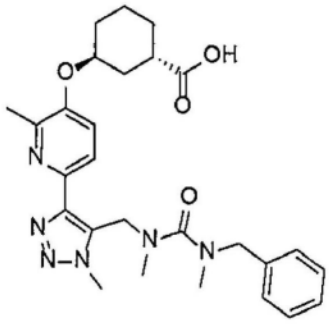
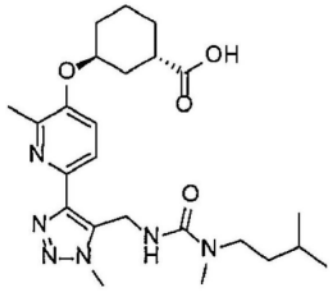
[0919] 下表5中的实施例根据关于实施例112及113的制备所述的程序合成。

[0920] 表5

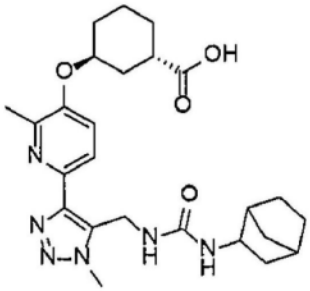
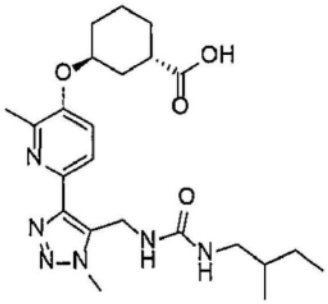
[0921]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法
114	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(2-环丙基-乙基)-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+$ = 471.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 及 D_2O) δ 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 1H), 0.31 - 0.24 (m, 2H), -0.05 - -0.13 (m, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 112 nM。	实施例112

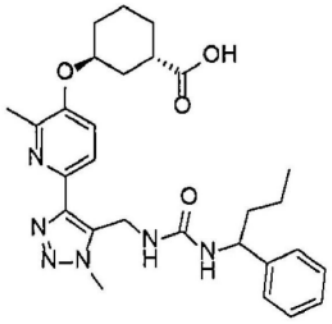
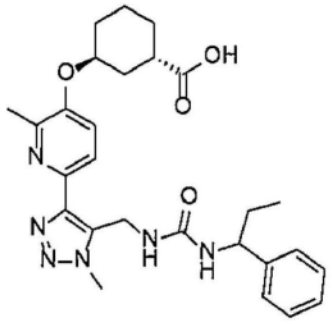
[0922]

115	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基-1,3-二甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+ = 507.3$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 4H)。缺失酸质子； $hLPA_1$ IC_{50} = 166 nM。	实施例113
116	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-异戊基-3-甲基-脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+ = 473.2$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 0.75 (d, *J*=6.4 Hz, 6H). 36个质子中发现34个； $hLPA_1$ IC_{50} = 92 nM。	实施例112

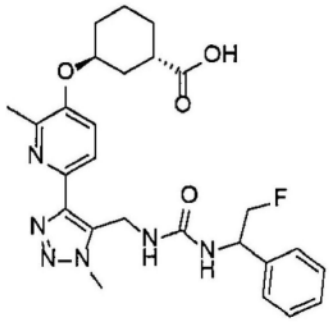
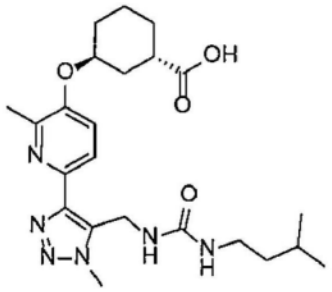
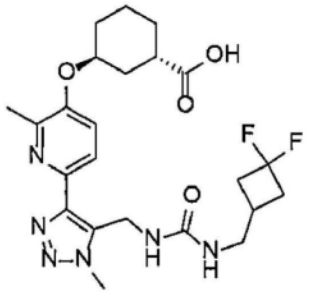
[0923]

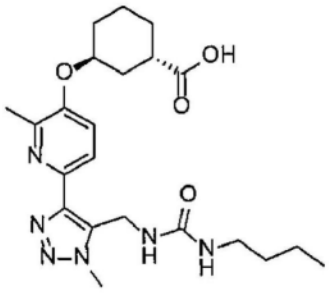
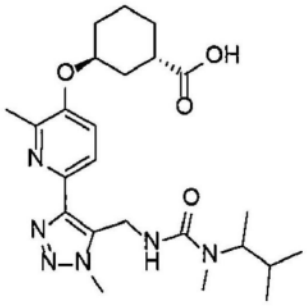
117	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(双环并[2.2.1]庚-2-基)脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐(非对映异构体混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 483.4$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 7.82 (m, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.70 - 1.37 (m, 6H), 1.34 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 1H), 0.68 - 0.51 (m, 1H)。34个质子中发现31个； $hLPA_1$1 IC_{50} = 420 nM。	实施例112
118	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-(2-甲基丁基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(非对映异构体混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 459.4$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.40 (m, 4H), 1.37 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 1H), 0.82 - 0.66 (m, 6H). 34个质子中发现31个； $hLPA_1$ IC_{50} = 105 nM。	实施例112

[0924]

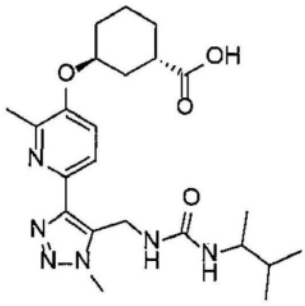
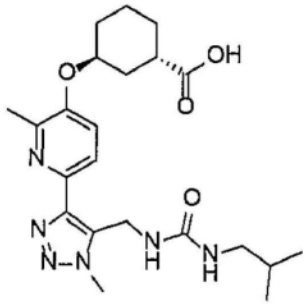
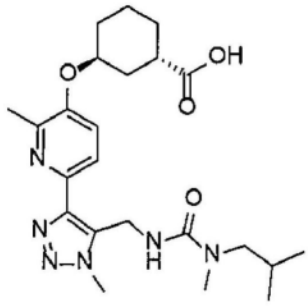
119	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-(1-苯基丁基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐 (非对映异构体混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 521.5$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 4.79 (br s, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 6H), 1.23 - 1.04 (m, 2H), 0.78 (br t, *J*=7.3 Hz, 3H)。36个质子中发现33个； $hLPA_1$ IC_{50} = 187 nM。	实施例112
120	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-(1-苯基丙基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐 (非对映异构体混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 507.4$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 4.81 (br s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 6H), 0.74 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H)。34个质子中发现28个；$hLPA_1$ IC_{50} = 238 nM。	实施例112

[0925]

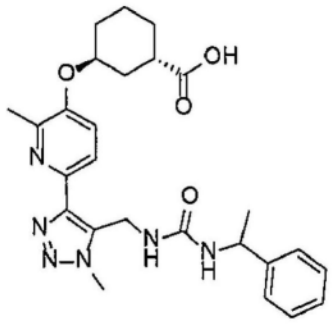
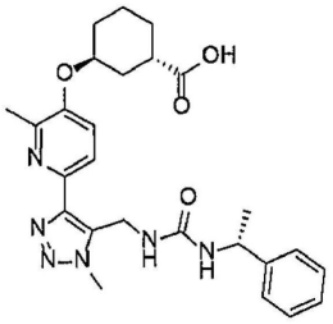
121	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(2-氟-1-苯基-乙基)脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐 (非对映异构体混合物)	LCMS, $[M + H]^+ = 511.4$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.68 - 4.37 (m, 4H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 3H), 1.68 - 1.41 (m, 4H)。31个质子中发现28个; $hLPA_1$ IC_{50} = 555 nM。	实施例112
122	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-异戊基-脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+ = 459.4$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.96 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.62 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 5H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 0.80 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。34个质子中发现28个; $hLPA_1$ IC_{50} = 101 nM。	实施例112
123	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-((3,3-二氟环丁基)甲基)脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+ = 493.4$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 4H)。30个质子中发现21个; $hLPA_1$ IC_{50} = 929 nM。	实施例112

	124	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-丁基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA	LCMS, $[M + H]^+ = 445.4$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.95 (br t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H), 0.80 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。32个质子中发现26个； $hLPA_1$ IC_{50} = 434 nM。	实施例112
[0926]	125	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-甲基-3-(3-甲基丁-2-基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐(非对映异构体1)	LCMS, $[M + H]^+ = 473.4$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.56 (br s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 5H), 0.96 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.57 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H)。 36个质子中发现31个； $hLPA_1$ IC_{50} = 1,206 nM。	实施例112

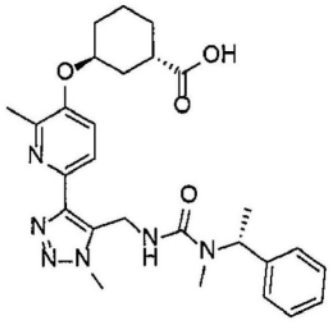
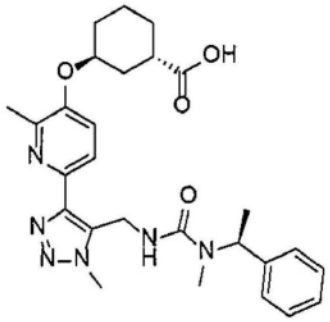
[0927]

126	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-(3-甲基丁-2-基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐 (非对映异构体2)	LCMS, $[M + H]^+ = 459.3$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (br s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 1.42 (m, 5H), 0.89 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.76 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。34个质子中发现31个； $hLPA_1$ IC_{50} = 611 nM。	实施例112
127	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-异丁基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+ = 445.3$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.50 (br s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 5H), 0.76 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。32个质子中发现29个； $hLPA_1$ IC_{50} = 2,270 nM。	实施例112
128	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-异丁基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 459.3$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.71 (br t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.58 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.93 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.44 (m, 4H), 0.68 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。34个质子中发现33个； $hLPA_1$ IC_{50} = 273 nM。	实施例112

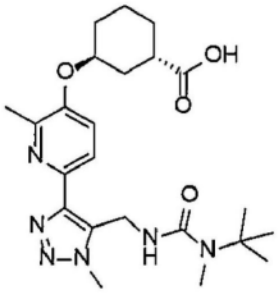
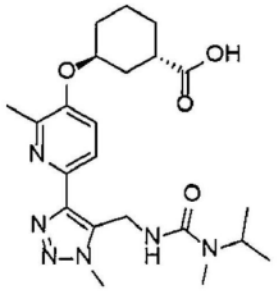
[0928]

129	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-(1-苯基乙基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA (非对映异构体混合物)	LCMS, $[M + H]^+$ = 493.4； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H), 4.81 - 4.70 (m, 2H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.73 - 1.48 (m, 4H), 1.29 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。32个质子中发现29个； $hLPA_1$ IC_{50} = 142 nM。	实施例112
130	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-((R)-1-苯基乙基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA	LCMS, $[M + H]^+$ = 493.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.58 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 4.81 (br s, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。32个质子中发现29个；$hLPA_1$ IC_{50} = 275 nM。	实施例112

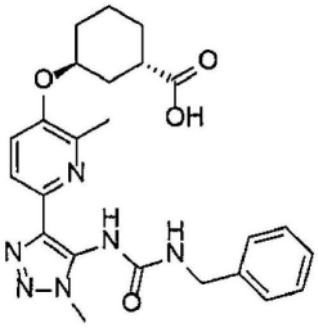
[0929]

131	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-甲基-3-((R)-1-苯基乙基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA	LCMS, $[M + H]^+ = 507.3$； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.89 (br t, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 4H), 1.36 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。34个质子中发现33个； $hLPA_1$ IC_{50} = 217 nM。	实施例112
132	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((3-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)脲基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+ = 507.4$； ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 5.69 - 5.54 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.51 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。34个质子中发现32个； $hLPA_1$ IC_{50} = 276 nM。	实施例112

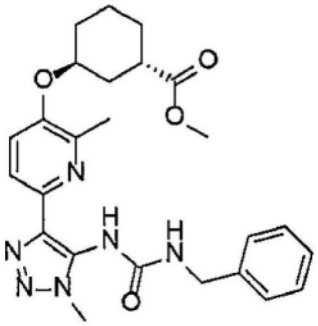
[0930]

133	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(叔丁基)-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 459.0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.51 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.48 (m, 4H), 1.28 (s, 6H)。34个质子中的30个; $hLPA_1$ IC_{50} = 1,089 nM	实施例112
134	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-异丙基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LCMS, $[M + H]^+$ = 445.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。32个质子中发现30个；$hLPA_1$ IC_{50} = 519 nM	实施例112

[0931] 实施例135:(1S,3S)-3-((6-(5-(3-苄基脲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸,1TFA.

[0932] 

[0933] 135A:(1S,3S)-3-((6-(5-(3-苄基脲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯,1TFA

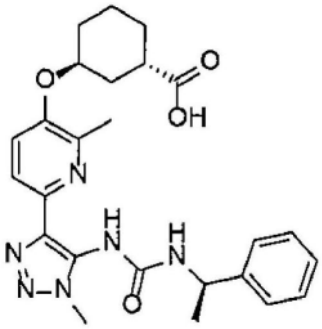
[0934] 

[0935] 向含有实施例64B(30mg,0.080mmol)于甲苯(0.80mL)中的悬浮液的微波小瓶中添加Et_3N(67μL,0.48mmol)及$(PhO)_2PON_3$(43μL,0.20mmol)。将反应物在微波反应器中、在100℃加热1小时,接着冷却至室温。添加苯甲胺(22μL,0.20mmol)并在微波反应器中、在100℃加热反应物10分钟,接着冷却至室温。将反应混合物分配于EtOAc与1.0M K_2HPO_4水溶液之间。用EtOAc萃取水层(2次)。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将无色透明残余物通过制备型HPLC提纯(管柱:Sunfire Prep C18 OBD,30×100mm,5μm颗粒;流动相A:10:90MeOH:具有0.1%TFA的H_2O;流动相B:90:10MeOH:具有0.1%TFA的H_2O;梯度:25-100%B历时10分钟,接着在100%B下保持2分钟;流量:40mL/min),得到呈无色透明油状的标题化合物(22mg,46%)。LCMS,$[M+H]^+$=479.3。

[0936] 实施例135

[0937] 向135A(22mg,0.037mmol)于THF(0.24mL)中的溶液中添加1.0M LiOH水溶液(0.22mL,0.22mmol)。在室温搅拌反应物20小时,接着真空浓缩。将残余物溶解于1:1MeCN:H_2O(1.5mL)中;添加TFA以将pH调节至3。此物质通过制备型HPLC提纯(管柱:Sunfire Prep C18 OBD,30×100mm,5μm颗粒;流动相A:10:90MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;流动相B:90:10MeCN:具有0.1%TFA的H_2O;梯度:10-100%B历时10分钟,接着在100%B保持2分钟;流量:40mL/min),得到呈白色固体状的标题化合物(13mg,61%)。LCMS,$[M+H]^+$=465.3。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.59-11.45(m,1H),9.76-9.66(m,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=9.1Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.38-7.32(m,2H),7.31-7.26(m,1H),4.76-4.67(m,1H),4.53(br d,J=5.0Hz,2H),4.11(s,3H),2.89-2.82(m,1H),2.26(s,3H),2.23-2.15(m,1H),2.06-1.93(m,2H),1.86-1.63(m,4H),1.63-1.52(m,1H)。28个质子中发现27个,缺失酸质子。$hLPA_1$ IC_{50}=329nM。

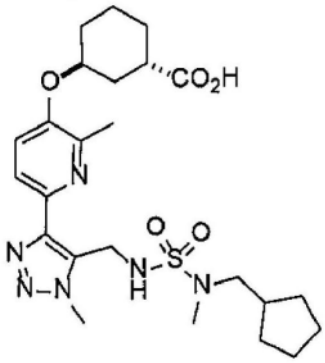
[0938] 实施例136:(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(3-((R)-1-苯基乙基)脲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸,1TFA

[0939] 

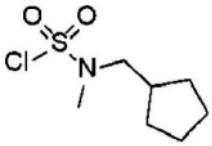
[0940] 实施例136根据关于实施例135的制备所述的程序合成。LCMS,$[M+H]^+$=479.1;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),7.80(br d,J=7.9Hz,1H),7.73(br d,J=8.5Hz,1H),

7.51(br d,J＝8.5Hz,1H),7.39-7.26(m,4H),7.25-7.19(m,1H),4.86-4.73(m,2H),3.84(s,3H),2.69-2.59(m,1H),2.54(s,3H),2.11-1.95(m,1H),1.92-1.72(m,3H),1.70-1.44(m,4H),1.39(br d,J＝7.0Hz,3H);羧酸质子未观测到。$hLPA_1$ IC_{50}＝103nM。

[0941] 实施例137:(1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(环戊基甲基)-N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

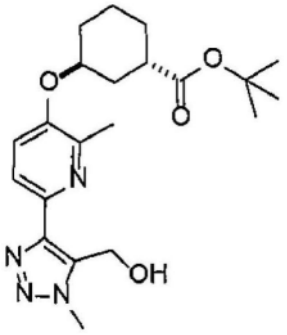
[0942] 

[0943] 137A:(环戊基甲基)(甲基)氨磺酰氯

[0944] 

[0945] 向1.0M硫酰氯于CH_2Cl_2(514μL,0.51mmol)于CH_2Cl_2(1mL)中的0℃溶液中添加1-环戊基-N-甲基甲胺-HCl盐(77mg,0.51mmol)及TEA(179μL,1.29mmol)于CH_2Cl_2(1mL)中的混合物。使反应混合物升温至室温,并在室温搅拌2小时,得到粗制的标题化合物,其不经进一步提纯即用于下一反应中。

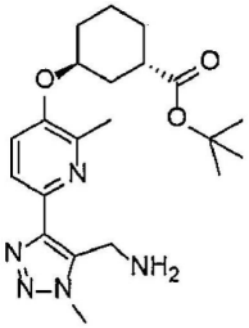
[0946] 137B:(1S,3S)-3-((6-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸叔丁基酯

[0947] 

[0948] 将(1S,3S)-3-((6-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(由LiOH介导1E水解获得;500mg,1.44mmol)及(Z)-N,N'-二异丙基亚胺代氨基甲酸叔丁基酯(867mg,4.33mmol)于叔丁醇(1mL)/THF(1mL)中的混合物在室温搅拌18小时。过滤反应物;真空浓缩滤液。粗油状产物通过制备型HPLC提纯(Sunfire C18 30×100mm-再生管柱;在220nm处检测;流量＝40mL/min;连续梯度20%B至100%B历时10分钟+在100%B的2分钟保持时间,其中A＝90:10H_2O:MeCN及B＝90:10MeCN:H_2O),得到呈透明油状的标题化合物(300mg,0.745mmol,51.6%产率)。$[M+H]^+$＝403.2。

[0949] 137C:(1S,3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡

啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸叔丁基酯

[0950] 

[0951] 将137B(300mg,0.75mmol)、DBU(0.23mL,1.49mmol)及$(PhO)_2PON_3$(0.24mL,1.12mmol)于THF(5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。添加Ph_3P(391mg,1.49mmol)及H_2O(1mL),且在室温搅拌反应混合物2小时,接着分配于EtOAc与水之间。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(24g SiO_2;连续梯度0-10%EtOAc/己烷历时10分钟)粗制的油状物,得到呈透明油状的标题化合物(280mg,0.697mmol,94%产率)。$[M+H]^+$=402.2。

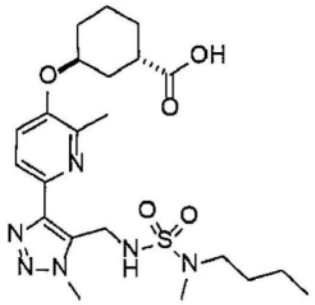
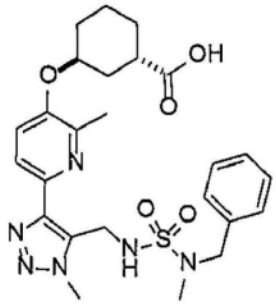
[0952] 实施例137

[0953] 在0℃,历经5分钟将137A(21mg,0.10mmol)添加至137C(20mg,0.050mmol)及iPr_2NEt(0.026mL,0.149mmol)于DCM(1mL)中的溶液中。在室温搅拌反应物20小时,随后添加TFA(0.5mL)。在室温搅拌反应物2小时,接着真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC提纯(Sunfire C18 30×100mm-再生管柱;在220nm处检测;流量=40mL/min;连续梯度30%B至100%B历时10分钟+在100%B的2分钟保持时间,其中A=90:10:0.1H_2O:MeCN:TFA及B=90:10:0.1MeCN:H_2O:TFA),得到呈淡黄色油状的标题化合物(TFA盐;4mg,6.0μmol,12%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,J=8.8Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),4.77(br d,J=1.3Hz,1H),4.42(s,2H),4.15(s,3H),3.01(d,J=7.7Hz,2H),2.93-2.82(m,1H),2.75(s,3H),2.62(s,3H),2.15-1.49(m,16H),1.24-1.15(m,2H);LCMS,$[M+H]^+$=521.3;$hLPA_1$ IC_{50}=167nM。

[0954] 表6中的以下实施例根据针对实施例136的制备所述的程序合成。

[0955] 表6

[0956]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据
138	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-丁基-N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M+H]+ = 495.2； ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.91 (br d, *J*=3.9 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.20 - 1.64 (m, 9H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.32 (dq, *J*=14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 449 nM。
139	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-苄基-N-甲基氨磺酰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M+H]+ = 529.2； ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.58 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 5H), 4.77 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.87 (br s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.59 (m, 6H)；

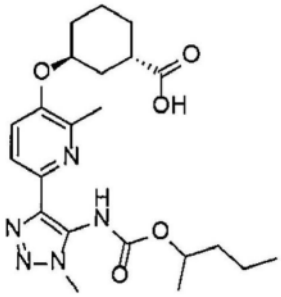
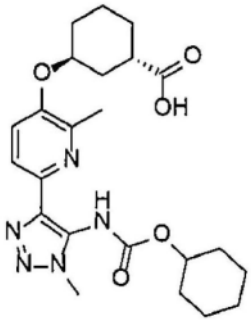
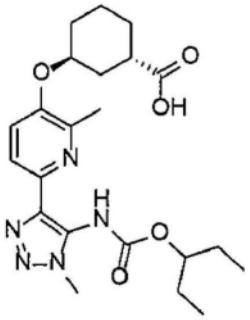
[0957]

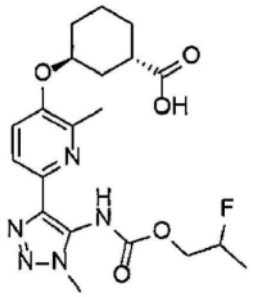
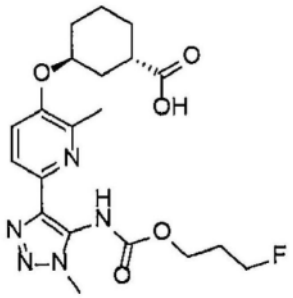
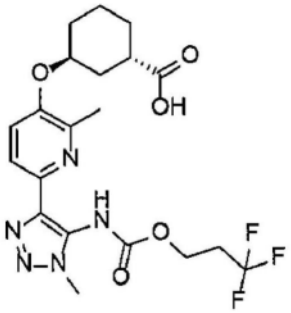
	基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	$hLPA_1$ IC_{50} = 313 nM。

[0958] 下表7中的以下实施例根据针对实施例64的制备所述的程序合成。

[0959] 表7

[0960]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据
140	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((戊-2-基氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 4.87 - 4.61 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 2.67 - 2.51 (m, 5H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 0.73 (m, 12H); $hLPA_1$ IC_{50} = 29 nM。
141	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环己基氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 5H), 2.44 - 2.29 (m, 3H), 2.05 - 1.02 (m, 15H); $hLPA_1$ IC_{50} = 78 nM。
142	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((戊-3-基氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.48 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 5H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.07 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.27 (m, 6H), 1.14 - 0.51 (m, 5H);

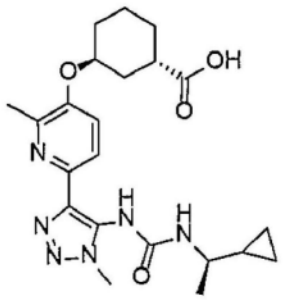
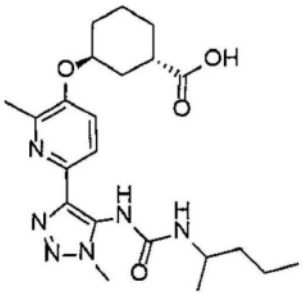
		hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 30 nM。
143	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-氟丙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M + H]$^+$ = 436.1； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 4.91 - 4.70 (m, 2H), 4.34 - 4.04 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 1.99 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.43 (m, 4H), 1.37 - 1.12 (m, 3H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 478 nM。
144	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-氟丙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M + H]$^+$ = 436.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 4.85 - 4.66 (m, 1H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 3H), 3.63 - 3.36 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.06 - 1.39 (m, 9H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 254 nM。
145	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((3,3,3-三氟丙氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M + H]$^+$ = 472.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.84 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 1H), 4.42 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 4H), 2.12 - 1.40 (m, 9H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 43 nM。

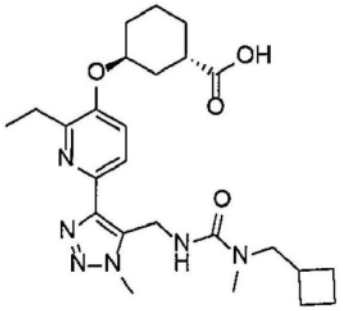
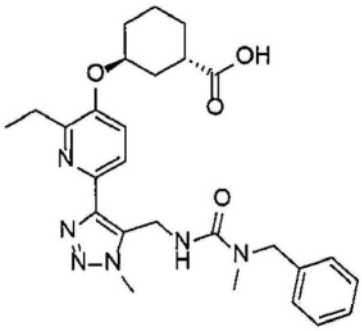
[0961]

[0962] 以下实施例根据上文所述的程序合成。

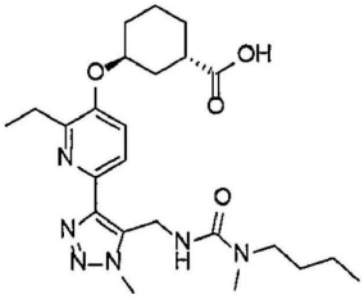
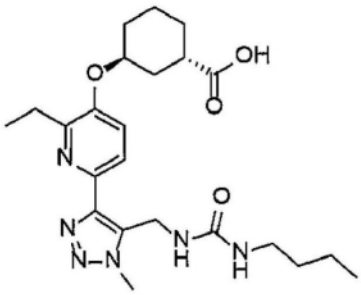
[0963] 表8

[0964]

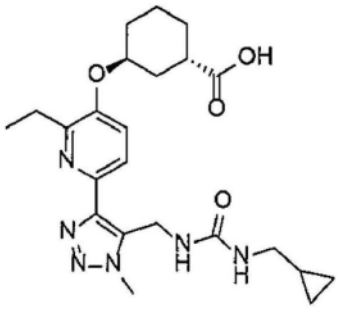
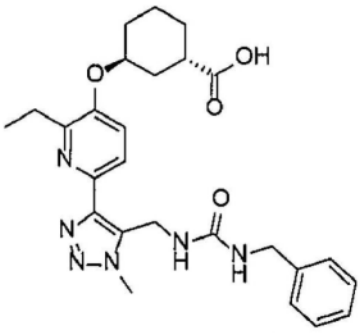
实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法
146	 (1S,3S)-3-((6-(5-(3-((R)-1-环丙基乙基)脲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LC-MS, $[M+H]^+$ = 443.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.37 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 2H), 0.33 - 0.25 (m, 1H), 0.21 - 0.11 (m, 1H). 30个质子中发现26；甲基峰与DMSO-d_6峰重叠； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 306 nM。	实施例135
147	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(3-(戊-2-基)脲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐(非对映异构体混合物)	LC-MS, $[M+H]^+$ = 445.2； ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 8.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.73 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.35 (m, 8H), 1.20 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。32个质子中发现29个； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 517 nM。	实施例135

	148	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(环丁基甲基)-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 485.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.56 - 6.35 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.69 (br d, *J*=5.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.94 (br s, 1H), 2.87 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.04 (br d, *J*=14.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 5H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 6H), 1.35 - 1.26 (m, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 62 nM。	实施例108
[0965]	149	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LC-MS, $[M+H]^+$ = 507.4； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 - 7.78 (m, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.62 (br s, 1H), 4.75 (br d, *J*=5.5 Hz, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 5H), 2.63 (br s, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.84 (br d, *J*=13.8 Hz, 3H), 1.65 (br s, 2H), 1.56 (br d, *J*=19.5 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 143 nM	实施例108

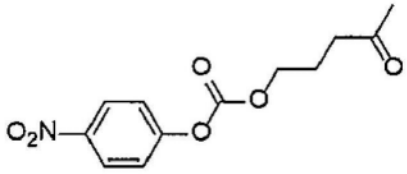
[0966]

150	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-丁基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LC-MS, $[M+H]^+$ = 473.5； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 1H), 6.58 - 6.39 (m, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.65 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.09 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.85 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.26 (br t, *J*=7.5 Hz, 5H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.76 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 44 nM	实施例 108
151	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-丁基-脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LC-MS, $[M+H]^+$ = 459.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 6.16 - 6.13 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.68 (br d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.93 (q, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.86 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 3H), 1.63 (br d, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.53 (br d, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 9H), 0.81 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 647 nM。	实施例 108

[0967]

152	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(环丙基甲基)脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LC-MS, $[M+H]^+$ = 471.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.62 (br t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 3H), 1.50 (br s, 1H), 1.26 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 0.78 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 0.33 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.10 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 270 nM。	实施例108
153	 (1S,3S)-3-((6-(5-((3-苄基-脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, [M+H]+ = 493.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 5H), 4.80 (br s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.19 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.88 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (br t, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.04 (br d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.88 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.48 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 107 nM。	实施例108

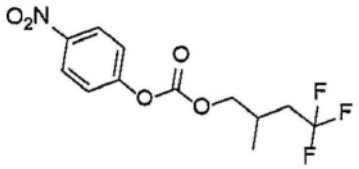
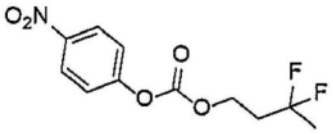
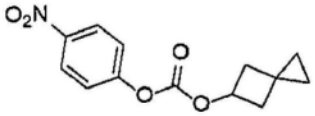
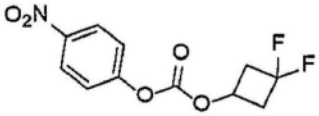
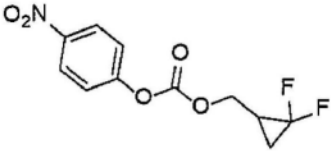
[0968] 中间体8:碳酸4-硝基苯酯·(4-氧代戊基)酯

[0969] 

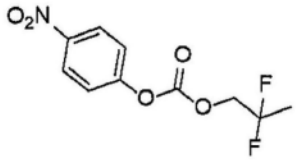
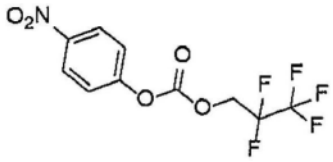
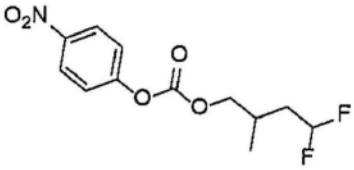
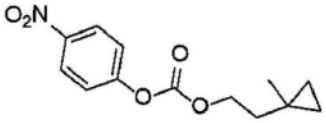
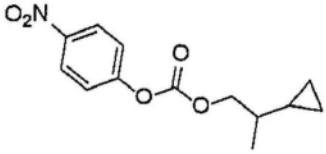
[0970] 向5-羟基戊-2-酮(400mg,3.92mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(947mg,4.70mmol)于THF(8mL)中的室温溶液中添加吡啶(0.95mL,11.8mmol)。在室温搅拌反应混合物48小时;滤出固体并真空浓缩滤液,得到粗产物。将此物质色谱分离(40g SiO_2;连续梯度0%至50% EtOAc/己烷历时12分钟,接着在50%EtOAc/己烷保持10分钟),得到呈无色油状的标题化合物(500mg,1.871mmol,47.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34-8.21(m,2H),7.40-7.33(m,2H),4.31(t,J=6.3Hz,2H),2.62(t,J=7.0Hz,2H),2.19(s,3H),2.10-1.96(m,2H).LC-MS,$[M+H]^+$=268.1。

[0971] 用于制备以下实施例的所需碳酸4-硝基苯酯中间体根据针对中间体2的制备所述的程序、由相应醇类合成。

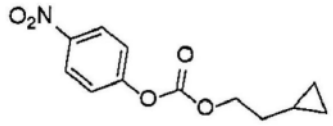
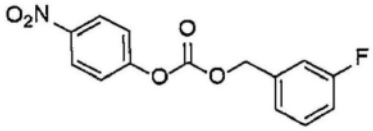
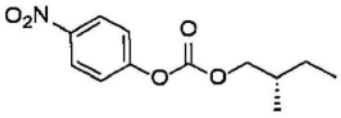
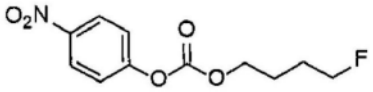
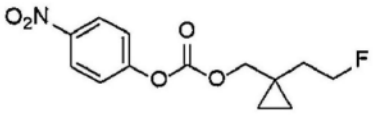
[0972]

中间体编号	结构及名称	分析数据
9	 碳酸(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)酯• 4-硝基苯酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.2 Hz, 3H)。
10	 碳酸(4-硝基苯基)酯• 3,3-二氟丁酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 276.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (tt, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 1.70 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H)。
11	 碳酸4-硝基苯酯•螺[2.3]己-5-基酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 264.1；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.29 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 0.52 (br s, 4H)。
12	 碳酸3,3-二氟环丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 274.0；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.07 (qtd, *J* = 7.6, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 3.15 (ddt, *J* = 15.6, 11.5, 7.1 Hz, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 2H)。
13	 碳酸(2,2-二氟环丙基)甲酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 274.1；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.66 (tdd, *J* = 11.5, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 1.37 (dtd, *J* = 13.2, 7.7, 3.9 Hz, 1H)。

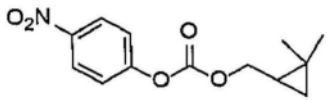
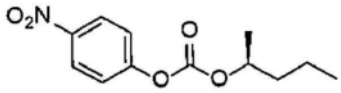
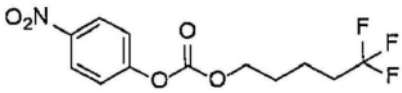
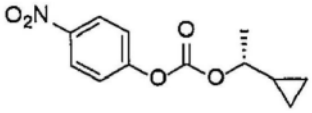
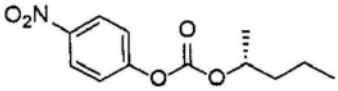
[0973]

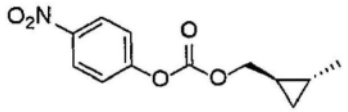
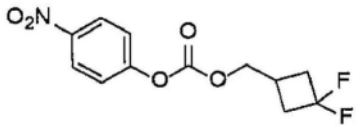
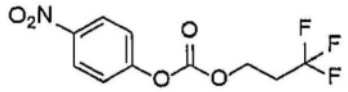
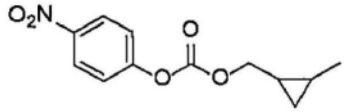
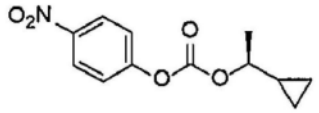
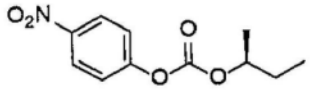
14	 碳酸2,2-二氟丙酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 262.0；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.78 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H)。
15	 碳酸4-硝基苯酯• (2,2,3,3,3-五氟丙基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 316.6；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (td, *J* = 12.4, 1.1 Hz, 2H)。
16	 碳酸4,4-二氟-2-甲基丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 290.1；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.99 (tt, *J* = 56.4, 4.6 Hz, 1H), 4.22 (qd, *J* = 10.7, 6.1 Hz, 2H), 2.29 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
17	 碳酸2-(1-甲基环丙基)乙酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 266.1；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.43 - 0.27 (m, 4H)。
18	 碳酸2-环丙基丙酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 266.1；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* =10.4, 7.0 Hz, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.63 (ddt, *J* = 13.6, 9.1, 4.3 Hz, 1H), 0.57 - 0.45 (m, 2H), 0.25 (ddd, *J* = 10.2, 4.5, 1.8 Hz, 1H), 0.15 (ddd, *J* = 9.2, 4.8, 1.4 Hz, 1H)。

[0974]

19	 碳酸2-环丙基乙酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+$ = 252.1 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.69 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.88 - 0.73 (m, 1H), 0.62 - 0.47 (m, 2H), 0.16 (dt, *J* = 6.0, 4.5 Hz, 2H)。
20	 碳酸3-氟苄基酯• (4-硝基苯基)酯	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.14 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.09 (dt, *J*=9.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (td, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H)。
21	 碳酸(S)-2-甲基丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + Na]^+$ = 276.0；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.21 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 1.87 (dddd, *J* = 12.4, 7.9, 6.8, 5.8 Hz, 1H), 1.53 (dtd, *J* = 15.0, 7.5, 5.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。
22	 碳酸4-氟丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + Na]^+$ = 280.1；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 4H)。
23	 碳酸(1-(2-氟乙基)环丙基)甲酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + Na]^+$ = 306.3；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.69 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.73 - 0.56 (m, 4H)。

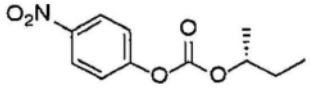
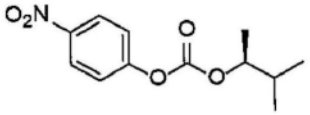
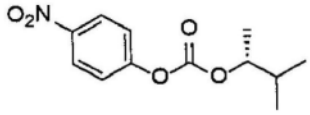
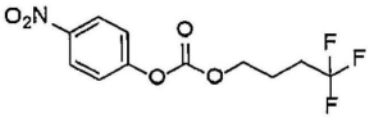
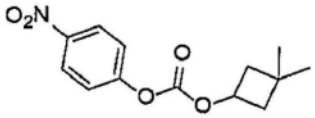
[0975]

24	 碳酸(2,2-二甲基环丙基)甲酯•(4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + Na]^+ = 287.9$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 11.5$, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.5$, 8.9 Hz, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (tdd, $J = 8.8$, 6.9, 5.3 Hz, 1H)。
25	 碳酸(S)-4-硝基苯酯•戊-2-基酯	LCMS, $[M + Na]^+ = 276.0$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 1.77 (dddd, $J = 13.0$, 9.9, 7.2, 5.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。
26	 碳酸4-硝基苯基酯•(5,5,5-三氟戊基)酯	^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.88 (dt, $J = 9.0$, 6.4 Hz, 2H), 1.77 (tt, $J = 10.6$, 6.1 Hz, 2H)。
27	 碳酸(R)-1-环丙基乙酯•(4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 252.0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.32 (dq, $J = 8.8$, 6.3 Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H), 0.72 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.51 (m, 1H), 0.41 - 0.28 (m, 1H)。
28	 碳酸(R)-4-硝基苯酯•戊-2-基酯	LCMS, $[M + Na]^+ = 276.0$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.93 (dt, $J = 7.3$, 6.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.62 (ddt, $J = 13.8$, 9.6, 5.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

29	 碳酸(反式-2-甲基环丙基)甲酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 252.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.15 (qd, $J = 11.2$, 7.5 Hz, 2H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.00 (tq, $J = 7.7$, 4.5, 3.9 Hz, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 1H), 0.57 (dt, $J = 9.0$, 4.8 Hz, 1H), 0.45 (dt, $J = 8.1$, 5.1 Hz, 1H)。
30	 碳酸(3,3-二氟环丁基)甲酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 288.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 - 8.23 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (ddddd, $J = 13.1$, 10.8, 8.7, 5.3, 3.3 Hz, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 2H)。
31	 碳酸4-硝基苯酯• (3,3,3-三氟丙基)酯	LCMS, $[M + Na]^+ = 280.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.65 (qt, $J = 10.2$, 6.3 Hz, 2H)。
32	 碳酸(2-甲基环丙基)甲酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 252.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.15 (qd, $J = 11.2$, 7.5 Hz, 2H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.99 (tq, $J = 7.9$, 4.4, 3.9 Hz, 1H), 0.93 - 0.78 (m, 1H), 0.57 (dt, $J = 9.1$, 4.8 Hz, 1H), 0.45 (dt, $J = 8.2$, 5.1 Hz, 1H)。
33	 碳酸(S)-1-环丙基乙酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 252.0$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.19 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 4.32 (dq, $J = 8.9$, 6.4 Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.16 (qt, $J = 8.5$, 4.9 Hz, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 1H), 0.35 (ddd, $J = 10.2$, 5.0, 3.8 Hz, 1H)。
34	 碳酸(S)-仲丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 240.0$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.87 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

[0976]

[0977]

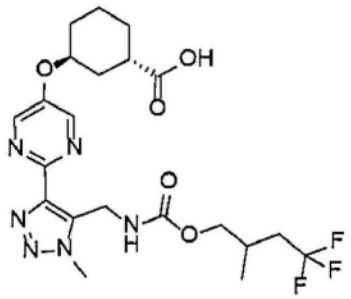
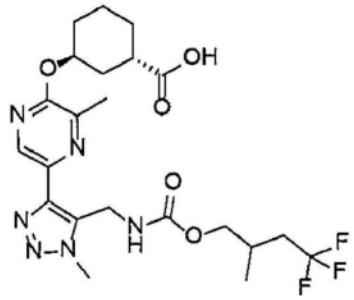
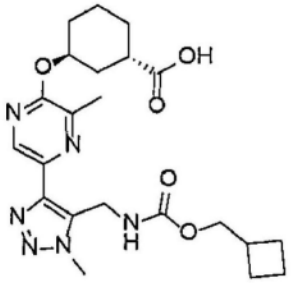
35	 碳酸(R)-仲丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + Na]^+ = 262.1$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.86 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。
36	 碳酸(S)-3-甲基丁-2-基酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 254.1$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.75 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.02 (dd, $J = 6.9$, 3.0 Hz, 6H)。
37	 碳酸(R)-3-甲基丁-2-基酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 254.1$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.75 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.02 (dd, $J = 6.9$, 3.0 Hz, 6H)。
38	 碳酸4-硝基苯酯• (4,4,4-三氟丁基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 294$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 2H)。
39	 碳酸3,3-二甲基环丁酯• (4-硝基苯基)酯	LCMS, $[M + H]^+ = 266$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.01 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.96 (ddd, $J = 10.1$, 7.2, 2.9 Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

[0978] 下表中的实施例根据针对实施例1及2的制备所述的程序、使用上述碳酸4-硝基苯酯中间体合成。

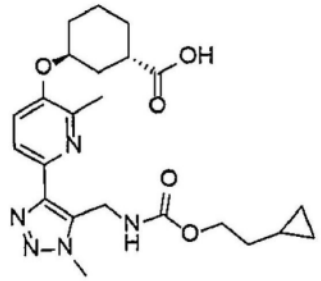
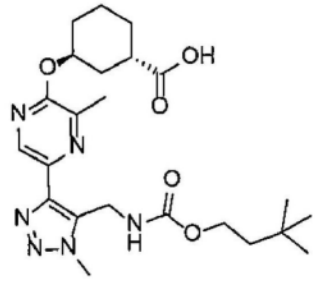
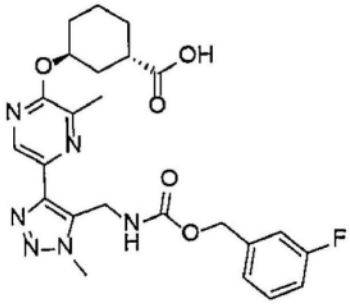
[0979]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法

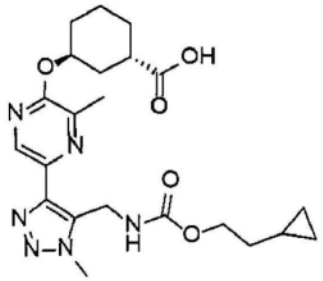
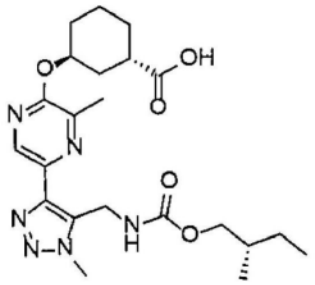
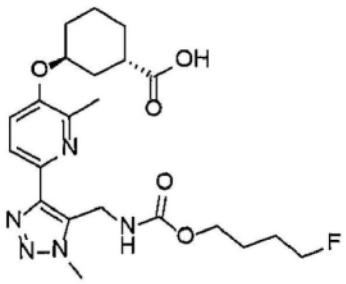
[0980]

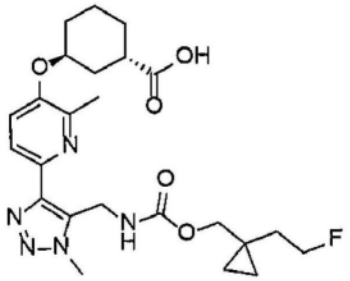
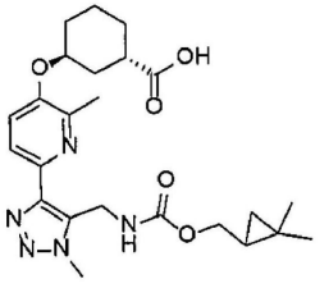
154	 (1S,3S)-3-((2-(1-甲基-5-((((4,4,4-三氟-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-5-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 501.4；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 1.48 (m, 10H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 2905 nM。	实施例1
155	 (1S,3S)-3-((3-甲基-5-(1-甲基-5-((((4,4,4-三氟-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 515.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (d, J = 6.2 Hz, 2H). 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.33 - 1.41 (m, 10H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 85 nM。	实施例1
156	 (1S,3S)-3-((5-(5-((((环丁基-甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-甲基吡嗪-2-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 459.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 - 1.42 (m, 15H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 213 nM。	实施例1

[0981]

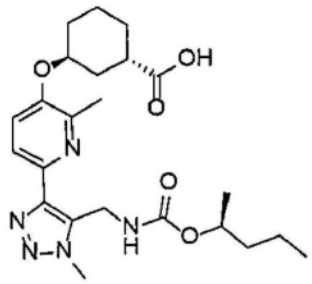
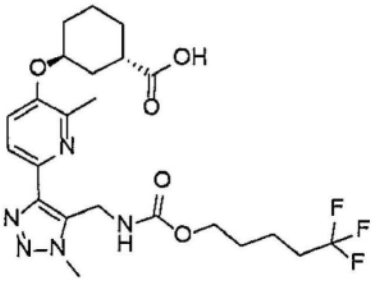
157	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((2-环丙基-乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 458.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (br s, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 - 1.08 (m, 10H), 0.64 (br s, 1H), 0.33 (br s, 2H), 0.0 (br s, 2H); $hLPA_1$ IC_{50} = 19 nM。	实施例 1
158	 (1S,3S)-3-((5-(5-((((3,3-二甲基-丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-甲基吡嗪-2-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 475.4; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.0 - 3.88 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.12 - 1.37 (m, 10H), 0.85 (s, 9H); $hLPA_1$ IC_{50} = 76 nM。	实施例 1
159	 (1S,3S)-3-((5-(5-(((((3-氟苄基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-甲基吡嗪-2-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 498.9; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 - 1.36 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 122 nM。	实施例 1

[0982]

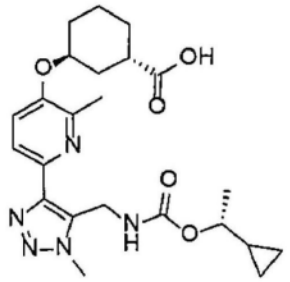
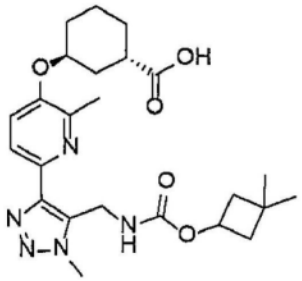
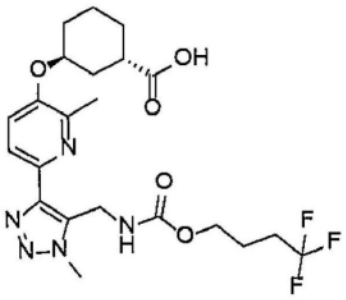
160	 (1S,3S)-3-((5-(5-((((2-环丙基乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-甲基吡嗪-2-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 459.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.11 - 1.32 (m, 10H), 0.64 (s, 1H), 0.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 4.9 Hz, 2H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 66 nM。	实施例1
161	 (1S,3S)-3-((3-甲基-5-(1-甲基-5-(((((S)-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 460.9；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 - 1.24 (m, 10H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.84 - 0.75 (m, 6H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 109 nM。	实施例1
162	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((4-氟丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 464.1；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 - 1.44 (m, 12H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 60 nM。	实施例1

	163	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((1-(2-氟-乙基)环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 490.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (sn 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79 - 1.21 (m, 10H), 0.21 - 0.04 (m, 4H)。(由于水抑制而未观测到酸α质子); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 88 nM。	实施例 1
[0983]	164	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,2-二甲基-环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 472.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.67 (dd, J = 11.6, 8.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 - 1.29 (m, 8H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.69 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 0.29 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 65 nM。	实施例 1

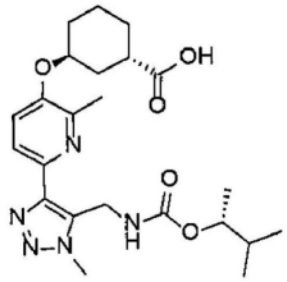
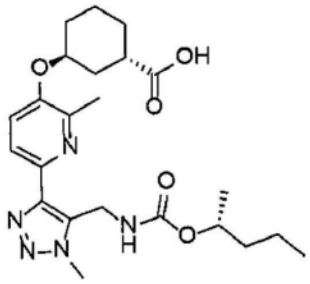
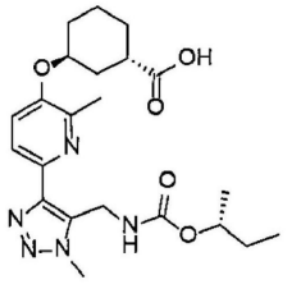
[0984]

165	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((((S)-戊-2-基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 4.74 (br s, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.00 - 1.30 (m, 10H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。(由于水抑制而未观测到酸α质子); $hLPA_1$ IC_{50} = 34 nM。	实施例 1
166	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((5,5,5-三氟戊基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 514.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.24 (br s, 2H), 1.97 - 1.40 (m, 10H)。(由于水抑制而未观测到羧酸α质子及吡啶上的-CH_3); $hLPA_1$ IC_{50} = 121 nM。	实施例 1

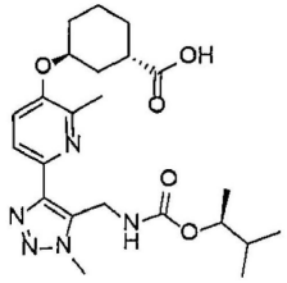
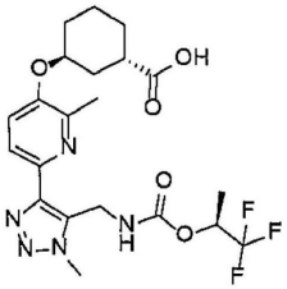
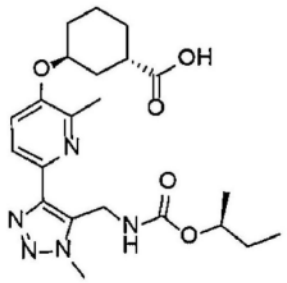
[0985]

167	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((R)-1-环-丙基乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 457.9; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 1.86 - 1.23 (m, 8H), 1.01 - 0.92 (m, 3H), 0.76 - 0.67 (m, 1H), 0.27 - -0.03 (m, J 4H)。(由于水抑制而未观测到吡啶上的-CH_3); $hLPA_1$ IC_{50} = 427 nM。	实施例1
168	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((3,3-二甲基-环丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 472.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.14 - 1.46 (m, 12H), 1.08 (s, 6H)。(由于水抑制而未观测到羧酸α质子); $hLPA_1$ IC_{50} = 90 nM。	实施例1
169	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((4,4,4-三氟丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 500.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.07 - 1.47 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 55 nM。	实施例1

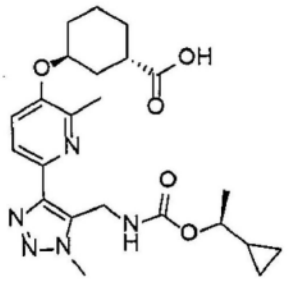
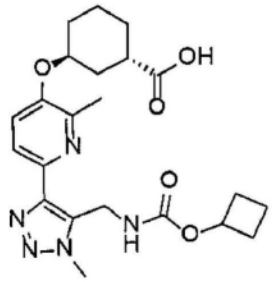
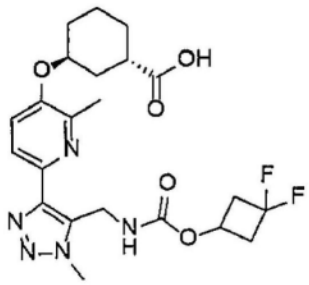
[0986]

170	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((((R)-3-甲基丁-2-基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 - 1.45 (m, 9H), 1.11 - 0.95 (m, 3H), 0.80 (br s, 6H); $hLPA_1$ IC_{50} = 92 nM。	实施例 1
171	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((((R)-戊-2-基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09 - 1.20 (m, 12H), 1.15 - 1.05 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.8 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 76 nM。	实施例 1
172	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-仲丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.39 (m, 10H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 8.4 Hz, 3H); $hLPA_1$ IC_{50} = 152 nM。	实施例 1

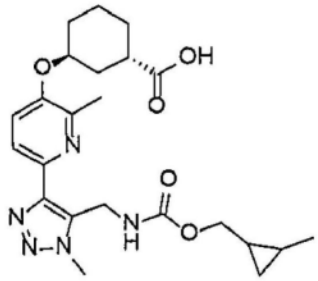
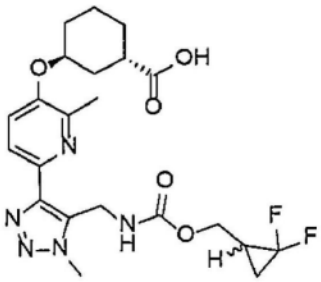
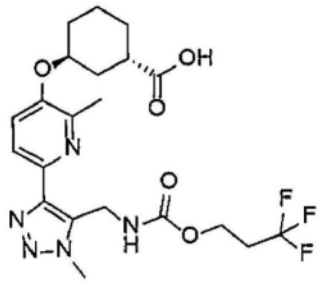
[0987]

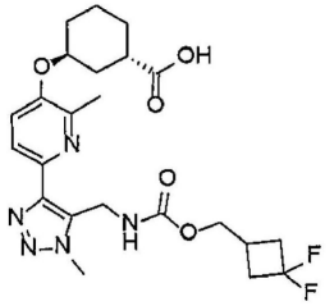
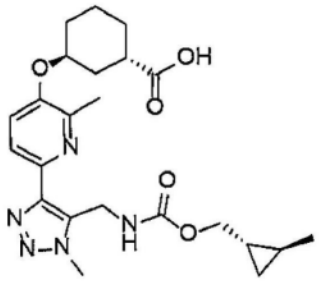
173	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((((S)-3-甲基丁-2-基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 460.1$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.40 (m, 9H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 6H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 167 nM。	实施例1
174	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 486.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.33 - 5.18 (m, 1H), 4.80 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.41 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 101 nM。	实施例1
175	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((S)-仲丁氧基-羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 446.0$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.05 (s, 3H). 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 - 1.39 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 95 nM。	实施例1

[0988]

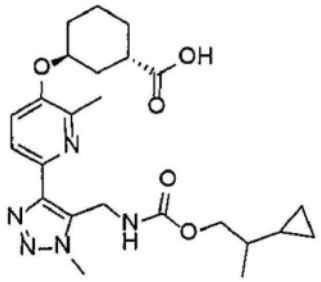
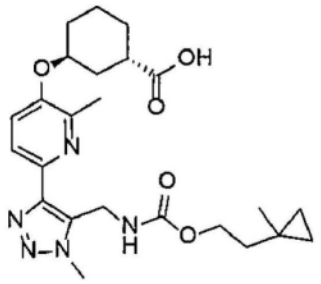
176	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((S)-1-环-丙基乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 458.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 (br s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.85 - 1.21 (m, 8H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.72 (br s, 1H), 0.28 - -0.06 (m, 4H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 106 nM。	实施例 1
177	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((环丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 444.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.71 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 - 1.43 (m, 14H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 148 nM。	实施例 1
178	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((3,3-二氟-环丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 480.1; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (br s, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.05 -2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.43 (m, 8H); hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 102 nM。	实施例 1

[0989]

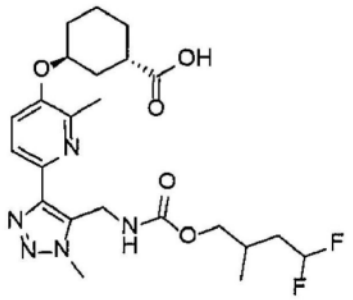
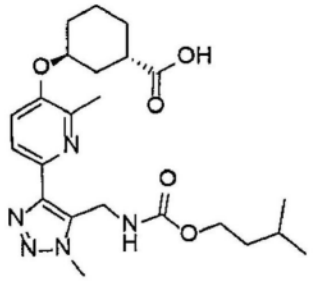
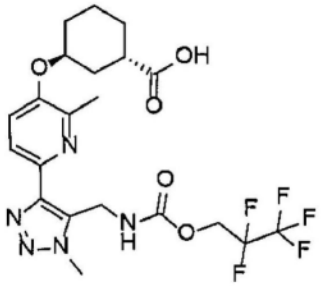
179	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((2-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 458.4；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 (br s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.81 - 1.25 (m, 8H), 0.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.58 - -0.03 (m, 4H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 46 nM。	实施例1
180	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((2,2-二氟-环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(环丙基碳处的非对映异构体)	LCMS, $[M + H]^+$ = 480.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 3H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.87 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.29 (m, 11H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 53 nM。	实施例1
181	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((3,3,3-三氟丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 486.1；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.46 (m, 8H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 96 nM。	实施例1

	182	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((3,3-二氟-环丁基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 494.3$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.07 - 1.46 (m, 8H); $hLPA_1$ IC_{50} = 85 nM。	实施例 1
[0990]	183	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((反式-2-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.3$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 (br s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.87 - 1.26 (m, 8H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.55 (s, 1H), 0.44 (s, 1H), 0.22 - 0.14 (m, 1H), 0.03 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H); $hLPA_1$ IC_{50} = 32 nM。	实施例 1

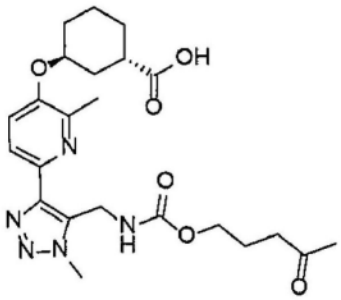
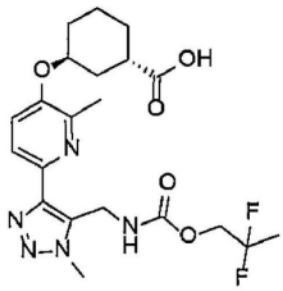
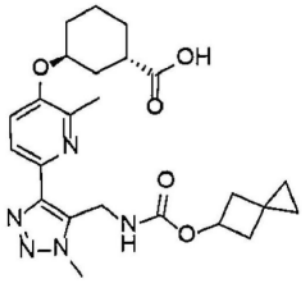
[0991]

184	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((2-环丙基丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 472.4；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 2.63 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.44 (m, 8H), 0.97 (br s, 1H), 0.89 (br s, 3H), 0.50 (br s, 1H), 0.37 - 0.25 (m, 2H), 0.08 (s, 1H), 0.01 (s, 1H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 41 nM。	实施例1
195	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((2-(1-甲基环丙基)乙氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 472.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.66 - 4.53 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 5H), 1.89 - 1.20 (m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.08 (s, 2H), -0.00 (d, J = 4.4 Hz, 2H)。(由于水抑制而未观测到羧酸α质子及吡啶上的-CH_3)； $hLPA_1$ IC_{50} = 72 nM。	实施例1

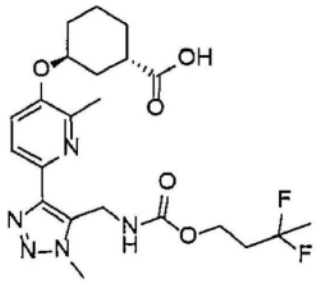
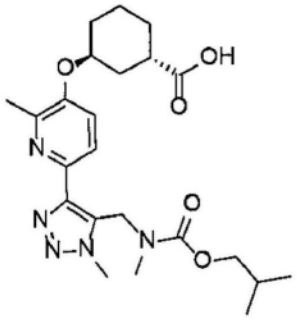
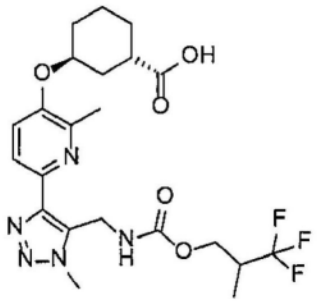
[0992]

196	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((4,4-二氟-2-甲基丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 496.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.80 (br s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 2.64 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08 - 1.44 (m, 11H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 83 nM。	实施例 1
197	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((异戊基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 460.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.74 (br s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.0 - 3.94 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.93 - 1.34 (m, 11H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。(由于水抑制而未观测到羧酸α质子)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 16 nM。	实施例 1
198	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((2,2,3,3,3-五氟丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 522.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.81 - 4.70 (m, 3H), 4.05 (s,3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.44 (m, 8H)； hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 45 nM。	实施例 1

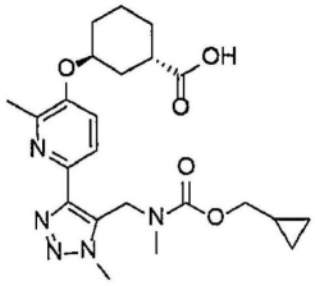
[0993]

199	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((4-氧代戊基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 473.9$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44 -2.39 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.48 (m, 10H); $hLPA_1$ IC_{50} = 312 nM。	实施例 1
200	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((2,2-二氟丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 468.2$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.25 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 - 1.45 (m, 11H); $hLPA_1$ IC_{50} = 82 nM	实施例 1
201	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((螺[2.3]己-5-基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 470.3$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.50 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 - 1.18 (m, 12H), 0.23 - 0.07 (m, 4H)。(由于水抑制而未观测到羧酸α质子); $hLPA_1$ IC_{50} = 42 nM。	实施例 1

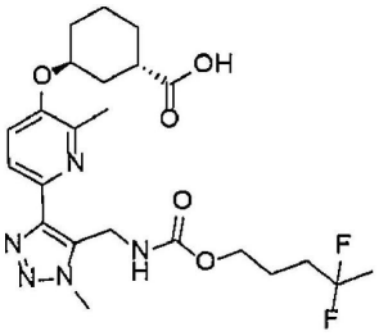
[0994]

202	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((3,3-二氟丁氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 482.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.62 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 1.46 (m, 13H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 86 nM。	实施例 1
203	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((异丁氧基-羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环-己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 460.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 - 1.47 (m, 9H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 91 nM。	实施例 2
204	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸 -CH_3处的非对映异构体的混合物	LCMS, [M+H]+ = 500.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.69 (m, 3H), 4.17 - 4.00 (m, 5H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.45 (m, 9H), 1.07 (br d, J=7.0 Hz, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 96 nM。	实施例 1

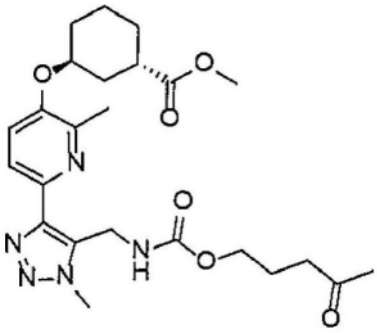
[0995]

205	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环丙基甲氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸，TFA盐	LC-MS, $[M+H]^+$ = 458.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 2.76 (br s, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.45 (m, 4H), 1.18 - 1.01 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 2H), 0.32 - 0.19 (m, 2H)。31个质子中发现30个； $hLPA_1$ IC_{50} = 333 nM。	实施例2

[0996] 实施例206：(1S,3S)-3-((6-(5-(((((4,4-二氟戊基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

[0997] 

[0998] 206A：(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((4-氧代戊基)氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[0999] 

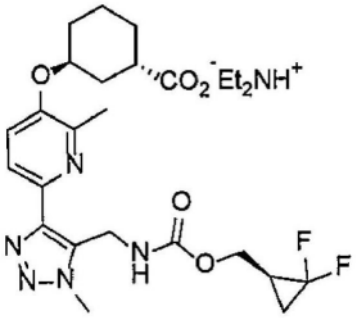
[1000] 向(1S,3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(如实施例1H合成，但其中使用(1S,3R)-3-羟基环己烷甲酸甲酯而非异丙酯；25mg，0.070mmol)及碳酸4-硝基苯酯·(4-氧代戊基)酯(22mg，0.083mmol)于THF(0.2mL)中的溶液中添加iPr_2NEt(0.036mL，0.209mmol)。将混合物在室温搅拌52小时，接着真空浓缩。色谱分离(12g SiO_2；连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时19

分钟，保持5分钟）残余物，得到呈无色油状的标题化合物（31mg，0.064mmol，91％产率）。^{1}H NMR（500MHz，$CDCl_3$）δ8.05（d，J＝8.6Hz，1H），7.27（s，1H），7.07（br s，1H），4.75（dq，J＝5.0，2.6Hz，1H），4.63（d，J＝5.4Hz，2H），4.23（s，3H），4.07（t，J＝6.3Hz，2H），3.73（s，3H），2.86（tt，J＝10.3，3.9Hz，1H），2.57（s，3H），2.50（t，J＝7.2Hz，2H），2.19-1.61（m，13H）.LCMS，$[M+H]^+$＝488.1。

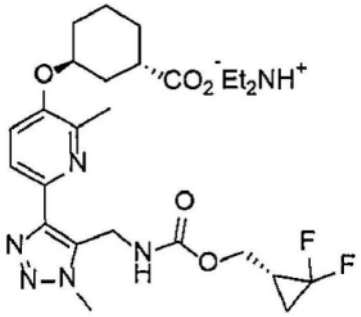
[1001] 实施例206

[1002] 在0℃，向实施例206A（25mg，0.051mmol）于DCM（0.5mL）中的溶液中添加DAST（0.027mL，0.205mmol）。在室温搅拌反应混合物2小时，接着用水（0.5mL）淬灭并真空浓缩。将残余物溶解于THF（1mL）及水（0.5mL）中且添加LiOH.H_2O（22mg，0.51mmol）。在室温搅拌反应物过夜，接着用1N HCl水溶液调节至pH约5并用EtOAc（3×2mL）萃取。将合并的有机萃取物干燥（$MgSO_4$）并真空浓缩。将粗物质通过制备型LC/MS提纯（管柱：XBridge C18，19×200mm，5μm颗粒；流动相A：5:95MeCN:具有0.1％TFA的H_2O；流动相B：95:5MeCN:具有0.1％TFA的H_2O；梯度：10-55％B历时19分钟，接着在100％B保持5分钟；流量：20mL/min）。合并含有所需产物的级分，并通过离心蒸发干燥，得到标题化合物（17.2mg，0.027mmol，53％产率；LCMS纯度＝97％）。LCMS$[M+H]^+$＝496.3；^{1}H NMR（500MHz，DMSO-d_6）δ7.96（s，1H），7.50（d，J＝8.4Hz，2H），4.77（d，J＝5.5Hz，3H），4.07（s，3H），3.99（t，J＝6.5Hz，2H），2.70-2.61（m，1H），2.42（s，3H），2.06-1.47（m，15H）。$hLPA_1IC_{50}$＝71nM。

[1003] 实施例207：（1S，3S）-3-（（6-（5-（（（（（R）-2，2-二氟环丙基）甲氧基）羰基）氨基）甲基）-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基）-2-甲基吡啶-3-基）氧基）环己烷-1-甲酸二乙基铵盐（第一洗脱异构体；任意指定环丙基手性中心的立体化学构型）

[1004] 

[1005] 实施例208：（1S，3S）-3-（（6-（5-（（（（（S）-2，2-二氟环丙基）甲氧基）羰基）氨基）甲基）-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基）-2-甲基吡啶-3-基）氧基）环己烷-1-甲酸二乙基铵盐（第二洗脱异构体；任意指定环丙基手性中心的立体化学构型）

[1006] 

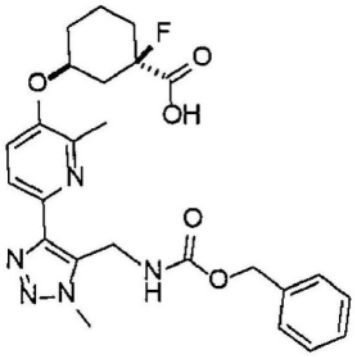
[1007] 实施例180的个别非对映异构体通过SFC分离（管柱：Chiralpak AD-H，21×250mm，5μm；流量：45mL/min；烘箱温度：40℃；BPR设置：150巴；UV波长：255nm；流动相：90％CO_2/

10%MeOH-0.1%DEA(等梯度);注射:0.5mL,约14mg/mL,于MeOH:MeCN中),得到两种非对映异构体。两种化合物的手性纯度在这些分析条件下测定为>93%ee:管柱:Chiralpak AD-H,4.6×250mm,5μm(分析);流量:2mL/min;烘箱温度:40℃;BPR设置:150巴;UV波长:254nm;流动相:10%MeOH-0.1%DEA/85%CO_2(等梯度)。

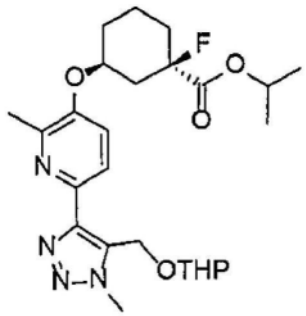
[1008] 实施例207:第一洗脱对映异构体:LCMS,$[M+H]^+$=480.2.$hLPA_1$ IC_{50}=44nM。

[1009] 实施例208:第二洗脱对映异构体:LCMS,$[M+H]^+$=480.2.$hLPA_1$ IC_{50}=57nM。

[1010] 实施例209:(±)-顺式-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-氟环己烷甲酸

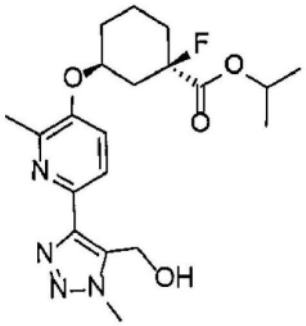
[1011] 

[1012] 209A:(±)-顺式-1-氟-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸异丙酯

[1013] 

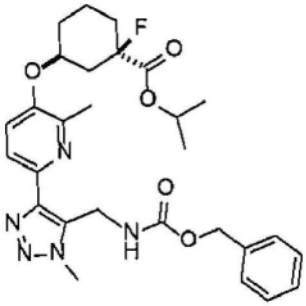
[1014] 向实施例1C(0.193g,0.634mmol))及中间体1(0.194g,0.951mmol)于甲苯(18mL)中的溶液中添加Ph_3P(0.317mL,1.268mmol)及(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(0.320g,1.268mmol)。在50℃搅拌反应物5小时,接着冷却至室温并过滤。真空浓缩滤液。色谱分离(24g SiO_2;连续梯度0%至50%EtOAc/己烷历时10分钟)粗制的油状物,得到呈透明油状的标题化合物(0.06g,0.122mmol,19.29%产率)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=8.5Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),5.31-5.17(m,2H),5.04(dt,J=12.4,6.3Hz,1H),4.72-4.66(m,1H),4.64-4.57(m,1H),4.07(s,3H),3.82(tt,J=8.5,2.5Hz,1H),3.49-3.42(m,1H),2.42(s,4H),2.08-1.39(m,13H),1.24(dd,J=6.2,2.6Hz,6H)。

[1015] 209B:(±)-顺式-1-氟-3-((6-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸异丙酯

[1016] 

[1017] 将实施例209A(0.18g,0.367mmol)及p-TsOH(0.021g,0.110mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在60℃搅拌3小时,接着冷却至室温且添加$NaHCO_3$(0.031g,0.367mmol)。在室温搅拌混合物1小时,接着添加DCM(10mL)。过滤混合物;真空浓缩滤液。色谱分离(12g SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时14分钟)粗制的油状物,得到呈透明油状的标题化合物(0.133g,0.327mmol,89%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.18(m,1H),5.03(spt,J=6.3Hz,1H),4.74(d,J=1.1Hz,2H),4.65(quin,J=5.0Hz,1H),3.99(s,3H),2.44(s,3H),2.40-2.28(m,1H),2.12-1.76(m,6H),1.52-1.41(m,1H),1.23(dd,J=6.3,2.8Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,$CDCl_3$)δ-153.01(s,1F)。

[1018] 209C:(±)-顺式-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-氟环己烷甲酸异丙酯

[1019] 

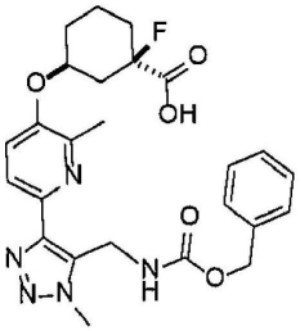
[1020] 将实施例209B(33mg,0.081mmol)、N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸苄基酯(30.6mg,0.122mmol)、n-Bu_3P(0.030mL,0.122mmol)及1,1'-(氮杂二羰基)二哌啶(31mg,0.122mmol)于甲苯(2mL)中的溶液在50℃搅拌3小时,接着冷却至室温。添加TFA(1mL),并在室温搅拌反应物1小时,接着真空浓缩。将粗制的油状物通过制备型HPLC提纯(Sunfire C18 30×100mm管柱;在220nm处检测;流量=40mL/min;连续梯度20%B至100%B历时10分钟+在100%B下2分钟保持时间,其中A=90:10:0.1H_2O:MeCN:TFA及B=90:10:0.1MeCN:H_2O:TFA),得到呈透明油状的标题化合物(40mg,0.074mmol,91%产率)。$[M+H]^+$=540.3。

[1021] 实施例209

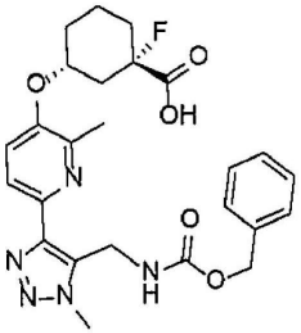
[1022] 将实施例209C(40mg,0.074mmol)及2.0M LiOH水溶液(1.86mL,3.71mmol)于THF(3mL)中的混合物在室温搅拌3小时。将产物通过制备型HPLC提纯(Sunfire C18 30×100mm管柱;在220nm处检测;流量=40mL/min;连续梯度20%B至100%B历时10分钟+在100%B下2分钟保持时间,其中A=90:10:0.1H_2O:MeCN:TFA及B=90:10:0.1MeCN:H_2O:TFA),得到呈透明油状的标题化合物(37.1mg,0.058mmol,79%产率)。$[M+H]^+$=498.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.76(d,J=8.8Hz,1H),7.39-7.28(m,5H),5.10(s,2H),4.93(br.s.,1H),4.59(s,2H),4.16(s,3H),2.68(s,3H),2.45-2.29(m,1H),2.25-1.87(m,

7H),1.68(br.s.,1H);^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-154.52(s,1F)。$hLPA_1$ IC_{50}=12nM。

[1023] 实施例210:(1R,3S)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-氟环己烷-1-甲酸

[1024] 

[1025] 实施例211:(1S,3R)-3-((6-(5-((((苄基氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1-氟环己烷-1-甲酸

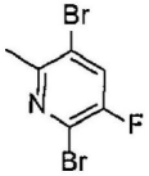
[1026] 

[1027] 实施例210及211的绝对立体化学构型未确定-所示结构的立体化学构型任意绘制。实施例209的两种单独的对映异构体(32mg,0.064mmol)通过手性SFC分离来获得:仪器:Berger MGII-SFC,管柱:Chiralpak IC,21×250mm,5μm,流动相:20%MeOH/80%CO_2,流动条件:45mL/min,150巴,40℃;检测器波长:254nm,注射:0.5mL于MeOH:MeCN(1:1)中的8mg/mL溶液。

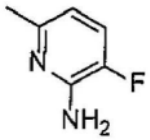
[1028] 实施例210-第一洗脱对映异构体(8.4mg,0.017mmol,25.7%产率);$[M+H]^+$=498.1;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(br.s.,1H),7.32(br.s.,6H),5.08(br.s.,2H),4.92-4.50(m,3H),4.21(br.s.,2H),2.52(br.s.,4H),2.32-1.27(m,8H);^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-149.29(s,1F);$hLPA_1$ IC_{50}=5nM。

[1029] 实施例211-第二洗脱对映异构体(11mg,0.022mmol,33.7%产率);$[M+H]^+$=498.1;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(br.s.,1H),7.32(br.s.,6H),5.08(br.s.,2H),4.92-4.50(m,3H),4.21(br.s.,2H),2.52(br.s.,4H),2.32-1.27(m,8H);^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-150.17(s,1F);$hLPA_1$ IC_{50}=192nM。

[1030] 中间体40:2,5-二溴-3-氟-6-甲基吡啶

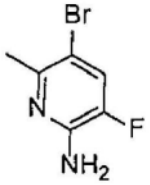
[1031] 

[1032] 中间体40A:3-氟-6-甲基吡啶-2-胺

[1033] 

[1034] 向2-溴-3-氟-6-甲基吡啶(5.0g,26.3mmol)于乙二醇(50mL)及28%NH_4OH水溶液(63mL;450mmol)中的溶液中添加Cu_2O(0.19g,1.32mmol)、K_2CO_3(0.73g,5.26mmol)及N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.29mL,2.63mmol)。将反应混合物用N_2冲洗,接着在密封管中、在80℃加热过夜,随后将其冷却至室温并用CH_2Cl_2萃取(3次)。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(SiO_2;连续梯度0-100%EtOAc/己烷)残余物,得到标题化合物(2.81g,85%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.11(dd,J=10.6,8.1Hz,1H),6.47(dd,J=8.0,3.0Hz,1H),4.55(br s,2H),2.38(s,3H)。

[1035] 中间体40B:5-溴-3-氟-6-甲基吡啶-2-胺

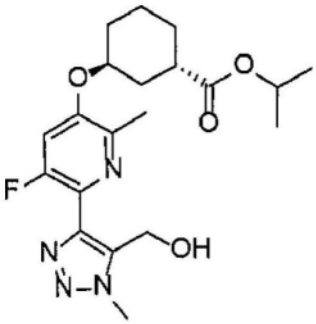
[1036] 

[1037] 向中间体34A(3.91g,31.0mmol)于CH_3CN(100mL)中的0℃溶液中逐份添加NBS(5.52g,31.0mmol),同时维持反应温度≤5℃。在室温搅拌反应混合物30分钟,接着真空浓缩。色谱分离(SiO_2;等度30%EtOAc/己烷)残余物,得到标题化合物(6.14g,97%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J=9.6Hz,1H),4.59(br s,2H),2.48(d,J=1.1Hz,3H)。

[1038] 中间体40

[1039] 向48%HBr水溶液(23.7mL,210mmol,48%)的0℃溶液中缓慢逐份添加中间体34B(6.14g,29.9mmol)。逐滴添加Br_2(3.09mL,59.9mmol),同时维持反应温度≤5℃。在0℃搅拌反应混合物30分钟,随后逐滴添加$NaNO_2$(5.17g,74.9mmol)于水(10mL)中的溶液,同时维持反应温度≤5℃。在0℃搅拌反应混合物30分钟,接着倾入冰水中,用50%NaOH水溶液碱化并用EtOAc萃取(2次)。将合并的有机萃取物用10%$Na_2S_2O_3$水溶液、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。色谱分离(SiO_2;连续梯度0-25%EtOAc/己烷)残余物,得到标题化合物(3.90g,48%产率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,J=6.6Hz,1H),2.64(d,J=1.4Hz,3H)。

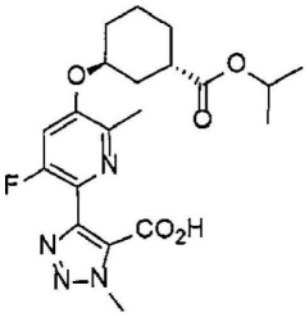
[1040] 中间体41:(1S,3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸异丙酯

[1041] 

[1042] 使用制备实施例1E所用的相同合成程序制备中间体41,但其中使用中间体40代替用于合成实施例1A的2,5-二溴-6-甲基-吡啶。LCMS,$[M+H]^+$=407。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ

7.16(d,J＝11.9Hz,1H),5.05(quin,J＝12.5Hz,1H),4.76(s,2H),4.66(m,1H),4.13(s,3H),2.77(m,1H),2.50(d,J＝1.1Hz,3H),2.07-2.02(m,2H),1.97-1.86(m,2H),1.81-1.62(m,4H),1.27(dd,J＝6.2,3.7Hz,6H)。

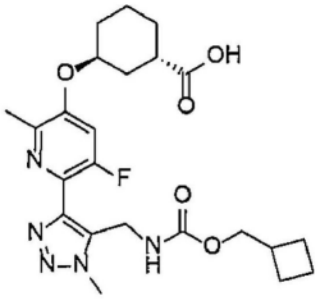
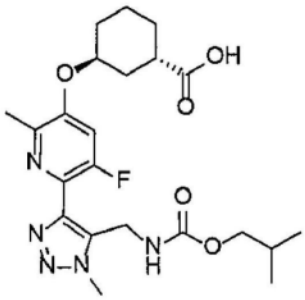
[1043] 中间体42:4-(3-氟-5-(((1S,3S)-3-(异丙氧基羰基)环己基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

[1044] 

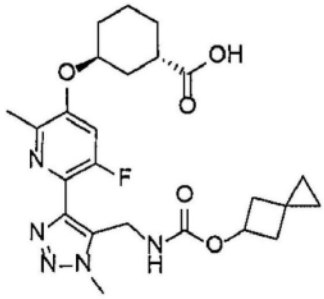
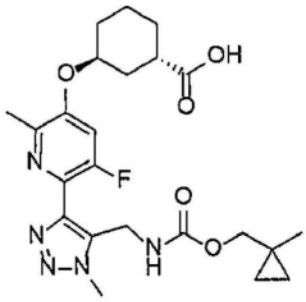
[1045] 使用制备实施例64B所用的相同合成程序来制备中间体42。在合成程序中,使用中间体40代替2,5-二溴-6-甲基-吡啶。

[1046] 下表中的实施例使用针对实施例1及64的制备所述的通用程序且使用中间体41及42;或实施例137来合成。

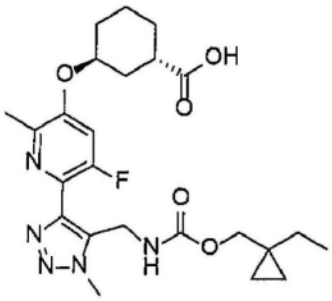
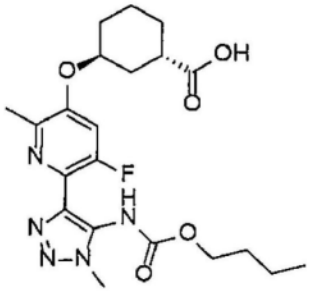
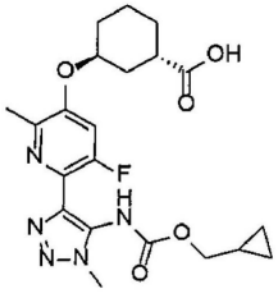
[1047]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据	方法
212	 (1S,3S)-3-((6-(5-((((环丁基甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 476; ^{1}H NMR (500 MHz, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.58 (br d, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.00 - 1.75 (m, 8H), 1.71 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 2H); $hLPA_1$ IC50 = 112 nM。	实施例1，使用中间体35
213	 (1S,3S)-3-((5-氟-6-(5-(((异丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 464; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.56 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 0.81 (br d, *J*=5.2 Hz, 6H); $hLPA_1$ IC50 = 382 nM。	实施例1，使用中间体35

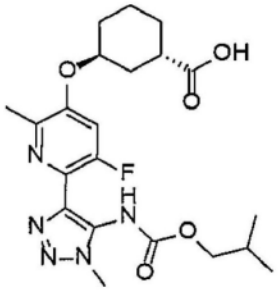
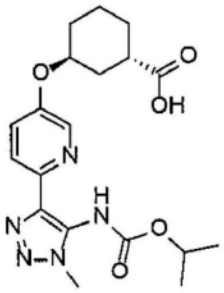
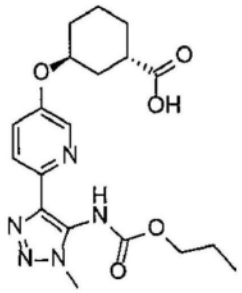
[1048]

214	 (1S,3S)-3-((5-氟-2-甲基-6-(1-甲基-5-((((螺[2.3]己-5-基氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 488； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 0.46 - 0.31 (m, 4H)； hLPA1 IC50 = 129 nM。	实施例1，使用中间体35
215	 (1S,3S)-3-((5-氟-2-甲基-6-(1-甲基-5-(((((1-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 476； ^{1}H NMR (500 MHz, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 5H), 0.99 (br s, 3H), 0.37 (br s, 2H), 0.25 (br s, 2H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 112 nM。	实施例1，使用中间体35

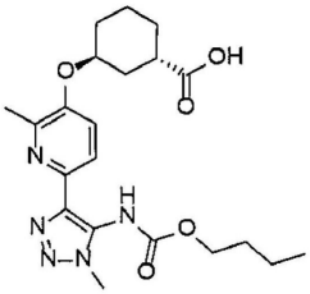
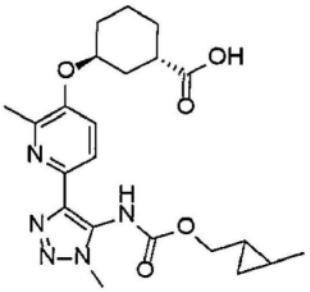
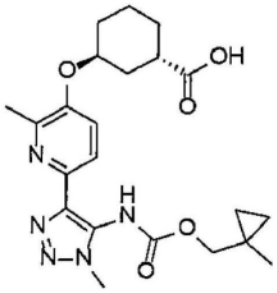
[1049]

216	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((((1-乙基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M+H]^+$ = 490； ^{1}H NMR (500 MHz, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (br s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 4H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 3H), 0.35 (br s, 2H), 0.26 (br s, 2H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 46 nM。	实施例1，使用中间体35
217	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(丁氧基羰基)氨基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基}-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氧基]环己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 450； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.50 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 - 3.30 (br m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.47 (m, 5H), 1.40 - 1.18 (br m, 2H), 0.84 (br s, 3H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 72 nM。	实施例64及流程7，使用中间体36
218	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[(环丙基甲氧基)羰基]氨基}-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-基]氧基}环己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 448.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.49 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.17 - 0.94 (m, 1H), 0.47 (br s, 2H), 0.22 (br s, 2H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 300 nM。	实施例64及流程7，使用中间体36

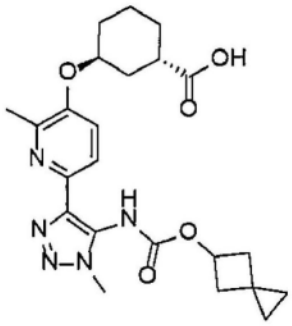
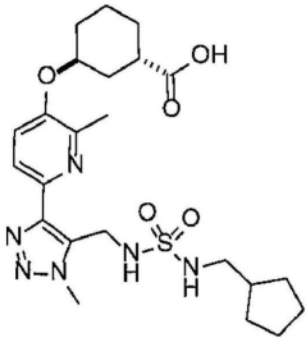
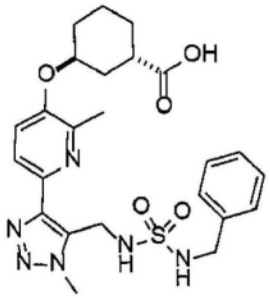
[1050]

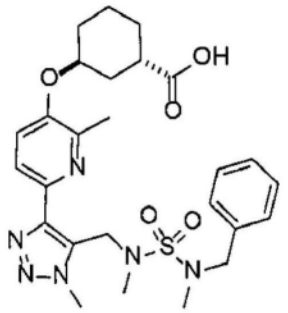
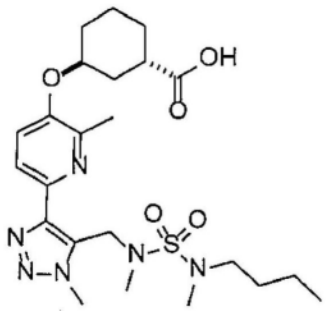
219	 (1S,3S)-3-((5-氟-6-(5-((异丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 450； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.50 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 4H), 0.86 (m, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 152 nM。	实施例64及流程7，使用中间体36
220	 (1S,3S)-3-((6-(5-((异丙氧基-羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 404.3； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.61 (br s, 1H), 1.70-1.97 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.17 (br s, 6H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 389 nM。	实施例64及流程7
221	 (1S,3S)-3-((6-(1-甲基-5-((丙氧基羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 404.1； ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1H), 5.56 - 5.44 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.12 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 0.97 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 42 nM。	实施例64及流程7

[1051]

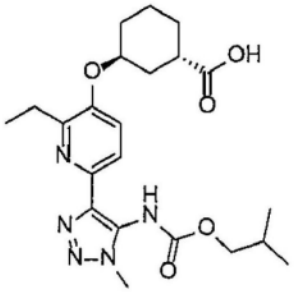
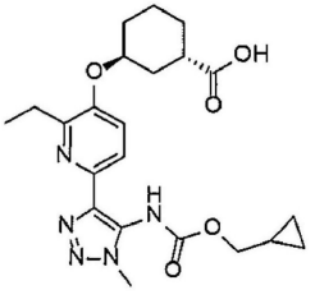
222	 (1S,3S)-3-((6-(5-((丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M - H]^+$ = 432.2； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 4.87 - 4.68 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.11 (m, 7H), 0.95 - 0.66 (m, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 21 nM。	实施例64及流程7
223	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((2-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(环丙基非对映异构体的混合物)	LCMS, $[M - H]^+$ = 444.0； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 - 7.44 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 4.73 - 4.42 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 6H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.91 - 1.48 (m, 4H), 1.44 - 1.12 (m, 4H), 0.93 - 0.24 (m, 5H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 52 nM。	实施例64及流程7
224	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((((1-甲基环丙基)甲氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M - H]^+$ = 444.0； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 3H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.44 (m, 4H), 1.21 - 0.86 (m, 5H), 0.61 - 0.01 (m, 4H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 60 nM	实施例64及流程7

[1052]

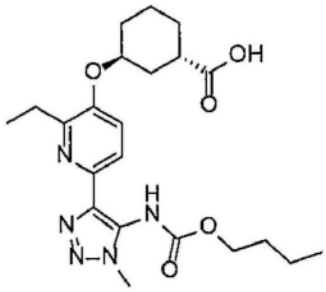
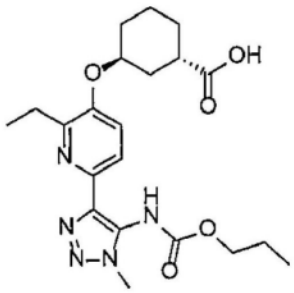
225	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((螺[2.3]己-5-基氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M - H]^+$ = 456.0；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.41 - 2.12 (m, 5H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.38 (m, 4H), 0.56 - 0.19 (m, 4H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 181 nM。	实施例64及流程7
226	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(环戊基甲基)氨磺酰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ =507.2；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.08 - 2.85 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.25 - 1.35 (m, 16H), 1.26 - 1.07 (m, 2H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1105 nM。	实施例137
227	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-苄基-氨磺酰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 515.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 4.82 (br s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.19 - 1.61 (m, 8H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 1802 nM。	实施例137

	228	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-苄基-N-甲基-氨磺酰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 543.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.64 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (br d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.45 (m, 4H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 218 nM。	实施例137
[1053]	229	 (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-丁基-N-甲基-氨磺酰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 509.2；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.13 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 6H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 0.88 (t, *J*=7.3 Hz, 3H) hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 110 nM	实施例137

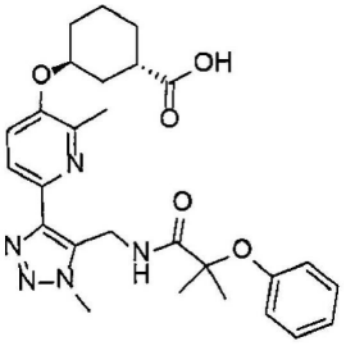
[1054]

230	 (1S,3S)-3-{[2-乙基-6-(1-甲基-5-{[(2-甲基丙氧基)羰基]氨基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基]氧基}环己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 446.3；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.61 (br t, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.66 - 1.45 (m, 5H), 1.22 (br t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.81 (br s, 6H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 17 nM。	实施例64
231	 (1S,3S)-3-{[6-(5-{[(环丙基-甲氧基)羰基]氨基}-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基]氧基}环己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 444.4；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 4H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 1.96 (br d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.79 (br s, 4H), 1.66 - 1.46 (m, 5H), 1.23 (br t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.48 (br s, 2H), 0.23 (br s, 1H)；hLPA$_1$ IC$_{50}$ = 28 nM。	实施例64

[1055]

232	 (1S,3S)-3-[(6-{5-[(丁氧基羰基)氨基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-乙基吡啶-3-基)氧基]环己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 446.3； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 3H), 2.78 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.60 (br t, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.01 (br d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.85 (br d, *J*=11.9 Hz, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 7H), 1.23 (t, *J*=7.5 Hz, 5H), 0.85 (br s, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 12 nM。	实施例64
233	 (1S,3S)-3-[(2-乙基-6-{1-甲基-5-[(丙氧基羰基)氨基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}吡啶-3-基)氧基]环-己烷-1-甲酸	LCMS, $(M+H)^+$ = 432.1； ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 2.78 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.87 (br s, 2H), 1.74 (br d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 6H), 1.23 (t, *J*=7.5 Hz, 4H), 0.83 (br s, 3H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 1044 nM。	实施例64

[1056] 实施例234：(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-((2-甲基-2-苯氧基丙酰氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

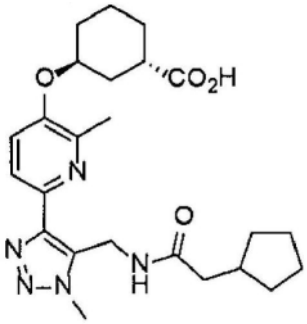
[1057] 

[1058] 向2-甲基-2-苯氧基丙酸(4.2mg,0.023mmol)于DCM(0.3mL)中的溶液中添加1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(3μL,0.023mmol)。在室温搅拌混合物10分钟,接着真空浓缩。向残余物中添加THF(0.3mL)、实施例1H(6mg,0.015mmol)及iPr_2NEt(5μL,0.03mmol)。在室

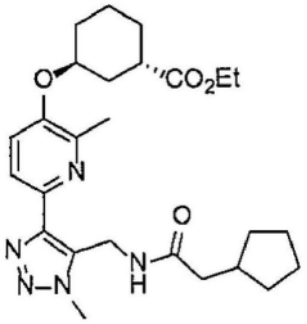
温搅拌反应物1小时，随后添加MeOH(0.2mL)、THF/水(各0.5mL)及LiOH.H_2O(4mg，0.1mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜；用1N HCl水溶液将pH调节至约5。用EtOAc(3×2mL)萃取混合物。将合并的有机级分干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将粗产物通过制备型LC/MS提纯(管柱：XBridge C18，19×200mm，5μm颗粒；流动相A：5:95MeCN:含有0.1％TFA的H_2O；流动相B：95:5MeCN:含有0.1％TFA的H_2O；梯度：21-61％B历时20分钟，接着在100％B保持4分钟；流量：20mL/min。将含有所需产物的级分合并且通过离心蒸发干燥。

[1059] 使用制备型LC/MS进一步提纯物质(管柱：XBridge C18，19×200mm，5μm颗粒；流动相A：5:95MeCN:具有10mM NH_4OAc水溶液的H_2O；流动相B：95:5MeCN:具有10mM NH_4OAc的H_2O；梯度：16-56％B历时25分钟，接着在100％B保持5分钟；流量：20mL/min)。合并含有所需产物的级分，并通过离心蒸发干燥，得到标题化合物(3.9mg；47％产率；根据LCMS的纯度＝95％)。LCMS，$[M+H]^+$＝508.2；^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ8.64(s，1H)，7.78(d，J＝8.5Hz，1H)，7.43(d，J＝8.6Hz，1H)，7.02(t，J＝7.8Hz，2H)，6.86(t，J＝7.3Hz，1H)，6.60(d，J＝8.0Hz，2H)，4.73-4.66(m，3H)，4.10(s，3H)，2.49-2.43(m，1H)，2.31(s，3H)，1.91-1.46(m，8H)，1.36(s，3H)，1.35(s，3H)。$hLPA_1$ IC_{50}＝392nM。

[1060] 实施例235：(1S，3S)-3-((6-(5-((2-环戊基乙酰氨基)甲基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸

[1061] 

[1062] 235A：(1S，3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸乙酯

[1063] 

[1064] 在N_2下，向(1S，3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1，2，3-三唑-4-基)-2-甲基-吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸乙酯(20mg，0.054mmol；制备方式与中间体1H相同)及Et_3N(7.5μL，0.054mmol)于DCM(3mL)中的室温溶液中添加2-环戊基乙酰氯(9.4mg，0.064mmol)。在室温搅拌反应物2小时，接着真空浓缩。粗制的标题化合物不经进一步提纯即用于下一反应中。

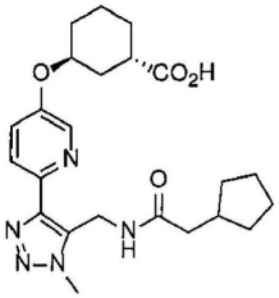
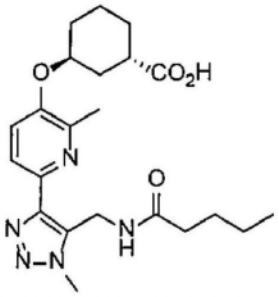
[1065] 实施例235

[1066] 向235A(20mg，0.041mmol)于THF/MeOH(各1.5mL)中的溶液中添加水(1.5mL)中的

LiOH.H_2O(3mg,0.124mmol)。在室温搅拌反应物14小时,接着用水(20mL)稀释,用Et_2O(10mL)洗涤并用1.5N HCl水溶液(1.5mL)中和。将混合物与5%$CHCl_3$(20mL)中的MeOH一起搅拌2分钟。有机相用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC提纯(管柱:Ascentis Express C18(50×2.1mm),2.7μm;流动相A:5:95MeCN:具有10mM NH4OAc水溶液的水;流动相B:95:5MeCN:具有10mM NH4OAc水溶液的水;温度:50℃;梯度:0-100%B历时3分钟;流量:1.1mL/min),得到呈透明油状的标题化合物(8.7mg,0.019mmol,46.2%产率)。$[M+H]^+$=456.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.84(d,J=8.40Hz,1H),7.47(d,J=8.80Hz,1H),4.89(s,2H),4.74-4.78(m,1H),4.16(s,3H),2.71-2.79(m,1H),2.56(s,3H),2.10-2.21(m,3H),1.91-1.97(m,3H),1.49-1.78(m,11H),1.07-1.12(m,2H);hLPA$_1$ IC_{50}=105nM。

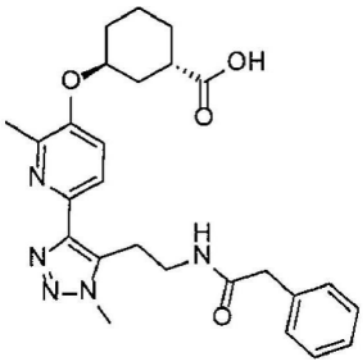
[1067] 下表中的实施例根据针对实施例235的合成所述的程序合成。

[1068]

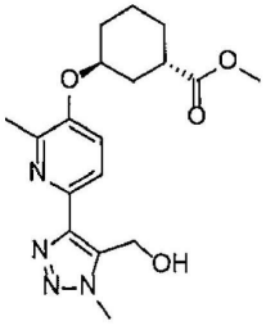
实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据
236	 (1S,3S)-3-((6-(5-((2-环戊基乙酰氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 442.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 4.74-4.79 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 3H), 1.49-1.84 (m, 11H), 1.03-1.10 (m, 2H); hLPA$_1$ IC_{50} = 569 nM。
237	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(戊酰氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷甲酸	LCMS, $[M + H]^+$ = 430.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.84 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 4H), 1.55 (p, 2H), 1.25-1.28 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.20 Hz, 3H); hLPA$_1$ IC_{50} = 783 nM。

[1069]

[1070] 实施例238:(1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(2-(2-苯基乙酰氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸

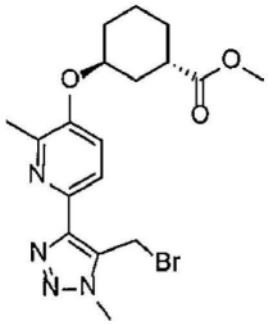
[1071] 

[1072] 238A：(1S,3S)-3-((6-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[1073] 

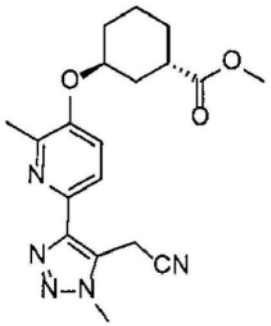
[1074] 标题化合物使用与中间体1E的制备相同的程序合成，但其中使用(1S,3R)-3-羟基环己烷甲酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,J＝8.7Hz,1H),7.29(d,J＝8.6Hz,1H),4.81(s,2H),4.72(dp,J＝5.1,2.7Hz,1H),4.07(s,3H),3.69(s,3H),2.82(tt,J＝10.2,3.9Hz,1H),2.53(s,3H),2.19-1.54(m,8H)。LC-MS,[M+H]+＝361.2。

[1075] 238B：(1S,3S)-3-((6-(5-(溴甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[1076] 

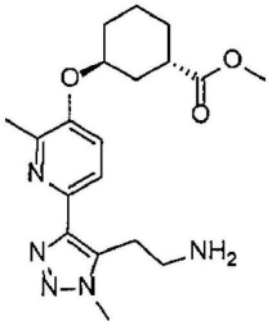
[1077] 向238A(1.0g,2.77mmol)于DCM(25mL)中的0℃溶液中添加PBr_3(0.26mL,2.8mmol)。在0℃搅拌反应混合物1小时，接着通过缓慢添加饱和$NaHCO_3$水溶液来中和；用EtOAc(3×25mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物用水及盐水洗涤(各15mL)，干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。色谱分离(SiO_2;连续梯度0％至100％EtOAc/己烷历时20分钟)粗产物，得到呈白色泡沫状的标题化合物(1.10g,2.6mmol,92％产率)，MS(ESI)m/z:425.1$(M+2+H)^+$。

[1078] 238C：(1S,3S)-3-((6-(5-(氰基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[1079] 

[1080] 向238B(1.10g,2.60mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中逐份添加DMSO(10mL)中的NaCN(0.127g,2.60mmol)。在0℃搅拌反应混合物30分钟,接着分配于EtOAc与水之间。用EtOAc(3×20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物真空浓缩。色谱分离(SiO_2;连续梯度0%至100%EtOAc/己烷历时20分钟)粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(0.864g,2.34mmol,90%产率)。MS(+)MS=370.2 ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28-7.77(m,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),4.79-4.55(m,3H),4.20(s,3H),3.72(s,3H),3.06-2.72(m,1H),2.53(s,3H),2.25-2.08(m,1H),2.03-1.59(m,7H)。

[1081] 238D:(1S,3S)-3-((6-(5-(2-氨基乙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸甲酯

[1082] 

[1083] 向238C(155mg,0.42mmol)于MeOH(5mL)中的0℃溶液中添加$NiCl_2.6H_2O$(10mg,0.042mmol)及$NaBH_4$(32mg,0.84mmol)。在0℃搅拌反应混合物1小时;添加水并用EtOAc(3×10mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将粗产物通过制备型LC/MS提纯:管柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5μm颗粒;流动相A:5:95MeCN:含有0.1%TFA的H_2O;流动相B:95:5MeCN:含有0.1%TFA的H_2O;梯度:50-90%B历时20分钟,接着在100%B保持5分钟;流量:20mL/min。合并含有所需产物的级分,并通过离心蒸发真空浓缩,得到标题化合物(130mg;0.35mmol,83%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(br s,1H),8.63(br s,1H),7.83-7.70(m,1H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),4.79(br s,1H),4.08(s,3H),3.72(s,3H),3.37(br d,J=5.1Hz,4H),2.84(br d,J=4.6Hz,1H),2.56(s,3H),2.16-2.02(m,2H),2.00-1.84(m,2H),1.82-1.56(m,4H)。

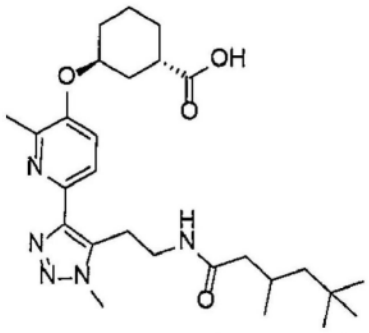
[1084] 实施例238

[1085] 向238D(8mg,0.021mmol)于THF/$NaHCO_3$饱和水溶液(各1mL)中的溶液中添加2-苯基乙酰氯(3.3mg,0.021mmol)。在室温搅拌反应混合物1小时,接着添加EtOAc(2mL)。用EtOAc(2×1mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩,得到粗制的2-苯基乙酰胺酯(LCMS$[M+H]^+$=492.3),其不经进一步提纯即用于下一步骤中。将粗产物

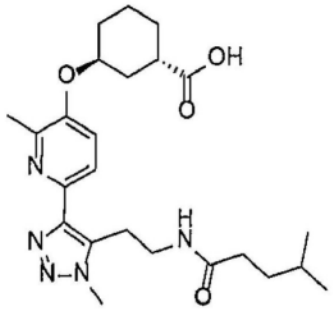
溶解于THF(1mL)中，并添加2M LiOH水溶液(60μL，0.12mmol)。在室温搅拌反应混合物18小时，接着真空浓缩。将残余物溶解于H_2O(1mL)中；用1N HCl水溶液将pH调节至约3，并用EtOAc(2×1mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(1mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将粗产物通过制备型LC/MS提纯：管柱：Waters XBridge C18，19×200mm，5μm颗粒；保护管柱：Waters XBridge C18，19×10mm，5μm颗粒；流动相A：5:95MeCN:含有0.1%TFA的H_2O；流动相B：95:5MeCN:含有0.1%TFA的H_2O；梯度：50-90%B历时20分钟，接着在100%B保持5分钟；流量：20mL/min。合并含有所需产物的级分，并通过离心蒸发真空浓缩，得到呈无色油状的标题化合物(6.9mg，0.012mmol，54.1%产率)。LCMS，$[M+H]^+$=478.1；^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ:8.10(br s,1H)，7.82(d,J=8.5Hz,1H)，7.46(br d,J=8.6Hz,1H)，7.22-7.29(m,2H)，7.13-7.22(m,3H)，4.74(br s,1H)，3.89(s,3H)，3.21-3.65(m,2H)，2.60(br s,1H)，2.55(s,3H)，2.44(s,3H)，1.97(br d,J=13.5Hz,1H)，1.75-1.92(m,4H)，1.60-1.71(m,2H)，1.49-1.60(m,2H)；$hLPA_1$ IC_{50}=138nM。

[1086] 下表中的实施例根据针对实施例238的制备所述的程序合成。

[1087]

实施例编号	结构及名称	分析及生物学数据
239	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(2-(3,5,5-三甲基己酰氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸(非对映异构体混合物)	LCMS $[M + H]^+$ = 500.1； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.91 (br s, 1H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25-3.59 (m, 2H), 2.61-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.47 (s, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 5H), 1.47-1.71 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 1H), 0.98 (dd, J=14.0, 6.4 Hz, 1H), 0.84 (s, 8H), 0.81 (br d, J=6.4 Hz, 2H)； $hLPA_1$ IC_{50} = 1021 nM。

[1088]

240	 (1S,3S)-3-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(2-(4-甲基戊酰氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)环己烷-1-甲酸	LCMS, $[M + H]^+ = 458.1$； ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.02 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.65-4.92 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.87 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.23-1.30 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 1H), 0.78 (d, J=6.7 Hz, 6H)；$hLPA_1$ IC_{50} = 1012 nM。

[1089] 本发明的其它特征在示例性实施方案的以上描述过程中应变得明显，这些示例性实施方案为了说明本发明而提供且不意在对其进行限制。本发明可以不背离其精神或基本特征的其它特定形式来实施。本发明包含本文所提及的优选方面的所有组合。应了解的是，本发明的任何及所有实施方案可联合任何其它实施方案以描述另外的实施方案。还应了解的是，实施方案中的各种单独的要素为其自身的独立实施方案。此外，实施方案的任何要素意在与任何实施方案的任何及所有其它要素组合以描述另一实施方案。