

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年9月30日(30.09.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/193756 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 29/00 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01) A61K 31/695 (2006.01)

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2020-054552 2020年3月25日(25.03.2020) JP
特願 2020-217098 2020年12月25日(25.12.2020) JP

(71) 出願人: カルナバイオサイエンス株式会社(CARNA BIOSCIENCES, INC.) [JP/JP];
〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町
1丁目5番5号 Hyogo (JP).

(72) 発明者: 清位 孝夫(KIYOI, Takao); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). 松本 紘和(MATSUMOTO, Hirokazu); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). ▲高▼松 詩穂理(TAKAMATSU, Shiori); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2021/012359

(22) 国際出願日:

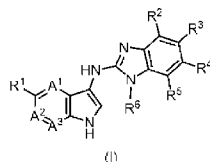
2021年3月24日(24.03.2021)

(25) 国際出願の言語:

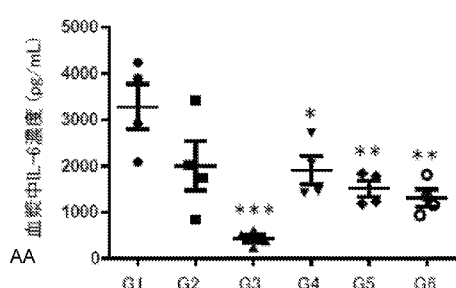
日本語

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ベンズイミダゾール誘導体



[図1]



BB G1: 溶媒
CC G2: 実施例3の化合物(60 mg/kg)
DD G3: 実施例56の化合物(10 mg/kg)
EE G4: 実施例57の化合物(10 mg/kg)
FF G5: 実施例58の化合物(10 mg/kg)
GG G6: 実施例58の化合物(30 mg/kg)

AA Plasma IL-6 level (pg/mL)
BB G1: solvent
CC G2: compound of Example 3 (60 mg/kg)
DD G3: compound of Example 56 (10 mg/kg)
EE G4: compound of Example 57 (10 mg/kg)
FF G5: compound of Example 58 (10 mg/kg)
GG G6: compound of Example 58 (30 mg/kg)

(57) Abstract: A benzimidazole derivative represented by formula (I) (wherein A¹ to A³ and R¹ to R⁶ are as described in the description) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which inhibits activation of STING pathway and, therefore, which is useful as a prophylactic or therapeutic medicine for inflammatory diseases, autoimmune diseases, cancer, etc.

(57) 要約: 下式 (I) (式中、A¹~A³およびR¹~R⁶は明細書参照) で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩は、STING経路の活性化阻害作用を有するので、炎症性疾患、自己免疫疾患あるいは癌等に対する予防または治療用医薬品として有用である。

南町 1 丁目 5 番 5 号 カルナバイオサイエ
ンス株式会社内 Hyogo (JP). 澤 匡明(SAWA,
Masaaki); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港
島南町 1 丁目 5 番 5 号 カルナバイオサイ
エンス株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 山 尾 憲 人, 外 (YAMAO, Norihito et
al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町
8 番 1 号 梅田阪急ビルオフィスタワー
青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：新規ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、特にSTING経路の活性化阻害作用を有する新規ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] STING (STimulator of INterferon Genes) は、様々なRNAウイルスおよびDNAウイルスの感染などに対して自然免疫応答を誘導する分子として生体防御機構において重要な役割を果たしている。STINGは環状GMP-AMP合成酵素(cGAS)によって生成された環状ジヌクレオチドである環状GMP-AMP(cGAMP)等のリガンドと結合してTANK-binding kinase 1(TBK1)を活性化し、転写因子IRF3を介してI型IFN産生を誘導する(非特許文献1)。

[0003] 近年、腫瘍由来の自己DNAやミトコンドリアDNAなどによってもSTINGが活性化され、炎症促進性応答を誘導することが報告されており、癌や自己免疫疾患に対する創薬ターゲットとして注目が高まっている(非特許文献2)。

ヒトSTINGはTmem173という遺伝子にコードされているが、このTmem173の変異による遺伝子疾患として、乳児発症性STING関連血管炎(SAVI: STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy)と呼ばれる自己炎症性疾患が報告されている。SAVI患者は変異によりSTINGが恒常的に活性化しており、過剰な炎症によって抗体産生異常と皮膚や肺の組織障害が引き起こされる(非特許文献3)。また、自己炎症性の遺伝疾患である家族性凍傷状狼瘡や家族性ループス様症候群の患者でも、STINGに活性化型変異が生じていることも報告されている(非特許文献4)。

[0004] また、細胞内においてDNAの分解不全が原因で自己DNAが蓄積すると、STING経路の恒常的な活性化が生じ、自己免疫疾患が引き起こされることが知られている。エカルディ・グティエール症候群（AGS: Aicardi-Goutieres syndrome）もそのひとつと考えられており、この疾患モデルマウスでSTINGを欠損させると症状が抑制されることが報告されている（非特許文献5）。

全身性エリテマトーデス（SLE, systemic lupus erythematosus）では、抗核抗体という自己抗体、特に抗DNA抗体が過剰に産生されており、これが原因となって過剰な免疫応答が引き起こされていると考えられているが、近年になって、STING経路の活性化がSLEの病態に重要なインターフェロン産生を誘導していることが明らかになった。すなわち、患者末梢血に含まれるcGAMPが病態スコアと相関しており、また患者血清中のcGAMPによるインターフェロン誘導が、STINGを欠損した細胞では抑制されることが報告されている（非特許文献6、7）。

[0005] STINGは生体内の様々な免疫応答に関与していることから、多くの疾患にSTINGが関与していることも報告されている。例えば、病原体感染によって引き起こされる全身性炎症により臓器障害が起こる敗血症の研究において、敗血症モデルマウスでSTINGを欠損させると症状が軽減することが報告されている。（非特許文献8、9）また、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）や肝繊維症、急性膵炎や多発性関節炎などの炎症性疾患においても、モデルマウスを用いた検討によりSTINGの関与が明らかにされている。（非特許文献10、11、12、13）さらに、神経変性疾患であるパーキンソン病の患者では、ミトコンドリア恒常性の破綻により炎症性サイトカインが増加していることが明らかになっているが、モデルマウスでSTINGを欠損させると、これらの異常が改善されることが報告されている（非特許文献14、15）。

したがって、STING経路の活性化阻害剤は、STING経路が関与し

ている様々な炎症性、免疫疾患の治療に有用である。

先行技術文献

非特許文献

- [0006] 非特許文献1: Paludan, S. R. and Bowie, A. G., *Immunity*, 2013, 38 (5), 870-880
非特許文献2: Motwani M., et al., *Nat. Rev. Genet.*, 2019, 20 (11), 657-674
非特許文献3: Liu, Y. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371 (6), 507-518
非特許文献4: Jeremiah, N., et al., *J. Clin. Invest.*, 2014, 124 (12), 5516-5520
非特許文献5: Mackenzie, K. J., et al., *ENBO J.*, 2016, 35 (8), 831-844
非特許文献6: An, J., et al., *Arthritis Rheumatol.*, 2017, 69 (4), 800-807
非特許文献7: Kato, Y., et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, 77 (10), 1507-1515
[0007] 非特許文献8: Zeng, L., et al., *Sci. Transl. Med.*, 2017, 9 (412)
非特許文献9: Hu, Q., et al., *EBioMedicine*, 2019, 41, 497-508
非特許文献10: Yu, Y., et al., *J. Clin. Invest.*, 2019, 129 (2), 546-555
非特許文献11: Iracheta-Velive, A., et al., *J. Biol. Chem.*, 2016, 291 (52), 26794-26805
非特許文献12: Maekawa, H., et al., *Cell Rep.*, 2019, 29 (5), 1261-1273. e6

非特許文献13: Ahn, J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2012, 109 (47), 19386–19391

非特許文献14: Andrea, A. and Chen, Z. J., Science, 2019, 363 (6431)

非特許文献15: Sliter, D. A., et al., Nature, 2018, 561 (7722), 258–262

発明の概要

発明が解決しようとする課題

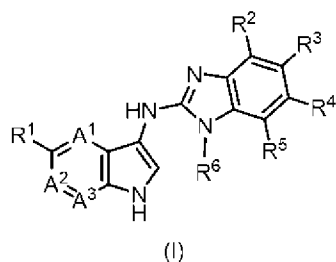
[0008] 本発明は、医薬、特にS T I N G経路の活性化阻害作用を有する新規ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の目的は以下の(1)ないし(9)によって達成される。

(1) 下式(1)：

[化1]



(式中、A¹は窒素原子またはC-R⁷を表わし、A²は窒素原子またはC-R⁸を表わし、A³は窒素原子またはC-R⁹を表わし、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、4-モルホリンカルボニル基、

シアノ基、カルボキシ基またはアルコキシカルボニル基を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロシクロ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロシクロオキシ基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミノスルホニル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基よりなる群から選択され、 R^2 と R^3 、または R^3 と R^4 、または R^4 と R^5 は、それぞれ互いに結合して環を形成してもよく、

R^6 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロシクロ基、または置換もしくは無置換のアミノ基を表し、

R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、および置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、水酸基、置換もしくは無置換のアミノ基および置換もしくは無置換のカルバモイル基よりなる群から選択される。)

で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[0010] (2) 式(1)において、1) A^1 がC- R^7 、 A^2 がC- R^8 、 A^3 がC- R^9 ; 2) A^1 が窒素原子、 A^2 がC- R^8 、 A^3 がC- R^9 ; 3) A^1 がC- R^7 、 A^2 が窒素原子、 A^3 がC- R^9 ; 4) A^1 がC- R^7 、 A^2 がC- R^8 、 A^3 が窒

素原子、または5) A^1 および A^3 がいずれも窒素原子、 A^2 が $C-R^8$ をそれぞれ表す、上記(1)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(3) 式(1)において、 A^2 が $C-R^8$ を表わし、1) A^1 が $C-R^7$ 、 A^3 が $C-R^9$ ；2) A^1 が窒素原子、 A^3 が $C-R^9$ ；または3) A^1 が $C-R^7$ 、 A^3 が窒素原子をそれぞれ表わす、上記(1)または(2)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(4) 上記の式(1)において、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ $C-R^7$ 、 $C-R^8$ および $C-R^9$ で表わされる、上記(1)または(2)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(5) 上記の式(1)において、 A^1 が窒素原子、 A^2 および A^3 がそれぞれ $C-R^8$ および $C-R^9$ で表わされる、上記(1)または(2)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(6) 上記の式(1)において、 A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が窒素原子、 A^3 が $C-R^9$ で表わされる、上記(1)または(2)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(7) 上記の式(1)において、 A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が $C-R^8$ 、 A^3 が窒素原子で表わされる、上記(1)または(2)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(8) 上記の式(1)において、 A^1 および A^3 がいずれも窒素原子、 A^2 が $C-R^8$ で表わされる、上記(1)または(2)に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(9) 後記実施例1～288の化合物またはその薬学的に許容される塩。

発明の効果

[0011] 本発明者らは、上記の課題を解決するために種々検討を重ねた結果、前記式(1)で示される新規なベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩が、優れたSTING経路の活性化阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。本発明により提供される化合物は、STINGを介

した細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患あるいは癌等に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。また、他の炎症性疾患や自己免疫疾患、癌に対する治療薬と組み合わせることにより、免疫応答等に対する効果が期待でき、治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。さらに、S T I N G阻害剤として、実験用、研究用の試薬としても有用である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]実施例の代表化合物のS T I N Gアゴニスト刺激マウスモデルに対するI L - 6産生抑制作用を示す（試験例2）

[図2]実施例の代表化合物のS T I N Gアゴニスト刺激マウスモデルに対するI F N - β 産生抑制作用を示す（試験例2）

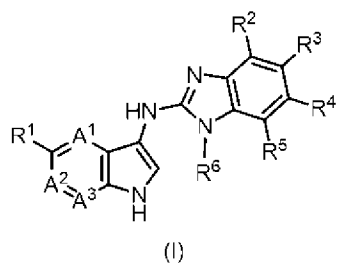
[図3]実施例の代表化合物のS T I N Gアゴニスト刺激マウスモデルに対するT N F - α 産生抑制作用を示す（試験例2）

発明を実施するための最良の形態

[0013] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の新規なベンズイミダゾール誘導体は、一般式（I）：

[化2]



で表され、二環性の含窒素ヘテロアリアル環が、窒素原子を介して、ベンズイミダゾール環の2位に置換した基本骨格を有する化合物である。

より詳しくは、上記式（I）中、A¹は窒素原子またはC - R⁷を表わし、A²は窒素原子またはC - R⁸を表わし、およびA³は窒素原子またはC - R⁹を表わす。

さらに、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル

基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、4-ホルリンカルボニル基、シアノ基、カルボキシ基またはアルコキシカルボニル基を表し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロシクロ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロシクロオキシ基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミノスルホニル基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基よりなる群から選択され、 R^2 と R^3 、または R^3 と R^4 、または R^4 と R^5 は、それぞれ互いに結合して環を形成してもよく、

R^6 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロシクロ基、または置換もしくは無置換のアミノ基、を表し、

R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、および置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、水酸基、置換もしくは無置換のアミノ基および置換もしくは

無置換のカルバモイル基よりなる群から選択される。

[0014] 本発明のベンズイミダゾール誘導体の一態様として、式（１）において、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ $C-R^7$ 、 $C-R^8$ および $C-R^9$ で表わされる、ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩が包含される。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の一態様として、式（１）において、 A^1 が窒素原子、 A^2 および A^3 がそれぞれ $C-R^8$ および $C-R^9$ で表わされる、ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩が包含される。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の一態様として、式（１）において、 A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が窒素原子、 A^3 が $C-R^9$ で表わされる、ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の一態様として、式（１）において、 A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が $C-R^8$ 、 A^3 が窒素原子で表わされる、ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩が包含される。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の一態様として、式（１）において、 A^1 および A^3 がいずれも窒素原子、 A^2 が $C-R^8$ で表わされる、ベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の一態様として、式（１）において、後記実施例１～２８８の化合物またはその薬学的に許容される塩が包含される。

[0015] 本願明細書の用語について、以下に説明する。

「ハロゲン原子」とは、特段の限定のない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。

無置換アルキル基（単にアルキル基ともいう）とは、特段の説明のない限り、炭素原子数が１～４の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基（ C_{1-4} アルキル）を意味し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等が例示

される。

無置換アルケニル基（単にアルケニル基ともいう）とは、少なくとも一つの炭素炭素二重結合を有する、炭素数2から6の直鎖状あるいは分枝状の炭化水素基（C₂－6アルケニル）を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1－プロペニル基、イソプロペニル基、2－メチルアリル基などが挙げられる。

無置換アルキニル基（単にアルキニル基ともいう）とは、少なくとも一つの炭素炭素三重結合を有する、炭素数2から6の直鎖状あるいは分枝状の炭化水素基（C₂－6アルキニル）を意味し、具体的には、エチニル基、1－プロピニル基、2－プロピニル基、1－ブテニル基、2－ブテニル基、3－ブテニル基などが挙げられる。

無置換シクロアルキル基（単にシクロアルキル基ともいう）とは、炭素原子数が3～7の環状アルキル基（C₃－7シクロアルキル）を意味し、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が例示される。

無置換シクロアルケニル基（単にシクロアルケニル基ともいう）とは、少なくとも一個の二重結合を有する、炭素原子数が3～7の環状炭化水素基（C₃－7シクロアルケニル）を意味し、具体的には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が例示される。

無置換アルコキシ基（単にアルコキシ基ともいう）とは、前記アルキル基が、酸素原子（－O－）を介して置換位置に結合する一価の置換基（C₁－4アルコキシ）で、具体的には、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、t－ブトキシなどが例示される。

無置換シクロアルキルオキシ基（単にシクロアルキルオキシ基ともいう）とは、前記シクロアルキル基が、酸素原子（－O－）を介して置換位置に結合する一価の置換基（C₃－7シクロアルキルオキシ）で、具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘ

キシロキシ、シクロヘプチルオキシなどが例示される。

[0016] 無置換アリール基（単にアリール基ともいう）とは、炭素数6から14の単環性もしくは二環性アリール基を意味し、フェニル、ナフチル、インデニル等が例示される。

無置換ヘテロアリール基（単にヘテロアリール基ともいう）とは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より独立して選ばれる1～4のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは二環性のヘテロアリール基を意味し、具体的には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、イミダゾピリジル、ベンゾピラニル等が例示される。

本願では特に、5員または6員の単環性の含窒素ヘテロアリール基、例えばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等が好適に用いられる。

無置換アリールオキシ基（単にアリールオキシ基ともいう）とは、前記アリール基が酸素原子（-O-）を介して置換位置に結合する一価の置換基で、具体的には、フェノキシ、ナフチルオキシ、インデニルオキシ等が例示される。

無置換ヘテロアリールオキシ基（単にヘテロアリールオキシ基ともいう）とは、前記ヘテロアリール基が酸素原子（-O-）を介して置換位置に結合する一価の置換基で、具体的には、フラニルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニルオキシ等が例示される。

無置換ヘテロシクロ基（単にヘテロシクロ基ともいう）とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む3から8員の飽和または一部飽和の複素環基を意味し、具体的には、モルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピロリジルなどが挙げられる。

無置換ヘテロシクロオキシ基（単にヘテロシクロオキシ基ともいう）とは、前記ヘテロシクロ基が、酸素原子（ $-O-$ ）を介して置換位置に結合する一価の置換基で、具体的には、メチルピペリジニルオキシ、オキセタニルオキシ、ピラニルオキシなどが挙げられる。

無置換アリールスルホニル基（単にアリールスルホニル基ともいう）とは、前記アリール基がスルホニル（ $-SO_2-$ ）を介して結合する一価の置換基で、具体的には、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル等が例示される。

アルコキシカルボニルのアルコキシは前記アルコキシと同じである。

前記式（1）において、「 R^2 と R^3 、または R^3 と R^4 、または R^4 と R^5 は、それぞれ互いに結合して環を形成してもよく」の環部分としては、窒素原子および酸素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含み、置換基を有していてもよい飽和または不飽和のヘテロ5員環またはヘテロ6員環が例示される。具体的には、芳香環と縮合した1,4-ジオキササンが例示される。

[0017] 次に前記用語に対する置換基について説明する。

置換アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子が例示され、一個、または同一もしくは異なるハロゲン原子が複数個、任意の位置に置換してよい。具体的には、トリフルオロメチル基が置換アルキル基として例示される。

置換アルキル基のその他の置換基としては、水酸基、メトキシ基、ジメチルアミノ基、シクロプロピル基、ジメチルカルバモイル基、シアノ基、モルホニル基等が例示され、前記ハロゲン原子も含めて、一個、または同一もしくは異なる置換基が複数個、アルキル基の任意の位置に置換してよい。

置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換アルコキシ基の置換基も、前記置換アルキル基の場合と同様である。

置換アミノ基の置換基としては、前記アルキル基が例示され、一個のアルキル基、または同一もしくは異なるアルキル基が二個置換することができる。具体的には、ジメチルアミノ基が置換アミノ基として例示される。

置換カルバモイル基の置換基としては、前記アルキル基が例示され、一個のアルキル基、または同一もしくは異なるアルキル基が二個置換することができる。その他、アルキル基以外の置換基としては、フェニル基およびプロパルギル基を具体例として挙げるることができる。

置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換アリールおよび置換ヘテロアリールの置換基としては、前記ハロゲン原子、前記置換もしくは無置換アルキル基、前記置換もしくは無置換アミノ基、ニトロ基、シアノ基、メチルスルホニル基を例示することができる。置換アリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシおよび置換アリールスルホニルの置換基は、それぞれ、置換アリール、置換ヘテロアリールおよび置換アリールにおける置換基と同様である。

[0018] 前記式(1)で表される本発明の化合物において、 $R^1 \sim R^9$ の各定義および好ましい範囲としては以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

R^1 としては、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC1-4アルキル(例えば、ハロゲンで置換されていてもよいC1-4アルキル)、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C3-7シクロアルキル、C3-7シクロアルケニル、C1-4アルコキシ、フェニル、C1-4アルコシカルボニル、カルボキシ、シアノ、フェニルカルバモイル、2-プロピニルカルバモイル、4-モルホリンカルボニル等が例示される。ハロゲン化C1-4アルキルとしてはトリフルオロメチルが例示される。

$R^2 \sim R^5$ としては、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC1-4アルキル(例えば、ハロゲンおよび/または

C 1 – 4 アルコキシで置換されていてもよい)、置換されていてもよいC 2 – 6 アルケニル(例えば、C 1 – 4 アルコキシ、ハロゲンおよび/またはシクロプロピルで置換されていてもよい)、置換されていてもよいC 2 – 6 アルキニル(例えば、C 1 – 4 アルコキシ、シクロプロピルおよび/またはジメチルアミノで置換されていてもよい)、C 3 – 7 シクロアルキル(例えばシクロプロピル)、置換されていてもよいC 1 – 4 アルコキシ(例えば、C 1 – 4 アルコキシで置換されていてもよい)、C 3 – 7 シクロアルキルオキシ(例えば、シクロヘキシルオキシ)、置換されていてもよいフェニル(例えば、ハロゲンまたはモルホリノメチルで置換されていてもよい)、置換されていてもよいフェノキシ(メチルスルホニル、ジメチルアミノ、シアノ、ハロゲン原子および/またはジメチルアミノメチルで置換されていてもよい)、置換されていてもよい単環性含窒素ヘテロアリール(例えば、ピリジル、メチルピラゾリル等)、置換されていてもよい単環性含窒素ヘテロアリーロキシ(例えば、ピリジロキシ、メチルピラジロキシ等)、ヘテロシクロ(例えば、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、)、ヘテロシクロオキシ(例えば、オキセタニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、ピペリジロキシ等)、置換アミノスルホニル(例えば、N – メチル、N – フェニルアミノスルホニル等)、ジメチルカルバモイル、ベンジロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、メトキシカルボニル等が例示される。ここで、ハロゲン化C 1 – 4 アルキルにはトリフルオロメチル、ハロゲン化C 1 – 4 アルコキシにはトリフルオロメチロキシがそれぞれ含まれる。

R²とR³、R³とR⁴、またはR⁴とR⁵は、それぞれ互いに結合して環を形成してもよく、当該形成される環としては、芳香環と縮合した1, 4 – ジオキサンが例示される。

R⁶としては、水素原子、置換されていてもよいC 1 – 4 アルキル(例えば、ヒドロキシ、シクロプロピル、C 1 – 4 アルコキシ、ジメチルアミノ、ジメチルカルバモイルまたはメチルスルホニルで置換されていてもよい)、C

2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C3-7シクロアルキル、置換されていてもよいアミノ（例えば、ジメチルアミノ、メチルアミノ、アミノ等）、置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、ピリジル、メチルイミダゾリル等）、ヘテロシクロ（例えば、オキセタニル、ピロリジル等）が例示される。

R⁷～R⁹としては、水素原子、ハロゲン原子、C1-4アルキル、C2-6アルケニル、C3-7シクロアルケニル、C1-4アルコキシ、フェニル、単環性含窒素ヘテロアリール（例えば、ピリジル、メチルピラゾリル等）、ヒドロキシ、ジメチルアミノ、ジメチルカルバモイルが例示できる。

[0019] 本発明の化合物（I）は、例えば、置換基の種類によって、異性体が存在する場合がある。本明細書において、それらの異性体の一形態のみの化学構造で記載することがあるが、本発明には、構造上生じ得るすべての異性体（幾何異性体、光学異性体、互変異性体など）も含有し、異性体単体、またはそれらの混合物も含有する。

本発明において、「水素原子」には¹H及び²H（D）が含まれ、式（I）で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も、式（I）で表される化合物に包含される。

また、本発明の化合物（I）の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、炭酸、リン酸等との無機酸塩、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との有機酸塩等が挙げられる。また、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等とのアルカリ土類金属塩、低級アルキルアミン、低級アルコールアミン等との有機アミン塩、リジン、アルギニン、オルニチン等との塩基性アミノ酸塩の他、アンモニウム塩等も本発明に包含される。

本発明の化合物（I）およびその薬学的に許容しうる塩には、その分子内塩、その水和物等の溶媒和物のいずれもが含まれる。

[0020] 本発明の化合物（I）およびその薬学的に許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。なお、以下に示した製造法において、

定義した基が実施方法の条件下で変化するか、または当該方法を実施するのに不向きな場合、有機合成化学で通常用いられる方法、例えば、官能基の保護、脱保護 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999] 等の手段を付すことにより容易に製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

以下に一般的な反応スキームを用いて、本発明に開示されているベンズイミダゾール誘導体の合成を詳述する。ここで開示されている式 (1) の本発明の化合物は、以下のスキーム 1-5 に記載の方法で製造することができ、また実施例に挙げているように、一般的な合成方法と、市販品の出発原料、または市販化合物から公知の方法もしくはそれに準じた方法により合成できる出発原料または当業者によく知られた方法を変化させることにより製造することができる。

以下のスキーム中で示される各可変部位は、本発明中で供与される化合物で詳述される全ての官能基に当てはまる。式 (1) の化合物の互変異性体および溶媒和物（例えば水和物）も本発明に含まれる。

[0021] 以下の説明で使用される略語、記号の意味は次の通りである。

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

NMP : N-メチルピロリドン

THF : テトラヒドロフラン

DMSO : ジメチルスルホキシド

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Boc₂O : 二炭酸ジ-tert-ブチル

CDI : 1, 1'-カルボニルジイミダゾール

EDCI · HCl : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩

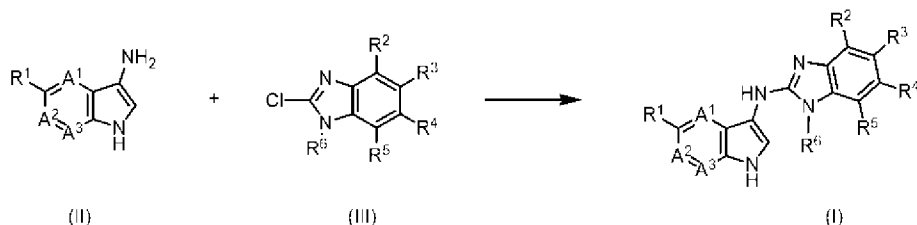
DIPEA : N, N-ジイソプロピルアミン

[0022] [本発明の化合物 (I) の製法]

式 (I) で表される本発明の化合物は、例えば下記スキーム 1 ;

[スキーム 1]

[化3]



(式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である。)

によって製造することができる。

[0023] 本発明の化合物 (I) は、化合物 (II) を用いて、ベンズイミダゾール骨格に対して求核置換反応を行うことにより製造することができる。すなわち本発明の化合物 (I) は、化合物 (II) を溶媒中、酸存在下、0.5～5モル当量の化合物 (III) と反応させることによって得ることができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばDMF、THF、NMP、1,4-ジオキサン、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-ブタノールなどを用いることができ、好ましくはNMP、もしくは1,4-ジオキサンなどを用いることができる。また反応に用いる酸は、特に限定されるものではないが、無機酸あるいは有機酸を用いることができ、例えば塩酸、p-トルエンスルホン酸等が通常用いられる。使用する酸の用量は、化合物 (II) に対して等量または過剰量を用いることができ、好ましくは、塩酸の場合、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液等が挙げられ、p-トルエンスルホン酸の場合は、1～5モル当量である。反応は0℃～200℃の範囲において、数分～数日間実施することができるが、好ましくは100℃～130℃条件下、0.5時間～48時間反応させることにより実施することができる。

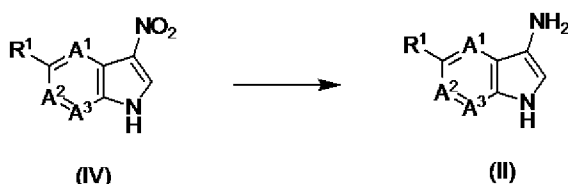
また、化合物 (II) のアミノ基をBoc基など酸性条件で脱保護可能な

保護基で保護した化合物を用いても、スキーム 1 と同様の条件で、式 (I) で示される化合物を得ることができる。

[0024] スキーム 1 の原料として用いられる化合物 (I I) は市販品として入手するか、または例えば下記スキーム 2 ;

[スキーム 2]

[化4]



(式中、A¹、A²、A³およびR¹はそれぞれ前記と同義である。)

に示されるように、化合物 (I V) から製造することができる。

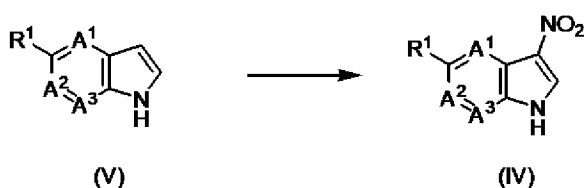
[0025] 化合物 (I I) は、化合物 (I V) のニトロ基を還元することにより製造することができる。すなわち、化合物 (I I) は、化合物 (I V) を溶媒中、有機合成化学で通常用いられる還元方法、例えばパラジウムカーボンなどを用いた接触還元、スズ、亜鉛、鉄などを用いた金属還元等で、ニトロ基を還元することによって得ることができる。

また、化合物 (I V) を溶媒中、塩化アンモニウムおよび亜鉛等の金属存在下、Boc₂Oと反応させることによって、化合物 (I I) のアミノ基がBoc基で保護された化合物を得ることができる。

[0026] スキーム 2 の原料として用いられる化合物 (I V) は、市販品として入手するか、または例えば下記スキーム 3 ;

[スキーム 3]

[化5]



(式中、A¹、A²、A³およびR¹はそれぞれ前記と同義である。)

に示されるように、化合物（V）から製造することができる。

[0027] 化合物（IV）は、化合物（V）をニトロ化することにより製造することができる。すなわち、化合物（IV）は、化合物（V）を、有機化学で一般的に用いられるニトロ化反応条件、例えば、発煙硝酸、濃硫酸と硝酸の混酸などと反応させることによって得ることができる。ニトロ化剤は、特に限定されるものではないが、例えば濃硫酸存在下、1～5モル当量の硝酸カリウムを用いることができる。反応は -20°C ～ 50°C の範囲において、数分～数日間を実施することができるが、好ましくは -20°C ～ 0°C で、10分間～1時間反応させることにより実施することができる。

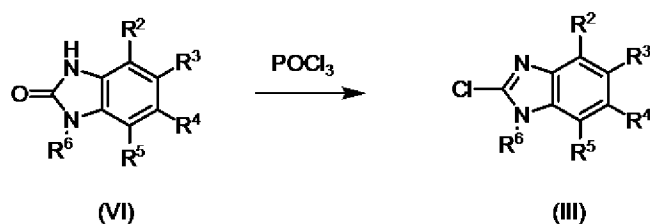
また、化合物（IV）は公知の方法〔例えば、*Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 3248–3265または*Tetrahedron Letters* 2012, 53, 4841–4842参照〕またはそれに準じた方法によっても製造することができる。すなわち、化合物（V）を溶媒中、1～5モル当量のニトロ化剤および1～5モル当量の酸クロリドと反応させることによって、化合物（IV）を得ることができる。

スキーム3の原料として用いられる化合物（V）は、市販品として入手するか、公知の方法〔例えば、*J. Org. Chem.* 2010, 75, 11–15.参照〕またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0028] スキーム1の原料として用いられる化合物（III）は、市販品として入手するか、または例えば下記スキーム4；

[スキーム4]

[化6]



（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である。）

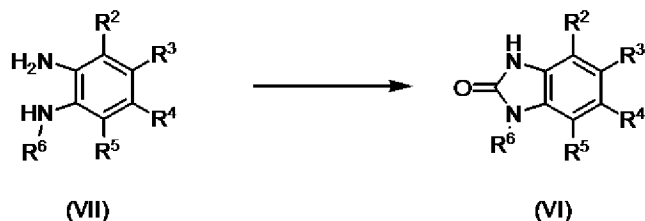
に示されるように、化合物（VI）から製造することができる。

[0029] 化合物 (I I I) は、化合物 (V I) を塩素化することにより製造することができる。すなわち、化合物 (I I I) は、化合物 (V I) を、必要に応じて溶媒存在下、オキシ塩化リンなどの塩素化剤で処理することによって得ることができる。反応は 0℃～200℃の範囲において、数分～数日間で実施することができるが、好ましくは 70℃～150℃で、1時間～24時間反応させることにより実施することができる。

[0030] スキーム 4 の原料として用いられる化合物 (V I) は市販品として入手するか、例えば下記スキーム 5；

[スキーム 5]

[化7]



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である。)

に示されるように、化合物 (V I I) から製造することができる。

[0031] 化合物 (V I) は、化合物 (V I I) の隣り合った 2 つのアミノ基を環状ウレアに変換することで製造できる。すなわち、化合物 (V I) は、化合物 (V I I) を溶媒中、トリホスゲンや C D I などのカルボニル化試薬と反応させることによって得ることができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、ジクロロメタン、NMP、DMF、THF などを用いることができるが、好ましくは THF を用いることができる。反応は 0℃～150℃の範囲において、数分～数日間で実施することができるが、好ましくは室温～100℃下、10分～24時間反応させることにより実施することができる。

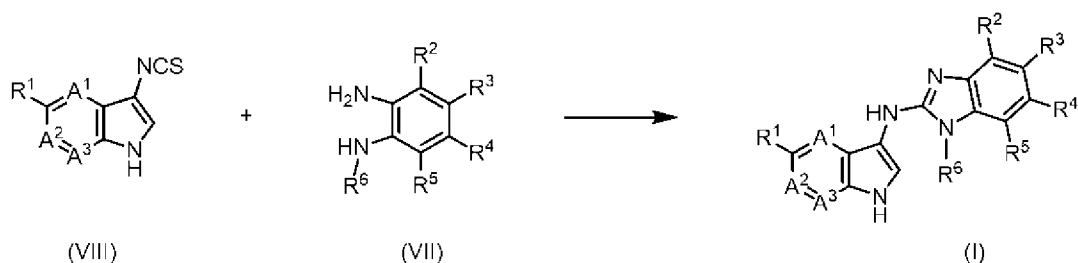
また、スキーム 5 の原料として用いられる化合物 (V I I) は、市販品として入手するか、または、公知の方法 [例えば、J. Med. Chem. 2011, 54, 7920-7933 や J. Org. Chem. 2017, 8

2, 9243-9252参照] またはそれに準じた方法により製造することができる。

式(1)で表される本発明の化合物は、スキーム1に示す方法のほか、例えば下記スキーム6に示す方法によっても製造することができる。

[スキーム6]

[化8]



(式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である。)

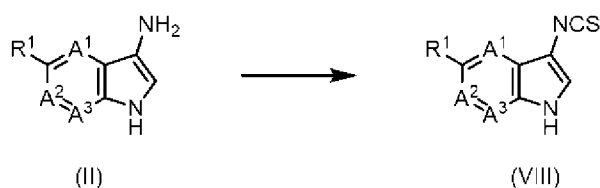
本発明の化合物(1)は、化合物(VII)と化合物(VIII)を反応させることで得られるチオ尿素体を環化することにより製造することができる。すなわち本発明の化合物(1)は、化合物(VII)を溶媒中、0.5～1.5モル当量の化合物(VIII)と反応させることによって得たチオ尿素体を、有機合成化学で一般的に用いられる縮合条件、例えば1～3モル当量のEDCI・HClなどの縮合剤を用いて環化反応させることによって得ることができる。チオ尿素体の合成において、溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、クロロホルム、THF、DMF、NMPなどを用いることができるが、好ましくはDMFを用いることができる。反応は0℃～100℃の範囲において、数分～数日間実施することができるが、好ましくは室温～80℃、10分～24時間反応させることにより実施することができる。反応で得られたチオ尿素体は、精製せずにそのまま次の反応に用いることができるが、精製品を縮合環化反応に供することもできる。当該縮合環化反応において、溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばDMF、THF、NMP、などを用

いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。反応は0℃～100℃の範囲において、数分～数日間で行うことができるが、好ましくは室温～80℃条件下、0.5時間～24時間反応させることにより実施することができる。

[0032] スキーム6の原料として用いられる化合物(VIII)は、例えばスキーム7に示されるように、化合物(II)から製造することができる。

[スキーム7]

[化9]



(式中、A¹、A²、A³およびR¹はそれぞれ前記と同義である。)

化合物(VIII)は、化合物(II)のアミノ基をイソチオシアネート基に変換することにより製造できる。すなわち、化合物(VIII)は、化合物(II)を溶媒中、1～3モル当量のDIPAなどの塩基存在下、1～3モル当量のチオホスゲンなどのイソチオシアネート化試薬と反応させることによって得ることができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、クロロホルム、THFなどを用いることができるが、好ましくはTHFを用いることができる。反応は0℃～室温の範囲において、数分～数日間で行うことができるが、好ましくは室温、10分～24時間反応させることにより実施することができる。

なお、上記の方法を適宜組み合わせ、有機合成化学で通常用いられる方法(例えば、アミノ基のアルキル化反応、カルボキシル基を置換もしくは無置換カルボキサミド基へ変換する反応、鈴木－宮浦反応などのクロスカップリング反応、水素添加反応による炭素－炭素二重結合の還元)を実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する本発明の化合物(I)を得ることができる。

[0033] [本発明の化合物(I)の用途]

本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容される塩は、経口投与、非経口投与または局所的投与に適した従来の薬学製剤（医薬組成物）の形態に調製することができる。

経口投与のための製剤は、錠剤、顆粒、粉末、カプセルなどの固形剤、およびシロップなどの液体製剤を含む。これらの製剤は従来の方法によって調製することができる。固形剤は、ラクトース、コーンスターチなどのデンプン、微結晶性セルロースなどの結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどのような従来の薬学的担体を用いることによって調製することができる。カプセルは、このように調製した顆粒または粉末をカプセルに包むことによって調製することができる。シロップは、ショ糖、カルボキシメチルセルロースなどを含む水溶液中で、本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容される塩を溶解または懸濁することによって調製することができる。

非経口投与のための製剤は、点滴注入などの注入物を含む。注入製剤もまた従来の方法によって調製することができ、等張化剤（例えば、マンニトール、塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセロール、キシリトール、フルクトース、マルトース、マンノース）、安定化剤（例えば、亜硫酸ナトリウム、アルブミン）、防腐剤（例えば、ベンジルアルコール、*p*-オキシ安息香酸メチル）中に適宜組み入れることができる。

本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容される塩の用量は、疾患の重症度、患者の年齢および体重、投薬形態などに従って変化させることができるが、通常は成人において１日あたり１ｍｇ～１，０００ｍｇの範囲であり、それは経口経路または非経口経路によって、１回、または２回もしくは３回に分割して投与することができる。

また、本発明の化合物（１）またはその薬学的に許容される塩は、ＳＴＩＮＧ阻害剤として、実験用、研究用の試薬として用いることもできる。

また、本発明の化合物（１）を放射性標識した化合物は、ＰＥＴ用分子プ

ローブとしても用いることもできる。

実施例

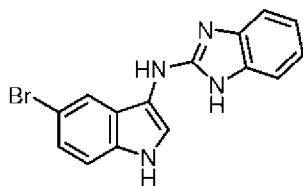
[0034] 以下に実施例および試験例などを挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例により本発明が限定されるものではない。

化合物の同定は水素核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) およびマススペクトル (MS) により行った。 $^1\text{H-NMR}$ は、特に指示のないかぎり400 MHzで測定されたものであり、また化合物および測定条件によっては交換性水素が明瞭に観測されない場合がある。なお、brは幅広いシグナル (ブロード) を意味する。HPLC分取クロマトグラフィーは、市販のODSカラムを用い、水/アセトニトリル (ギ酸を含む) もしくは水/メタノール (ギ酸を含む) を溶出液としてグラジエントモードにて分取した。

[0035] 実施例 1

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化10]



2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (20 mg, 0.079 mmol) と5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (18.38 mg, 0.087 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (1 mL) に4 N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) を加え、120℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:0-9:1) で精製し、標記化合物 (4 mg) を得た。

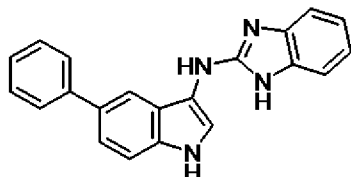
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 3H), 6.93 (s, 2H); LCMS(m/z) 329.1

$[M+H]^+$.

[0036] 実施例 2

N-(5-フェニル-1H-インドール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]
イミダゾール-2-アミンの製造

[化11]



(第1工程)

5-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール (80 mg, 0.332 mmol)、フェニルボロン酸 (50.6 mg, 0.415 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (27.1 mg, 0.033 mmol) の 80% 1,4-ジオキサン水懸濁液 (2.5 mL) に炭酸ナトリウム (106 mg, 0.996 mmol) を加え、18時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0-0:1) で精製し、3-ニトロ-5-フェニル-1H-インドール (44 mg) を得た。

LCMS(m/z) 239.2 $[M+H]^+$.

[0037] (第2工程)

3-ニトロ-5-フェニル-1H-インドール (43 mg, 0.180 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解させ、10%パラジウムカーボン (10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間反応を行った。不溶物をろ過後、ろ液を濃縮して、5-フェニル-1H-インドール-3-アミン (30 mg) を得た。

LCMS(m/z) 209.2 $[M+H]^+$.

(第3工程)

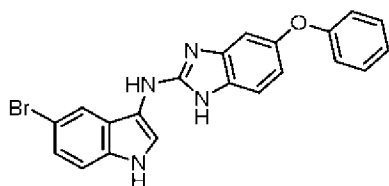
5-フェニル-1H-インドール-3-アミン (29 mg, 0.139 mmol) と 2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (25.5 mg, 0.167 mmol) を 4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1 mL) に加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をHPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (1.1 mg)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 2H); LCMS(m/z) 325.2 [M+H]⁺.

[0038] 実施例3

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化12]



(第1工程)

4-フェノキシベンゼン-1,2-ジアミン (426 mg, 2.13 mmol) と CDI (517 mg, 3.19 mmol) を THF (15 mL) に加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=1:0-0:1) で精製し、5-フェノキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (280 mg) を

得た。

LCMS(m/z) 227.2 [M+H]⁺.

(第2工程)

5-フェノキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (280 mg, 1.24 mmol) とオキシ塩化リン (4.6 mL) の混合物を 100℃ で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷を加え、次いで酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (280 mg) を得た。

LCMS(m/z) 245.2 [M+H]⁺.

[0039] (第3工程)

5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (12 mg, 0.057 mmol) と 2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (13.9 mg, 0.057 mmol) を 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) に加え、120℃ で 1 時間攪拌した。反応を完結させるために、さらに 5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (6 mg, 0.029 mmol) を加え 120℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0-0 : 1、次いで酢酸エチル : メタノール = 1 : 0-0 : 1) で精製し、標記化合物 (8.3 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.75 - 10.65 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.78 - 6.59 (m, 1H);

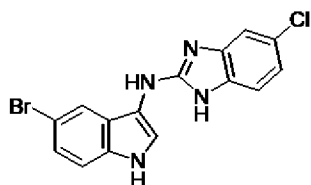
LCMS(m/z) 421.2 [M+H]⁺.

[0040] 実施例 4

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-5-クロロ-1H-ベ

ンゾ [d] イミダゾール-2-アミンの製造

[化13]



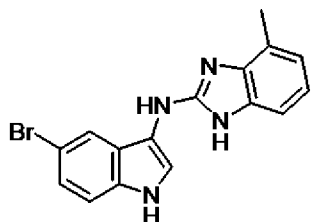
5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (30 mg, 0.142 mmol) と 2,5-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (26.6 mg, 0.142 mmol) を 4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.5 mL) に加え、還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-19：1) で粗精製し、さらに、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (23 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.94 - 10.84 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H); LCMS(m/z) 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0041] 実施例5

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化14]



5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (30 mg, 0.142 mmol) と 2-クロロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (22.5 mg, 0.135 mmol) を 4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (3 mL) に加え、還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶

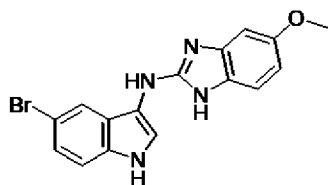
媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９：１）で粗精製し、さらに、ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（６ｍｇ）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (brs, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS(m/z) 343.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0042] 実施例 6

N－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－アミンの製造

[化15]



５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－アミン（３０ｍｇ，０．１４２ｍｍｏｌ）と２－クロロ－５－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール（２３．３６ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）を４Ｎ塩酸／１，４－ジオキサン溶液（２ｍＬ）に加え、還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－１９：１）で粗精製し、さらに、ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（１６ｍｇ）。

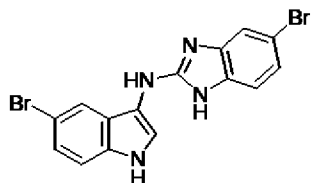
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0043] 実施例 7

５－ブロモ－N－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ベ

ンゾ [d] イミダゾール-2-アミンの製造

[化16]



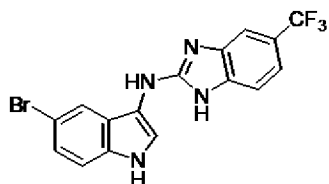
5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (30 mg, 0.142 mmol) と 5-ブロモ-2-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (29.6 mg, 0.128 mmol) を 4 N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) に加え、還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-9 : 1) で粗精製し、さらに、HPLC 分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (16 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 11.00 - 10.86 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.19 - 6.99 (m, 2H); LCMS(m/z) 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0044] 実施例 8

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミンの製造

[化17]



5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (30 mg, 0.142 mmol) と 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (28.2 mg, 0.128 mmol) を 4 N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) に加え、還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物を室

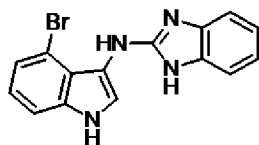
温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９：１）で粗精製し、さらに、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（２０ｍｇ）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 – 11.07 (m, 2H), 9.44 – 9.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.49 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 2H); LCMS(m/z) 397.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0045] 実施例 9

N-（４-ブロモ-１H-インドール-３-イル）-１H-ベンゾ[d]イミダゾール-２-アミンの製造

[化18]



（第１工程）

４-ブロモ-３-ニトロ-１H-インドール（５００ｍｇ，２．０８ｍｍｏｌ）のメタノール／水（１０：３，１３ｍＬ）混合溶液に、亜鉛末（１．３６ｇ，２０．８３ｍｍｏｌ）と塩化アンモニウム（５５７ｍｇ，１０．４２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、０℃で３０分撹拌した後、 Boc_2O （５４５ｍｇ，２．５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を合わせて、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、（４-ブロモ-１H-インドール-３-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（２５０ｍｇ）を得た。

LCMS(m/z) 311.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

（第２工程）

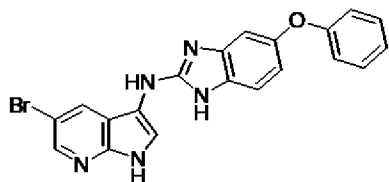
（４-ブロモ-１H-インドール-３-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（２００ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）と４N塩酸／１，４-ジオキサン溶

液（４ｍＬ）の混合物に、２－クロロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール（９８ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、１０％メタノール／ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（１１ｍｇ）。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 10.81 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 0.6, 8.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 5H), 6.91 – 6.78 (m, 2H); LCMS(m/z) 327.4 [M+H]⁺.

[0046] 実施例 10

N－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－３－イル）－５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－アミンの製造
[化19]



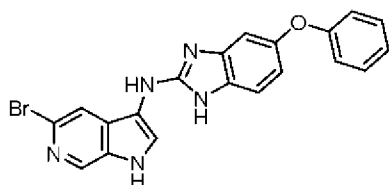
５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－３－アミン（３０ｍｇ，０．１４１ｍｍｏｌ）と２－クロロ－５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール（３１．２ｍｇ，０．１２７ｍｍｏｌ）を４Ｎ塩酸／１，４－ジオキサン溶液とDMFの混合溶媒（２：１，３ｍＬ）に加え、還流条件下で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－１９：１）で粗精製し、さらに、ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（１３ｍｇ）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 11.11 – 10.92 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 1H),

7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.98 – 6.84 (m, 3H), 6.74 – 6.62 (m, 1H); LCMS(m/z) 422.2 [M+H]⁺.

[0047] 実施例 1 1

N – (5 – ブロモ – 1 H – ピロロ [2, 3 – c] ピリジン – 3 – イル) – 5 – フェノキシ – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – アミンの製造
[化20]



(第 1 工程)

濃硫酸 (3 mL) に硝酸カリウム (180 mg, 1.776 mmol) を加え、0℃で5分間攪拌したのち、5 – ブロモ – 1 H – ピロロ [2, 3 – c] ピリジン (250 mg, 1.269 mmol) を加えて、さらに0℃で30分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、析出した固体をろ取し、乾燥させて、5 – ブロモ – 3 – ニトロ – 1 H – ピロロ [2, 3 – c] ピリジン (280 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H); LCMS(m/z) 242.01 [M+H]⁺.

[0048] (第 2 工程)

5 – ブロモ – 3 – ニトロ – 1 H – ピロロ [2, 3 – c] ピリジン (230 mg, 0.95 mmol) の酢酸／濃塩酸の混合溶液 (1 : 1, 6 mL) に塩化スズ (II) (901 mg, 4.75 mmol) を加え、室温で35分間攪拌した。2 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、5 – ブロモ – 1 H – ピロロ [2, 3 – c] ピリジン – 3 – アミン (50 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H),

7.73 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H); LCM
S(m/z) 212.07 [M+H]⁺.

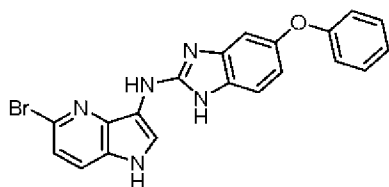
(第3工程)

5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-アミン (40 mg, 0.189 mmol) のNMP溶液 (2 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (46.2 mg, 0.189 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (53.8 mg, 0.283 mmol) を加え、120℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0-9：1) で精製し、標記化合物 (30 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 10.90 (brs, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (brs, 1H), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 6.69 (brs, 1H); LCMS(m/z) 422.2 [M+H]⁺.

[0049] 実施例12

N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造
[化21]



(第1工程)

濃硫酸 (3 mL) に硝酸カリウム (180 mg, 1.776 mmol) を加え、室温で1分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (250 mg, 1.269 mmol) を加えて0℃で25分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、析出した固体をろ取し

、乾燥させて、5-ブロモ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (300 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.88 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LCMS(m/z) 244.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0050] (第2工程)

5-ブロモ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (230 mg, 0.950 mmol) の酢酸／濃塩酸の混合溶液 (1 : 1, 6 mL) に塩化スズ (II) (901 mg, 4.75 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。2 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-アミン (160 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H); LCMS(m/z) 214.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(第3工程)

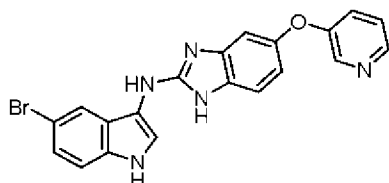
5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-アミン (33 mg, 0.156 mmol) のNMP溶液 (1 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (38.1 mg, 0.156 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (44.4 mg, 0.233 mmol) を加え、120℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 1 : 0-19 : 3) で精製し、標記化合物 (20 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 3H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1

H); LCMS(m/z) 422.2 [M+H]⁺.

[0051] 実施例 13

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造
[化22]



(第1工程)

5-フルオロ-2-ニトロアニリン (500 mg, 3.20 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) にピリジン-3-オール (609 mg, 6.41 mmol) と炭酸カリウム (885 mg, 6.41 mmol) を加え、100℃ で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ) アニリン (741 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 - 8.48 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.4, 4.7, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H); LCMS(m/z) 232.11 [M+H]⁺.

[0052] (第2工程)

2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ) アニリン (740 mg, 3.20 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解させ、10%パラジウムカーボン (170 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。反応を完結させるため、得られた混合物を、エタノール/酢酸エチルの混合溶媒 (2:1, 30 mL) に溶解に溶解させ、10%パラジウムカーボン (170 mg) を加え、再度、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、4-(ピリ

ジン-3-イルオキシ)ベンゼン-1, 2-ジアミン (640 mg) を得た。

LCMS(m/z) 202.17 [M+H]⁺.

(第3工程)

4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゼン-1, 2-ジアミン (640 mg, 3.18 mmol) とCDI (774 mg, 4.77 mmol) をTHF (20 mL) に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にエタノールを加えて懸濁させ、固体をろ取した。固体をエタノールで洗浄後、乾燥させて5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (480 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.37 (ddd, J = 8.5, 4.5, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 228.12 [M+H]⁺.

[0053] (第4工程)

5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (75 mg, 0.33 mmol) とオキシ塩化リン (1.9 mL) の混合物を100℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷を加え、次いで酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を分離した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-クロロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (60 mg) を得た。

LCMS(m/z) 246.06 [M+H]⁺.

(第5工程)

5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (51.5 mg, 0.244

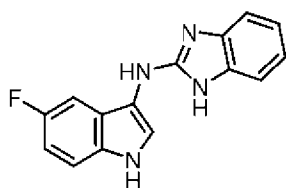
mmol) の NMP 溶液 (2 mL) に 2-クロロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (60 mg, 0.244 mmol) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (69.7 mg, 0.366 mmol) を加え、120℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 1：0-9：1) で精製し、標記化合物 (12 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 – 11.01 (m, 1H), 10.81 – 10.71 (m, 1H), 9.18 – 9.12 (m, 1H), 8.41 – 8.20 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 12.6, 2.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.15 (m, 5H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.77 – 6.65 (m, 1H); LCMS(m/z) 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0054] 実施例 14

N-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化23]



(第1工程)

5-フルオロ-1H-インドール (1 g, 7.41 mmol) と硝酸銀 (1.5 g, 8.89 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 混合物に、0℃で塩化ベンゾイル (1.24 g, 8.89 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル = 15：85) で精製し5-フルオロ-3-ニトロ-1H-インドール (1 g) を得た。

LCMS(m/z) 181.1 [M+H]⁺.

[0055] (第2工程)

5-フルオロ-3-ニトロ-1H-インドール (1 g, 5.55 mmol) を用い、実施例9の第1工程と同様の方法によって、(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (1 g) を得た。

LCMS(m/z) 251.3 [M+H]⁺.

(第3工程)

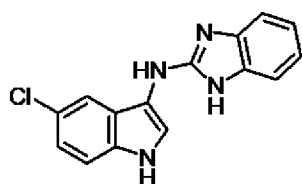
(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.3 g, 1.2 mmol) のNMP (4 mL) 溶液に2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.146 g, 0.969 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.309 g, 1.8 mmol) を加え、120℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、得られた固体をろ取し、減圧下で乾燥した。得られた粗精製物を、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物 (36 mg) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 6.97 – 6.83 (m, 3H); LCMS(m/z) 267.1 [M+H]⁺.

[0056] 実施例15

N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化24]



(第1工程)

5-クロロ-3-ニトロ-1H-インドール (0.300 g, 1.54 mmol) を用い、実施例9の第1工程と同様の方法によって、(5-クロロ-

1 H-インドール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.200 g) を得た。

LCMS(m/z) 267.4 [M+H]⁺.

(第2工程)

(5-クロロ-1 H-インドール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.20 g, 0.75 mmol) の4 N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) に、2-クロロ-1 H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.136 g, 0.90 mmol) を加え、70℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: 石油エーテル=3:7) で粗精製し、次いでHPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (10 mg)。

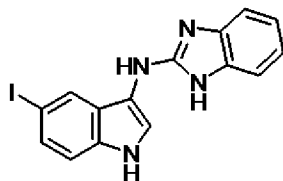
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (brs, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 3.1, 5.8 Hz, 2H); LCMS(m/z) 283.2 [M+H]⁺.

[0057] 実施例 16

N-(5-ヨード-1 H-インドール-3-イル)-1 H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

の製造

[化25]



(第1工程)

5-ヨード-1 H-インドール (4 g, 16.46 mmol) を用い、実施

例 14 の第 1 工程と同様の方法によって、5-ヨード-3-ニトロ-1H-インドール (2.7 g) を得た。

LCMS(m/z) 289.1 [M+H]⁺.

[0058] (第 2 工程)

5-ヨード-3-ニトロ-1H-インドール (0.5 g, 1.74 mmol) を用い、実施例 9 の第 1 工程と同様の方法によって、(5-ヨード-1H-インドール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.3 g) を得た。

LCMS(m/z) 359.2 [M+H]⁺.

(第 3 工程)

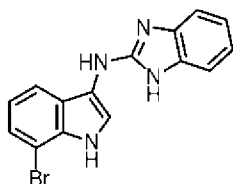
(5-ヨード-1H-インドール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.141 g, 0.39 mmol) を用い、実施例 14 の第 3 工程と同様の方法によって、標記化合物をギ酸塩として得た (10 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (brs, 1H), 10.90 (brs, 1H), 9.84 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.94 - 6.86 (m, 2H); LCMS(m/z) 375.3 [M+H]⁺.

[0059] 実施例 17

N-(7-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化26]



(第 1 工程)

7-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール (0.5 g, 2.08 mmol) を用い、実施例 9 の第 1 工程と同様の方法によって、(7-ブロモ-1H-インドール-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの製造 (0.2

5 g) を得た。

LCMS(m/z) 313.2 [M+H]⁺.

(第2工程)

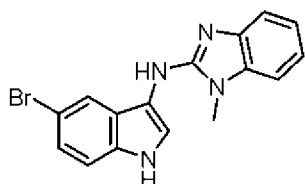
(7-ブロモ-1H-インドール-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.1 g, 0.32 mmol) を用い、実施例14の第3工程と同様の方法によって、標記化合物 (42 mg) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.70 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (brs, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 3H); LCMS(m/z) 327.1 [M+H]⁺.

[0060] 実施例18

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化27]



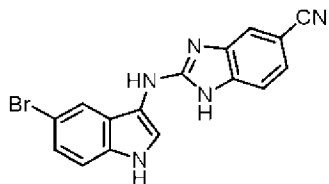
2-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.2 g, 1.2 mmol) と5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (0.303 g, 1.44 mmol) を用い、実施例14の第3工程と同様の方法によって、標記化合物 (15 mg) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 341.4 [M+H]⁺.

[0061] 実施例19

2-[(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの製造

[化28]



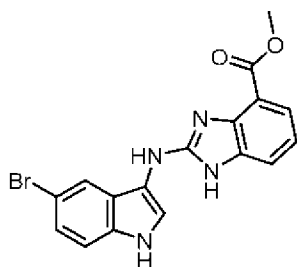
5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (35.7 mg, 0.169 mmol) のNMP溶液 (2 mL) に2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル (30 mg, 0.169 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (48.2 mg, 0.253 mmol) を加え、120℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0-9：1) で粗精製し、さらに、イオン交換カラム (SCX) で精製し、標記化合物 (16 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 - 11.09 (m, 2H), 9.43 (brs, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.68 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H); LCMS(m/z) 352.1 [M+H]⁺.

[0062] 実施例 20

2-[(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボン酸メチルの製造

[化29]



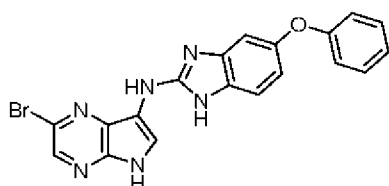
5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (88 mg, 0.418 mmol) と2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボン酸メチ

ル (80 mg, 0.380 mmol) を 4 N 塩酸 / 1, 4 - ジオキサン 溶液 (3 mL) に加え、還流条件下で 2 時間攪拌した。さらに、5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - アミン (80 mg, 0.379 mmol) を加え、還流条件下で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 - 9 : 1) で粗精製し、さらに、HPLC 分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩としてを得た (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (brs, 2H), 9.36 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); LCMS(m/z) 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0063] 実施例 2 1

2 - ブロモ - N - (5 - フェノキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - アミンの製造
[化30]



(第 1 工程)

2 - ブロモ - 7 - ニトロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン (60 mg, 0.247 mmol) を メタノール / 飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2 : 1, 3 mL) に溶解し、亜鉛末 (161 mg, 2.469 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した。この反応溶液に、 Boc_2O (64.7 mg, 0.296 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 - 19 : 1) で精製し、(2 - ブロモ - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (30 mg) を得た

。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0064] (第2工程)

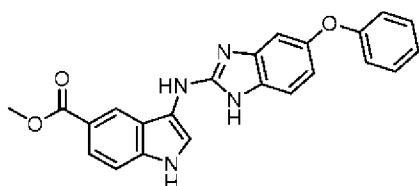
(2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (30 mg, 0.096 mmol) のNMP溶液 (2 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (28.1 mg, 0.115 mmol) とp-トルエンスルホン酸-水和物 (27.3 mg, 0.144 mmol) を加え、120℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-19：1) で粗精製し、さらに、イオン交換カラム (SCX) で精製し、標記化合物 (19 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 10.58 (brs, 1H), 9.57 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (brs, 1H); LCMS(m/z) 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0065] 実施例 22

3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-1H-インドール-5-カルボン酸メチルの製造

[化31]



(第1工程)

硝酸銀 (1.7 g, 10 mmol) とN-ブロモスクシンイミド (1.78 g, 10 mmol) のアセトニトリル溶液 (50 mL) を80℃で10分間

攪拌した後、1 H-インドール-5-カルボン酸メチル (1.75 g, 10 mmol) を加え、80℃で3時間攪拌した。不溶物をセライトろ過後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-19：1) で精製し、3-ニトロ-1 H-インドール-5-カルボン酸メチル (2.3 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 8.81 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 221.17 [M+H]⁺.

[0066] (第2工程)

3-ニトロ-1 H-インドール-5-カルボン酸メチル (100 mg, 0.454 mmol) をメタノール／飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2：1、4.5 mL) に溶解し、亜鉛末 (297 mg, 4.54 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この反応溶液に、Boc₂O (119 mg, 0.545 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-97：3) で精製し、3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1 H-インドール-5-カルボン酸メチル (70 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

(第3工程)

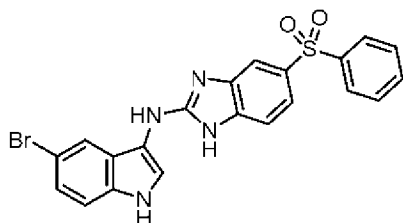
3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1 H-インドール-5-カルボン酸メチル (70 mg, 0.241 mmol) のNMP (2 mL) 溶液に2-クロロ-5-フェノキシ-1 H-ベンゾ[d]イミダゾール (56 mg, 0.229 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (68.8 mg, 0.362 mmol) を加え、120℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－１９：１）で粗精製し、さらに、アミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）で精製し、標記化合物（２ｍｇ）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 – 11.17 (m, 1H), 10.69 – 10.57 (m, 1H), 9.42 – 9.38 (m, 1H), 8.49 (brs, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 3H), 6.74 – 6.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 399.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0067] 実施例 23

N－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－５－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－アミンの製造
[化32]



（第１工程）

５－クロロ－２－ニトロアニリン（５００ｍｇ，２．９ｍｍｏｌ）とベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１．１６ｇ，５．７９ｍｍｏｌ）をNMP（５ｍＬ）に加え、１５０℃で０．５時間攪拌した。氷冷下、水を加え析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、減圧下で乾燥し、２－ニトロ－５－（フェニルスルホニル）アニリン（７２２ｍｇ）を得た。

LCMS(m/z) 279.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

（第２工程）

２－ニトロ－５－（フェニルスルホニル）アニリン（６００ｍｇ，２．１５６ｍｍｏｌ）をエタノール（１８ｍＬ）に溶解させ、１０％パラジウムカー

ボン (115 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間反応を行った。
不溶物をろ過し、ろ液を濃縮して4-(フェニルスルホニル)ベンゼン-1,
2-ジアミン (535 mg) を得た。

LCMS(m/z) 249.2 [M+H]⁺.

[0068] (第3工程)

4-(フェニルスルホニル)ベンゼン-1,2-ジアミン (535 mg, 2.
155 mmol) を用い、実施例3の第1工程と同様の方法によって、5-
(フェニルスルホニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダ
ゾール-2-オン (493 mg) を得た。

LCMS(m/z) 275.1 [M+H]⁺.

(第4工程)

5-(フェニルスルホニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミ
ダゾール-2-オン (50 mg, 0.182 mmol) を用い、実施例3の
第2工程と同様の方法によって、2-クロロ-5-(フェニルスルホニル)
-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (25.7 mg) を得た。

LCMS(m/z) 293.1 [M+H]⁺.

(第5工程)

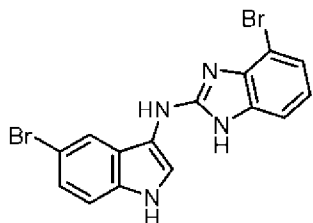
2-クロロ-5-(フェニルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
(13.8 mg, 0.047 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (1 mL) に5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (10.45 mg, 0.
049 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (13.45 mg, 0.
071 mmol) を加え、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃
に冷却し、析出した固体をろ取し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、酢酸
エチルで順に洗浄して標記化合物 (3.7 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H); LCMS(m/z) 467.2 [M+H]⁺.

[0069] 実施例24

4-ブロモ-N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化33]



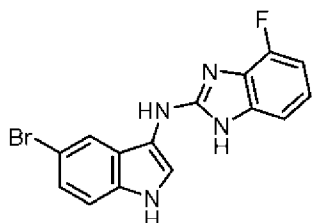
4-ブロモ-2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.1 g, 0.43 mmol) と 5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (0.11 g, 0.52 mmol) を用い、実施例 11 の第 3 工程と同様の方法によって、標記化合物 (58 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); LCMS(m/z) 404.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0070] 実施例 25

N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化34]



2-クロロ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.1 g, 0.59 mmol) と 5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (0.148 g, 0.7 mmol) を用い、実施例 11 の第 3 工程と同様の方法によって、標記化合物 (50 mg) を得た。

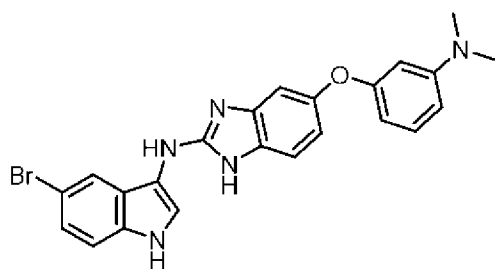
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (brs, 1H), 11.02 (brs, 1H), 9.21 (s,

1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 345.0 [M+H]⁺.

[0071] 実施例 26

N – (5 – ブロモ – 1 H – インドール – 3 – イル) – 5 – [3 – (ジメチルアミノ) フェノキシ] – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – アミンの製造

[化35]



(第1工程)

3 – (ジメチルアミノ) フェノール (4.4 g, 32.05 mmol) と 5 – フルオロ – 2 – ニトロアニリン (5 g, 32.05 mmol) を用い、実施例 13 の第1工程と同様の方法によって、3 – (3 – アミノ – 4 – ニトロフェノキシ) – N, N – ジメチルアニリン (5 g) を得た。

LCMS(m/z) 274.1 [M+H]⁺.

[0072] (第2工程)

3 – (3 – アミノ – 4 – ニトロフェノキシ) – N, N – ジメチルアニリン (4 g, 14.65 mmol) をエタノール/水の混合溶媒 (60 mL, 2 : 1) に溶解し、鉄粉 (4.08 g, 73.26 mmol) と塩化アンモニウム (7.84 g, 146.52 mmol) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 1) で精製し、4 – [3 – (ジメチルアミノ) フェノキシ] ベンゼン – 1

, 2-ジアミン (3 g) を得た。

LCMS(m/z) 244.4 [M+H]⁺.

(第3工程)

4- [3- (ジメチルアミノ) フェノキシ] ベンゼン-1, 2-ジアミン (2.8 g, 11.52 mmol) のTHF (30 mL) 溶液にCDI (2.8 g, 17.28 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル=3：2) で精製し、5- [3- (ジメチルアミノ) フェノキシ] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (3 g) を得た。

LCMS(m/z) 270.4 [M+H]⁺.

[0073] (第4工程)

5- [3- (ジメチルアミノ) フェノキシ] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (0.5 g, 1.86 mmol) とオキシ塩化リン (6.93 mL) の混合物にN, N-ジメチルアニリン (0.2 mL) を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、10%メタノール/ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル=1：1) で精製し、3- [(2-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ] -N, N-ジメチルアニリン (0.45 g) を得た。

LCMS(m/z) 288.5 [M+H]⁺.

(第5工程)

3- [(2-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ] -N, N-ジメチルアニリン (0.3 g, 1.04 mmol) と5-ブromo-1H-インドール-3-アミン (0.33 g, 1.57 mmol) を用

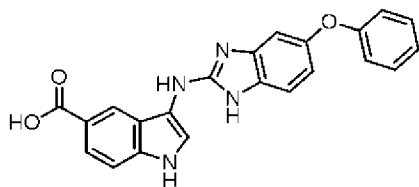
い、実施例 11 の第 3 工程と同様の方法によって、標記化合物 (37 mg) を得た。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.3, 8.4$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.86 (s, 6H); LCMS(m/z) 462.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0074] 実施例 27

3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-1H-インドール-5-カルボン酸の製造

[化36]



(第 1 工程)

3-ニトロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (2.3 g, 10.45 mmol) を THF / 1,4-ジオキサン / 2N 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒 (1 : 1 : 1, 60 mL) に加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物に 2N 塩酸水を加え、有機層を減圧下で濃縮した。懸濁液をろ過し、固体を水で洗浄後、乾燥させて 3-ニトロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (1.34 g) を得た。

LCMS(m/z) 205.07 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0075] (第 2 工程)

3-ニトロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (1.34 g, 6.5 mmol) をメタノール / 飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (35 : 26, 61 mL) に溶解し、亜鉛末 (4.25 g, 65.0 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌したこの混合物に、 Boc_2O (1.7 g, 7.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、セラ

イトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－７：３）で精製し、３－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－１Ｈ－インドール－５－カルボン酸（５７０ｍｇ）を得た。

LCMS(m/z) 275.10 [M-H]⁻.

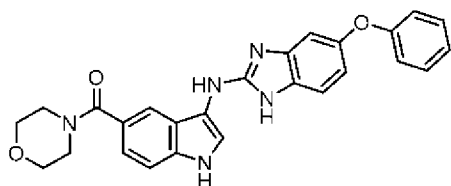
（第３工程）

３－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－１Ｈ－インドール－５－カルボン酸（１００ｍｇ，０．３６２ｍｍｏｌ）と２－クロロ－５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール（８１ｍｇ，０．３２９ｍｍｏｌ）を４Ｎ塩酸／１，４－ジオキサン溶液とDMFの混合溶媒（６：１，３．５ｍＬ）に加え、還流条件下で６時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９：１）で粗精製し、さらに、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物（２．７ｍｇ）を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (brs, 1H), 10.77 – 10.59 (m, 1H), 9.38 (brs, 1H), 8.47 (brs, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 3H), 6.74 – 6.61 (m, 1H); LCMS(m/z) 385.2 [M+H]⁺.

[0076] 実施例 28

モルホリノ {３－〔（５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－２－イル）アミノ〕－１Ｈ－インドール－５－イル} メタノンの製造
[化37]



３－〔（５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－２－イル）アミノ〕－１Ｈ－インドール－５－カルボン酸（１０ｍｇ，０．０２６ｍｍｏ

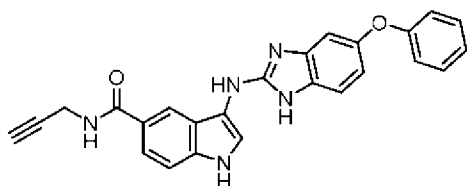
1) のピリジン溶液 (0.5 mL) にモルホリン (2.72 mg, 0.029 mmol) と EDCI・HCl (5.49 mg, 0.031 mmol) を加えて室温で6時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0－19：1) で粗精製し、標記化合物 (4 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 – 11.01 (m, 1H), 10.80 – 10.66 (m, 1H), 9.21 – 9.15 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.97 – 6.84 (m, 3H), 6.72 – 6.60 (m, 1H), 3.63 – 3.50 (m, 8H); LCMS(m/z) 454.3 [M+H]⁺.

[0077] 実施例 29

3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-N-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-インドール-5-カルボキサミドの製造

[化38]



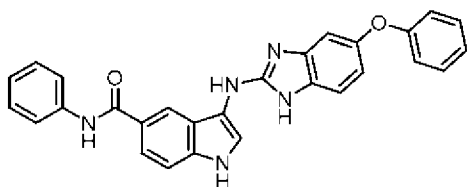
3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-1H-インドール-5-カルボン酸 (50 mg, 0.13 mmol) のピリジン溶液 (1 mL) にプロパルギルアミン (10.75 mg, 0.195 mmol) と EDCI・HCl (37.4 mg, 0.195 mmol) を加えて室温で22時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0－9：1) で粗精製し、さらに、シリカゲルクロマトグラ

フィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９：１）で精製し、標記化合物（２．５ｍｇ）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 – 11.04 (m, 1H), 10.66 – 10.56 (m, 1H), 9.21 – 9.19 (m, 1H), 8.77 – 8.72 (m, 1H), 8.29 (brs, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 3H), 6.72 – 6.58 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 3.09 (t, J = 2.4 Hz, 1H); LCMS(m/z) 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0078] 実施例 30

３－〔（５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ〔 d 〕イミダゾール－２－イル）アミノ〕－ N －フェニル－１Ｈ－インドール－５－カルボキサミドの製造
[化39]



３－〔（５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ〔 d 〕イミダゾール－２－イル）アミノ〕－１Ｈ－インドール－５－カルボン酸（４６ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（１ｍＬ）にアニリン（１６．７２ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）とＥＤＣＩ・ HCl （３４．４ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を加えて室温で１６時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－１９：１）で粗精製し、さらに、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－１９：１）で精製し、標記化合物（４ｍｇ）を得た。

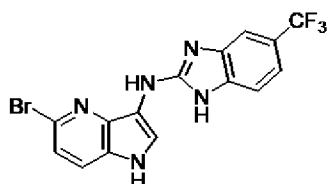
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 – 11.08 (m, 1H), 10.69 – 10.58 (m, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 – 9.25 (m, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.74 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 7.28

- 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.73 - 6.61 (m, 1H); LCMS(m/z) 460.2 [M+H]⁺.

[0079] 実施例 3 1

N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化40]



(第1工程)

5-ブロモ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (100 mg, 0.413 mmol) をメタノール／飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2 : 1, 3 mL) に溶解し、亜鉛末 (270 mg, 4.13 mmol) を加え、室温で10分撹拌した。この混合物に、Boc₂O (108 mg, 0.496 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物をエタノールで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して (5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (120 mg) を得た。

[0080] (第2工程)

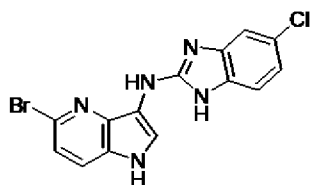
(5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (40 mg, 0.128 mmol) と2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (28.3 mg, 0.128 mmol) を4N塩酸／1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) に加え、還流条件下で1.5時間撹拌した。反応を完結させるために、混合物にDMF (1 mL) を加え、還流条件下でさらに2.5時間撹拌した。

反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）で粗精製し、さらに、ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（８ｍｇ）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (brs, 1H), 10.92 – 10.76 (m, 1H), 9.61 – 9.48 (m, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.43 (brd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 2H); LCMS(m/z) 398.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0081] 実施例 32

N－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン－３－イル）－５－クロロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－２－アミンの製造
[化41]



（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン－３－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（４０ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）と２，５－ジクロロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール（２３．９６ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）を４Ｎ塩酸／１，４－ジオキサン溶液（２ｍＬ）に加え、還流条件下で１．５時間攪拌した。反応を完結させるために、混合物にＤＭＦ（１ｍＬ）を加え、還流条件下でさらに２．５時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）で粗精製し、さらに、ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（９ｍｇ）。

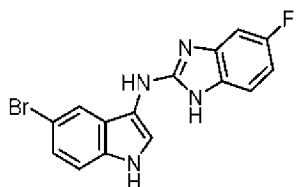
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (brs, 1H), 10.66 – 10.55 (m, 1H), 9.37 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 18.4, 8.3 Hz, 1H); LCMS(m/z) 364

.0 [M+H]⁺.

[0082] 実施例 3 3

N-（5-ブロモ-1H-インドール-3-イル）-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化42]



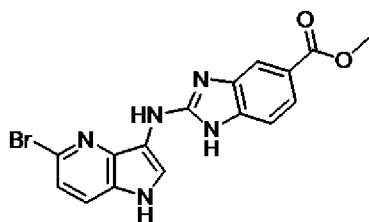
2-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（0.1 g, 0.59 mmol）と5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン（0.148 g, 0.7 mmol）を用い、実施例 1 4 の第3工程と同様の方法によって、標記化合物（40 mg）を得た。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 11.07 – 10.97（m, 1H）, 10.83 – 10.69（m, 1H）, 9.14 – 9.04（m, 1H）, 7.89 – 7.76（m, 2H）, 7.37 – 7.29（m, 1H）, 7.24 – 7.17（m, 1H）, 7.14 – 7.11（m, 1H）, 7.03 – 6.93（m, 1H）, 6.82 – 6.64（m, 1H）; LCMS(m/z) 345.0 [M+H]⁺.

[0083] 実施例 3 4

2-〔（5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）アミノ〕-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチルの製造

[化43]



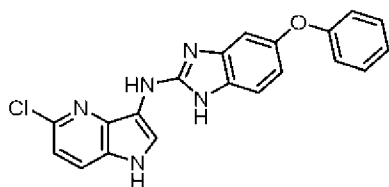
（5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（45.1 mg, 0.144 mmol）のNMP溶液（2 mL）に2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル（32 mg, 0.152 mmol）とp-トルエンスルホン酸-

水和物 (43.3 mg, 0.228 mmol) を加え、120℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた粗生成物をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0-97：3) で粗精製し、さらに、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (4 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (brs, 1H), 10.95 – 10.71 (m, 1H), 9.61 – 9.43 (m, 1H), 8.30 (brs, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 3.83 (s, 3H); LCMS(m/z) 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0084] 実施例 35

N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造
[化44]



(第1工程)

5-クロロ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (50 mg, 0.253 mmol) をメタノール／飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2：1, 3 mL) に溶解し、亜鉛末 (165 mg, 2.53 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この混合物に、 Boc_2O (66.3 mg, 0.304 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮して (5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (60 mg) を得た。

[0085] (第2工程)

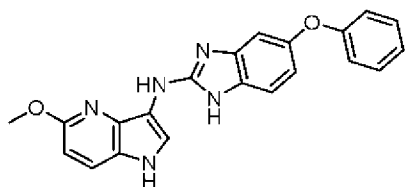
(5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミ

ン酸 *tert*-ブチル (60 mg, 0.224 mmol) の NMP 溶液 (1.5 mL) に 2-クロロ-5-フェノキシ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール (43.9 mg, 0.179 mmol) と p-トルエンスルホン酸-水和物 (63.9 mg, 0.336 mmol) を加え、120℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた粗生成物をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0-19：1) で粗精製し、さらに、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝1：0-19：1) で精製し、標記化合物 (11 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.53 – 10.42 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H), 7.27 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 3H), 6.74 – 6.61 (m, 1H); LCMS(m/z) 376.1 [M+H]⁺.

[0086] 実施例 36

N-(5-メトキシ-1*H*-ピロロ[3, 2-*b*]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造
[化45]



(第1工程)

濃硫酸 (1.5 mL) に硝酸カリウム (75 mg, 0.742 mmol) を加え、室温で1分間撹拌した。反応液を-20℃に冷却後、5-メトキシ-1*H*-ピロロ[3, 2-*b*]ピリジン (100 mg, 0.675 mmol) を加えて-20℃で30分間撹拌した。反応混合物に氷水加え、28%アンモニア水を加えて塩基性にした。析出した固体をろ取し、乾燥後、5-メトキシ-3-ニトロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*b*]ピリジン (87 mg) を得

た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); LCMS(m/z) 194.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0087] (第2工程)

5-メトキシ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (87 mg, 0.45 mmol) をメタノール/飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2 : 1, 4.5 mL) に溶解し、亜鉛末 (294 mg, 4.5 mmol) を加え、室温で10分撹拌した。この混合物に、 Boc_2O (118 mg, 0.54 mmol) を加え、室温で20分間撹拌した。反応混合物をエタノールで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-97 : 3) で精製し、(5-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (60 mg) を得た。

(第3工程)

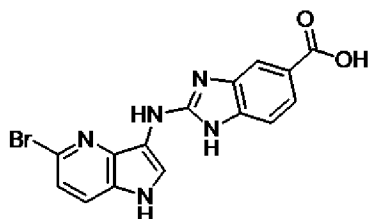
(5-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (60 mg, 0.228 mmol) のNMP溶液 (1.5 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (39 mg, 0.16 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (65 mg, 0.342 mmol) を加え、120℃で3.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-19 : 1) で粗精製し、さらに、イオン交換カラム (SCX) で精製し、標記化合物 (8 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.70 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0088] 実施例37

2-[(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸の製造

[化46]



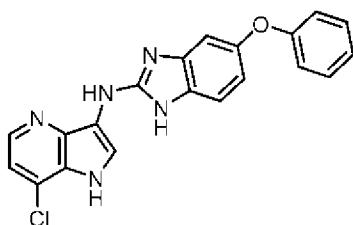
(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (127 mg, 0.407 mmol) と 2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (76 mg, 0.387 mmol) を 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液 (3 mL) に加え、還流条件下で 2.5 時間攪拌した。反応を完結させるために、混合物に DMF (1 mL) を加え、還流条件下でさらに 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-0 : 1) で粗精製し、さらに、HPLC 分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (4 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 - 11.28 (m, 1H), 10.92 - 10.76 (m, 1H), 9.55 - 9.39 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H); LCMS(m/z) 374.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0089] 実施例 38

N-(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化47]



(第1工程)

濃硫酸 (1.5 mL) に硝酸カリウム (93 mg, 0.918 mmol) を加え、室温で1分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (100 mg, 0.655 mmol) を加えて、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に氷水加え、28%アンモニア水を加えて塩基性にして析出した固体をろ取し、乾燥後、7-クロロ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (68 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H); LCMS(m/z) 198.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0090] (第2工程)

7-クロロ-3-ニトロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (68 mg, 0.344 mmol) をメタノール/飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2:1, 3 mL) に溶解し、亜鉛末 (225 mg, 3.44 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この混合物に、 Boc_2O (90 mg, 0.413 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をエタノールで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=1:0-49:1) で精製し、(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (45 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

(第3工程)

(7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (40 mg, 0.149 mmol) のNMP溶液 (1 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (29.2 mg, 0.120 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (42.6 mg, 0.224 mmol) を加え、120℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析

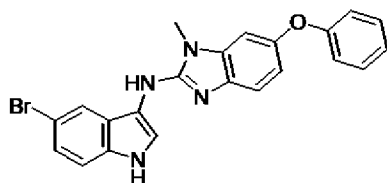
出した固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－１９：１）で粗精製し、さらに、イオン交換カラム（ＳＣＸ）で精製し、標記化合物（１４ｍｇ）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.72 (brd, J = 8.3 Hz, 1H); LCMS(m/z) 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0091] 実施例 39

N－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－１－メチル－６－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－アミンの製造

[化48]



（第１工程）

２－ニトロ－５－フェノキシアニリン（１００ｍｇ，０．４３４ｍｍｏｌ）のDMF（１ｍＬ）溶液に、氷冷下で６０％水素化ナトリウム（１９．１１ｍｇ，０．４７８ｍｍｏｌ）を加えて１０分間撹拌したのち、ヨウ化メチル（６７．８ｍｇ，０．４７８ｍｍｏｌ）のDMF（１ｍＬ）溶液を加え、室温で１０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、N－メチル－２－ニトロ－５－フェノキシアニリン（１０６ｍｇ）を得た。

LCMS(m/z) 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0092] （第２工程）

N－メチル－２－ニトロ－５－フェノキシアニリン（１０２ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）を用い、実施例２３の第２工程と同様の方法によって、N１－メチル－５－フェノキシベンゼン－１，２－ジアミン（９０ｍｇ）を得た。

LCMS(m/z) 215.2 [M+H]⁺.

(第3工程)

N 1-メチル-5-フェノキシベンゼン-1, 2-ジアミン (86.5 mg, 0.403 mmol) を用い、実施例3の第1工程と同様の方法によって、1-メチル-6-フェノキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (55.2 mg) を得た。

LCMS(m/z) 241.2 [M+H]⁺.

[0093] (第4工程)

1-メチル-6-フェノキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (53 mg, 0.221 mmol) を用い、実施例3の第2工程と同様の方法によって、2-クロロ-1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (32.4 mg) を得た。

LCMS(m/z) 259.1 [M+H]⁺.

(第5工程)

2-クロロ-1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (6 mg, 0.023 mmol) と5-ブロモ-1H-インドール-3-アミン (5.38 mg, 0.026 mmol) を4N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (0.504 mL) に加え、120℃で48時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却後、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (1.9 mg)。

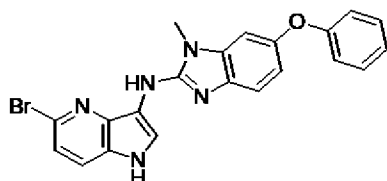
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 433.1 [M+H]⁺.

[0094] 実施例40

N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-1

ーメチルー6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
の製造

[化49]



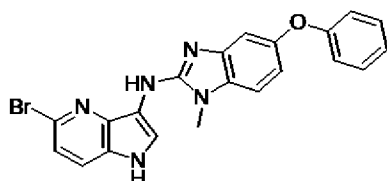
2-クロロ-1-メチルー6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (5 mg, 0.019 mmol) と (5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (6.64 mg, 0.021 mmol) を4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) に加え、120℃で6日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をHPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (1.3 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 434.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0095] 実施例 4 1

N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチルー5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
の製造

[化50]



(第1工程)

2-ニトロ-4-フェノキシアニリン (230 mg, 1 mmol) を用い、実施例39の第1工程と同様の方法によって、N-メチル-2-ニトロ-4-フェノキシアニリン (241 mg) を得た。

LCMS(m/z) 245.2 [M+H]⁺.

[0096] (第2工程)

N-メチル-2-ニトロ-4-フェノキシアニリン (237 mg, 0.97 mmol) を用い、実施例23の第2工程と同様の方法によって、N1-メチル-4-フェノキシベンゼン-1,2-ジアミン (193 mg) を得た。

LCMS(m/z) 215.2 [M+H]⁺.

(第3工程)

N1-メチル-4-フェノキシベンゼン-1,2-ジアミン (190 mg, 0.887 mmol) を用い、実施例26の第3工程と同様の方法によって、1-メチル-5-フェノキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (142 mg) を得た。

LCMS(m/z) 241.2 [M+H]⁺.

[0097] (第4工程)

1-メチル-5-フェノキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン (140 mg, 0.583 mmol) を用い、実施例3の第2工程と同様の方法によって、2-クロロ-1-メチル-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (68 mg) を得た。

LCMS(m/z) 259.2 [M+H]⁺.

(第5工程)

2-クロロ-1-メチル-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (12 mg, 0.046 mmol) と (5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (15.93 mg, 0.051 mmol) を用い、実施例14の第3工程と同様の方法によって、標記化合物をギ酸塩として得た (2.5 mg)。

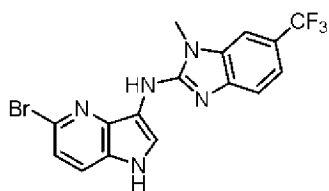
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H),

8.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 3H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ; LCMS(m/z) 434.2 $[M+H]^+$.

[0098] 実施例 4 2

N – (5 – ブロモ – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン – 3 – イル) – 1 – メチル – 6 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – アミンの製造

[化51]



(第 1 工程)

2 – クロロ – 1 – ニトロ – 4 – (トリフルオロメチル) ベンゼン (400 mg, 1.773 mmol) と 2 M メチルアミン / THF 溶液 (2.22 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。反応を完結させるために、得られた残渣を再度 2 M メチルアミン / THF 溶液 (2.22 mL) を用いて同様の反応、後処理をし、N – メチル – 2 – ニトロ – 5 – (トリフルオロメチル) アニリン (379 mg) を得た。

LCMS(m/z) 221.3 $[M+H]^+$.

[0099] (第 2 工程)

N – メチル – 2 – ニトロ – 5 – (トリフルオロメチル) アニリン (377 mg, 1.712 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解させ、10%パラジウムカーボン (91 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間反応を行った。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮することで N1 – メチル – 5 – (トリフルオロメチル) ベンゼン – 1, 2 – ジアミン (300 mg) を得た。

LCMS(m/z) 191.1 $[M+H]^+$.

(第3工程)

N 1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 2-ジアミン (297 mg, 1.562 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、CDI (380 mg, 2.343 mmol) の THF (10 mL) 溶液を加え、70 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0-0 : 1) で精製し、1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (202 mg) を得た。

LCMS(m/z) 217.1 [M+H]⁺.

[0100] (第4工程)

1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン (201 mg, 0.93 mmol) を用い、実施例3の第2工程と同様の方法によって、2-クロロ-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (103 mg) を得た。

LCMS(m/z) 235.1 [M+H]⁺.

(第5工程)

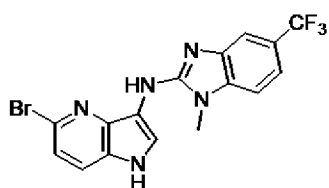
2-クロロ-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (15 mg, 0.064 mmol) と (5-ブロモ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (21.95 mg, 0.07 mmol) の NMP (0.3 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (18.24 mg, 0.096 mmol) を加え、120 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0-0 : 1、次いで酢酸エチル: メタノール = 1 : 0-0 : 1) で精製し、イオン交換カラム (SCX) で処理して標記化合物 (7.3 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 3H), 3.82 (s, 3H) ; LCMS(m/z) 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0101] 実施例 4 3

N – (5 – ブロモ – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン – 3 – イル) – 1 – メチル – 5 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – アミンの製造

[化52]



(第 1 工程)

1 – メチル – 5 – (トリフルオロメチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – オン (316 mg, 1.462 mmol) を用い、実施例 3 の第 2 工程と同様の方法によって、2 – クロロ – 1 – メチル – 5 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール (246 mg) を得た。

LCMS(m/z) 235.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0102] (第 2 工程)

2 – クロロ – 1 – メチル – 5 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール (11 mg, 0.047 mmol) と (5 – ブロモ – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル (16.10 mg, 0.052 mmol) の NMP (0.3 mL) 溶液に p – トルエンスルホン酸一水和物 (13.38 mg, 0.07 mmol) を加え、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、イオン交換カラム (SCX) で処理し、HPLC 分取クロマトグラフィーを用いて精製して標記化合物をギ酸塩として得た (1.5 mg)。

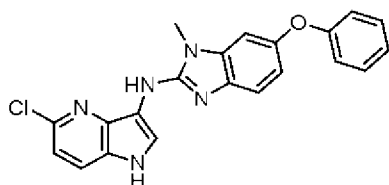
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H),

8.20 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); LCMS(m/z) 410.1 $[M+H]^+$.

[0103] 実施例 4 4

N – (5 – クロロ – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン – 3 – イル) – 1 – メチル – 6 – フェノキシ – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – アミンの製造

[化53]



2 – クロロ – 1 – メチル – 6 – フェノキシ – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール (18 mg, 0.07 mmol) と (5 – クロロ – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル (20.49 mg, 0.077 mmol) の NMP (0.5 mL) 溶液に p – トルエンスルホン酸一水和物 (19.85 mg, 0.104 mmol) を加え、120℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 – 0 : 1、次いで酢酸エチル : メタノール = 1 : 0 – 0 : 1) で精製し、標記化合物 (7.4 mg) を得た。

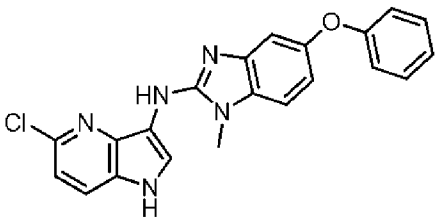
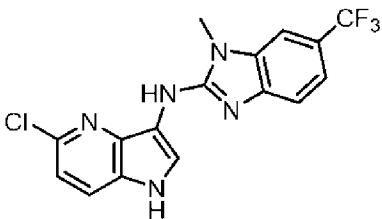
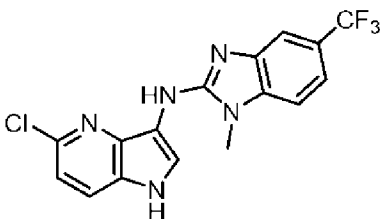
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.2 $[M+H]^+$.

[0104] 実施例 4 5 ~ 4 7

以下の実施例化合物〔表 1〕は、それぞれ対応する原料を用い、上述の実施例 4 4 記載の方法に従い、必要に応じて、有機合成化学で通常用いられる方法を適宜組み合わせて製造した。

また、各々の化合物の物理化学データを〔表 2〕に示した。

〔0105〕〔表 1〕

実施例	構造式	化合物名
45		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
46		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
47		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

〔0106〕

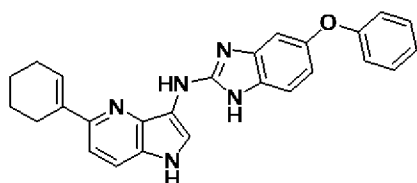
[表2]

実施例	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] ⁺
45	(DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 3H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 3.76 (s, 3H).	390.2
46	(DMSO-d ₆) δ 11.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).	366.1
47	(DMSO-d ₆) δ 11.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).	366.1

[0107] 実施例 48

N-〔5-（シクロヘキサ-1-エン-1-イル）-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン-3-イル〕-5-フェノキシ-1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-2-アミンの製造

[化54]



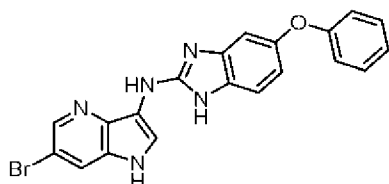
N-（5-ブromo-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン-3-イル）-5-フェノキシ-1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-2-アミン（75 mg, 0.178 mmol）を1, 4-ジオキサン／水の混合溶媒（10：1, 2.2 mL）に溶解し、1-シクロヘキセン-1-イル-ボロン酸（33.7 mg, 0.268 mmol）、ビス〔ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン〕ジクロロパラジウム（II）（12.64 mg, 0.018 mmol）およびフッ化セシウム（81 mg, 0.535 mmol）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて100℃で30分間反

応させた。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－０：１）で粗精製し、さらに、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（２ｍｇ）。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 422.2 [$M+H$] $^+$.

[0108] 実施例 49

N－（６－ブロモ－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン－３－イル）－５－フェノキシ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－２－アミンの製造
[化55]



（第１工程）

６－ブロモ－３－ニトロ－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン（３０１ｍｇ，１．２４４ｍｍｏｌ）をメタノール／飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒（２：１，１５ｍＬ）に溶解し、亜鉛末（８１３ｍｇ，１２．４４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１０分撹拌した。この混合物に、 Boc_2O （３２６ｍｇ，１．４９２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物をエタノールで希釈後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）で精製し、（６－ブロモ－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｂ〕ピリジン－３－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（２５０ｍｇ）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0109] (第2工程)

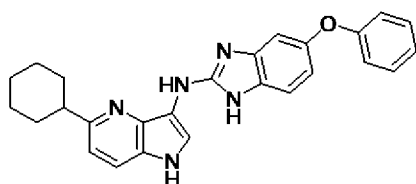
(6-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg, 0.707 mmol) のNMP溶液 (3 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (156 mg, 0.637 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (202 mg, 1.061 mmol) を加え、120℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-19：1) で精製し、標記化合物 (20 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (brs, 1H), 10.61 (brs, 1H), 9.48 (brs, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 3H), 6.71 (brd, J = 8.3 Hz, 1H); LCMS(m/z) 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0110] 実施例50

N-(5-シクロヘキシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化56]



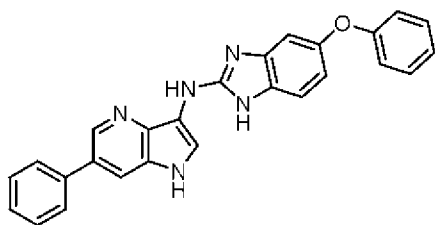
N-[5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル]-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン (16 mg, 0.038 mmol) をエタノール/酢酸

エチルの混合溶媒（１：１，３ｍＬ）に溶解させ、１０％パラジウムカーボン（４．０４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１．５時間攪拌し、さらに５０℃で終夜攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。反応を完結させるために、得られた残渣を、エタノール溶媒（１ｍＬ）に溶解させ、１０％パラジウムカーボン（４．０４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（０．３５ｍｇ）。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 3H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.40 – 1.30 (m, 1H); LCMS(m/z) 422.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0111] 実施例 5 1

５－フェノキシ－ N －（６－フェニル－１ H －ピロロ〔３，２－ b 〕ピリジン－３－イル）－１ H －ベンゾ〔 d 〕イミダゾール－２－アミンの製造
[化57]



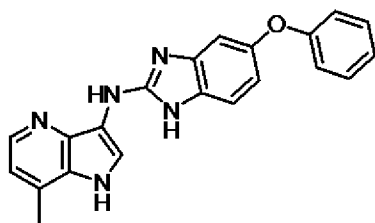
N －（６－ブロモ－１ H －ピロロ〔３，２－ b 〕ピリジン－３－イル）－５－フェノキシ－１ H －ベンゾ〔 d 〕イミダゾール－２－アミン（１２ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン／水の混合溶媒（１０：１，０．５５ｍＬ）に溶解し、フェニルボロン酸（５．２２ｍｇ，０．０４３ｍｍｏｌ）、ビス〔ジ－*tert*－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン〕ジクロロパラジウム（ I ）（１２．０２ｍｇ，０．００２８６

mol) およびフッ化セシウム (13.01 mg, 0.086 mmol) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 100℃ で 30 分間反応させた。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 – 19 : 1) で精製し、標記化合物 (7 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 – 11.02 (m, 1H), 10.74 – 10.65 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (brd, J = 13.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 23.8, 8.8 Hz, 1H); LCMS(m/z) 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0112] 実施例 5 2

N – (7 – メチル – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン – 3 – イル) – 5 – フェノキシ – 1 H – ベンゾ [d] イミダゾール – 2 – アミンの製造
[化58]



(第 1 工程)

濃硫酸 (1.5 mL) に硝酸カリウム (107 mg, 1.059 mmol) を加え、室温で 1 分間攪拌したのち、0℃ に冷却し、7 – メチル – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン (100 mg, 0.757 mmol) を加えて、0℃ で 40 分間攪拌した。反応混合物に氷水加え、28% アンモニア水を加えて塩基性にし、析出した固体をろ取し、乾燥後、7 – メチル – 3 – ニトロ – 1 H – ピロロ [3, 2 – b] ピリジン (115 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 0.9 Hz, 3H)

); LCMS(m/z) 178.09 [M+H]⁺.

[0113] (第2工程)

7-メチル-3-ニトロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (114 mg, 0.643 mmol) をメタノール／飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2 : 1, 4.5 mL) に溶解し、亜鉛末 (421 mg, 6.43 mmol) を加え、室温で10分撹拌した。この混合物に、Boc₂O (169 mg, 0.772 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-97 : 3) で精製し、(7-メチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (120 mg) を得た。

LCMS(m/z) 248.16 [M+H]⁺.

(第3工程)

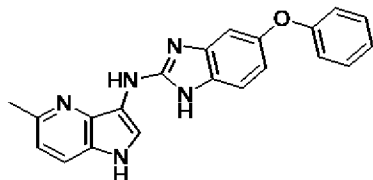
(7-メチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (110 mg, 0.445 mmol) のNMP溶液 (2 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (76 mg, 0.311 mmol) とp-トルエンスルホン酸一水和物 (127 mg, 0.667 mmol) を加え、120℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-19 : 1) で粗精製し、さらに、HPLC分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た (44 mg)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.42 (brs, 1H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 0.8 Hz, 3H); LCMS(m/z)

356.2 [M+H]⁺.

[0114] 実施例 53

N-(5-メチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造
[化59]



(第1工程)

(5-ブロモ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (125 mg, 0.4 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL) に、トリメチルボロキシシン (75 mg, 0.601 mmol)、炭酸カリウム (221 mg, 1.602 mmol) および [1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (11) ジクロリド (27.2 mg, 0.04 mmol) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて130℃で1.5時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=1:0-97:3) で精製し、(5-メチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (35 mg) を得た。

[0115] (第2工程)

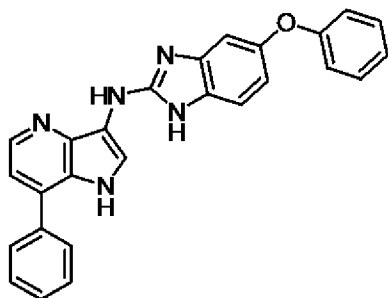
(5-メチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (35 mg, 0.142 mmol) のNMP溶液 (1.5 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (27.7 mg, 0.113 mmol) とp-トルエンスルホン酸-水和物 (40.4 mg, 0.212 mmol) を加え、120℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え

、析出した固体をろ取した。得られた粗生成物をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）で粗精製し、さらに、ＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物をギ酸塩として得た（８ｍｇ）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 – 10.80 (m, 1H), 9.07 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 356.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0116] 実施例 5 4

５－フェノキシ－ N －（７－フェニル－１ H －ピロロ〔３，２－ b 〕ピリジン－３－イル）－１ H －ベンゾ〔 d 〕イミダゾール－２－アミンの製造
[化60]



（第１工程）

７－クロロ－３－ニトロ－１ H －ピロロ〔３，２－ b 〕ピリジン（９５ｍｇ，０．４８１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン溶液／水の混合溶液（２：１，３ｍＬ）に溶解し、フェニルボロン酸（８８ｍｇ，０．７２１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２０４ｍｇ，１．９２３ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１１１ｍｇ，０．０９６ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１５０℃で３０分間反応させた。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－４：１）で粗精製し、中間体を得た。この中間体をメタノール／飽和

塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒（2：1，4.5 mL）に溶解し、亜鉛末（301 mg，4.60 mmol）を加え、室温で10分撹拌したのち、 Boc_2O （120 mg，0.552 mmol）を加え、室温で40分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0-1：1）で精製し、（7-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（90 mg）を得た。

[0117] （第2工程）

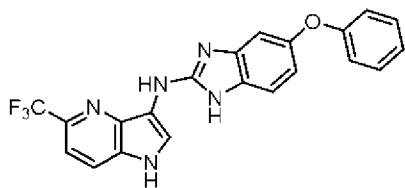
（7-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（90 mg，0.291 mmol）のNMP溶液（2 mL）に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（49.8 mg，0.204 mmol）とp-トルエンスルホン酸一水和物（83 mg，0.436 mmol）を加え、120℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝1：0-97：3）で粗精製し、さらに、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝1：0-97：3）で精製し、標記化合物（23 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.72 (brs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.69 (brd, J = 8.4 Hz, 1H); LCMS(m/z) 418.2 [$M+H$] $^+$.

[0118] 実施例 55

5-フェノキシ-N-〔5-（トリフルオロメチル）-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル〕-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化61]



(第1工程)

濃硫酸 (5 mL) に硝酸カリウム (243 mg, 2.407 mmol) を加え、室温で1分間攪拌後、反応液を0℃に冷却し、5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (320 mg, 1.719 mmol) を加えて、0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水加え、析出した固体をろ取し、乾燥させて3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (360 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LCMS(m/z) 232.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0119] (第2工程)

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (360 mg, 1.558 mmol) をメタノール／飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶媒 (2 : 1, 15 mL) に溶解し、亜鉛末 (1.02 g, 15.58 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この混合物に、 Boc_2O (408 mg, 1.869 mmol) を加え、室温で50分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0-97 : 3) で精製し、[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (310 mg) を得た。

(第3工程)

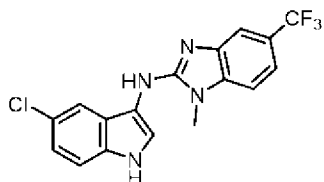
[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (53 mg, 0.176 mmol) のNMP溶液 (1.5 mL) に2-クロロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (30.1 mg, 0.123 mmol) とp-トルエ

ンスルホン酸一水和物（50.2 mg, 0.264 mmol）を加え、120℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた粗生成物をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝1：0－19：1）で精製し、標記化合物（22 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 – 11.42 (m, 1H), 10.61 – 10.53 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 3H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.75 – 6.65 (m, 1H); LCMS(m/z) 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 56

N-（5-クロロ-1H-インドール-3-イル）-1-メチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造
[化62]



（第1工程）

5-クロロ-1H-インドール-3-アミン塩酸塩（600 mg, 2.95 mmol）のTHF溶液（15 mL）に、チオホスゲン（374 mg, 3.25 mmol）とDIPA（764 mg, 5.91 mmol）を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、5-クロロ-3-イソチオシアナト-1H-インドール（617 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H); LCMS(m/z) 207.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

(第2工程)

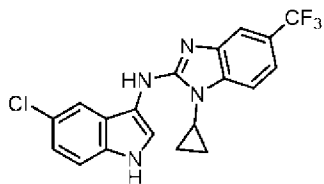
5-クロロ-3-イソチオシアナト-1H-インドール (411 mg, 1.97 mmol) のDMF溶液 (10 mL) にN1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (356 mg, 1.87 mmol) を加え、50℃で1時間半撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-4：1) で粗精製し、チオ尿素体 (413 mg) を得た。得られたチオ尿素体 (410 mg, 1.03 mmol) をDMF (8 mL) に溶解し、この溶液にEDC I・HCl (296 mg, 1.54 mmol) を加え、50℃で2時間撹拌した。反応を完結させるために、さらに、60℃で1時間半撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：0-1：1) で精製し、標記化合物 (273 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); LCMS(m/z) 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 57

N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化63]



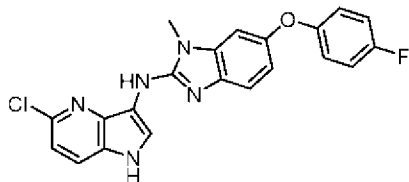
5-クロロ-3-イソチオシアナト-1H-インドール (617 mg, 2.96 mmol) のDMF溶液 (10 mL) にN1-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (607 mg, 2.81 mmol) を加え、50℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=1：0-19：1) で粗精製し、チオ尿素体 (758 mg) を得た。得られたチオ尿素体 (758 mg, 1.78 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、この溶液にEDCI・HCl (513 mg, 2.68 mmol) を加え、60℃で1時間半撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：0-1：1) およびアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：0-0：1で精製後、さらにクロロホルム：メタノール=1：0-49：1で精製) で粗精製した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄し、標記化合物 (295 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 2H); LCMS(m/z) 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例 58

N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの製造

[化64]



(第1工程)

(5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (4.5 g, 16.81 mmol) に4 N塩酸/酢酸エチル溶液 (60 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応懸濁液をろ過し、固体を乾燥させて5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-アミン塩酸塩 (3.4 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.26 (s, 3H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LCMS(m/z) 168.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(第2工程)

5-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-アミン塩酸塩 (3.4 g, 16.66 mmol) のTHF溶液 (100 mL) に、チオホスゲン (2.11 g, 18.33 mmol) とDIPEA (4.31 g, 33.3 mmol) を加え、室温で1時間半攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、5-クロロ-3-イソチオシアナト-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (3.49 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LCMS(m/z) 210.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(第3工程)

5-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (1 g, 5.88 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に、4-フルオロフェノール (988 mg, 8.82 mmol) と炭酸カリウム (1.625 g, 11.75 mmol) を加え、95℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈した。析出した固体をろ過し、水で洗浄後、固体を乾燥させ、5-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-2-ニトロアニリン (954 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 – 8.26 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 263.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(第4工程)

5-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-2-ニトロアニリン (954 mg, 3.64 mmol) をエタノール (10 mL) と酢酸エチル (10 mL) の混合溶媒に溶解し、10%パラジウムカーボン (116 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮して5-(4-フルオロフェノキシ)-N1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (845 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.55 – 6.48 (m, 1H), 6.12 – 6.04 (m, 2H), 4.83 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.65 (d, J = 5.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 233.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(第5工程)

5-クロロ-3-イソチオシアナト-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (66.2 mg, 0.316 mmol) のDMF溶液 (4 mL) に、5-(4-フルオロフェノキシ)-N1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (110 mg, 0.474 mmol)、EDCI·HCl (121 mg, 0.631 mmol)、ピリジン (250 mg, 3.16 mmol) を加え、100℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、

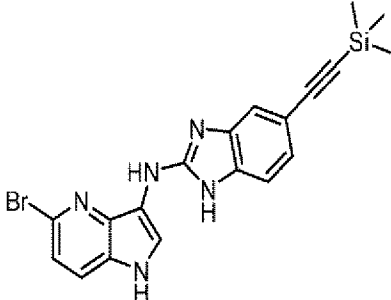
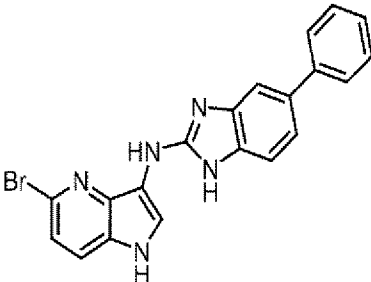
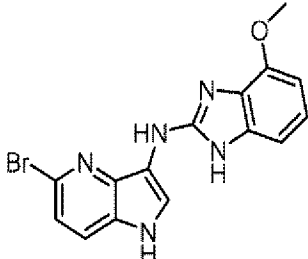
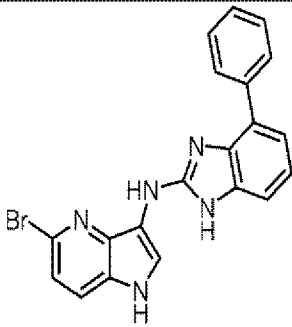
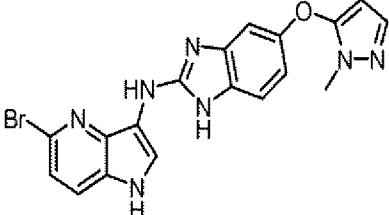
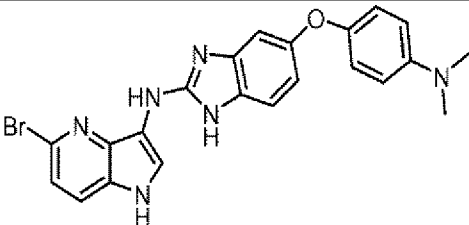
水と飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアミン修飾シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）およびシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０－９７：３）で粗精製後、イオン交換カラム（ＳＣＸ）で精製し、標記化合物（１４ｍｇ）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

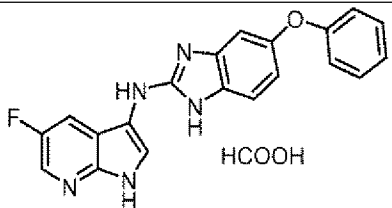
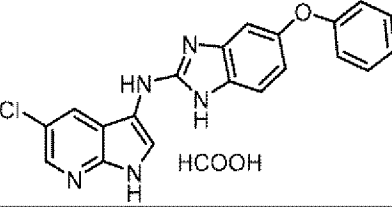
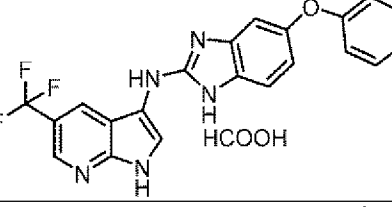
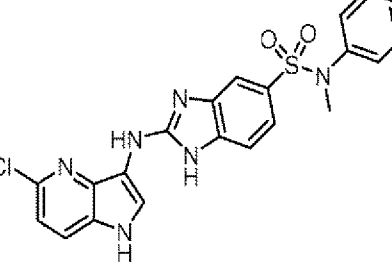
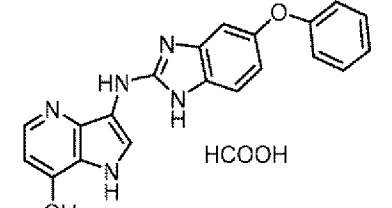
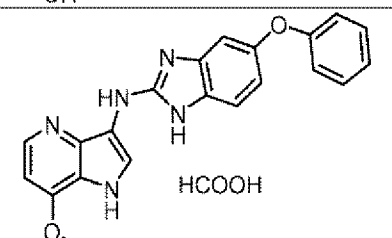
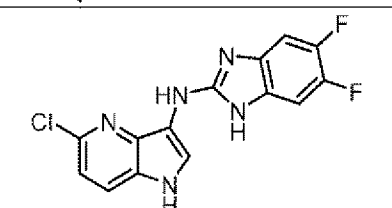
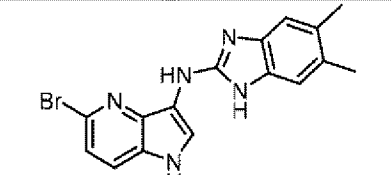
実施例 59～288

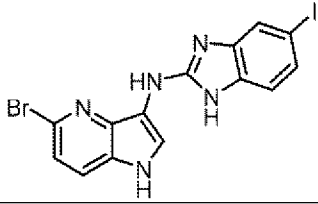
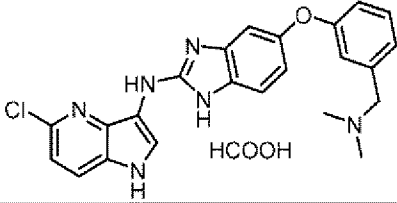
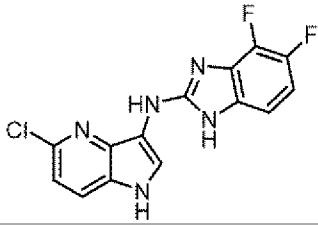
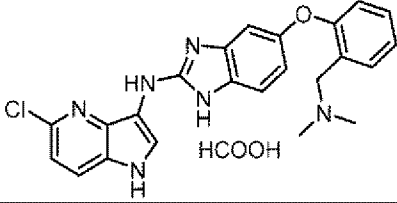
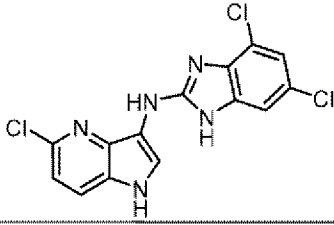
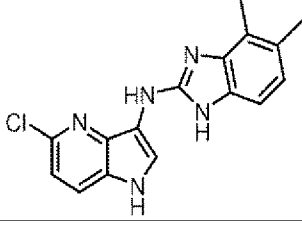
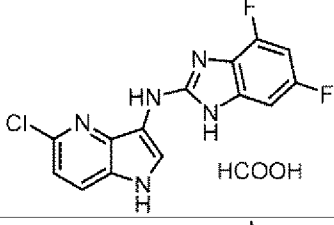
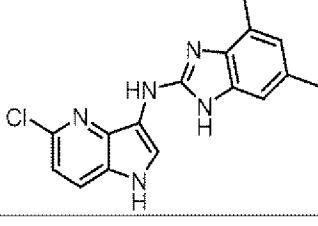
以下の実施例化合物〔表３〕は、それぞれ対応する原料（市販品、または市販化合物から公知の方法もしくはそれに準じた方法により誘導体化した化合物）を用い、上述の実施例記載の方法に従い、必要に応じて、有機合成化学で通常用いられる方法を適宜組み合わせて製造した。また、各々の化合物の物理化学データを〔表４〕に示した。

[表3]

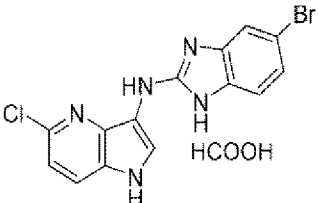
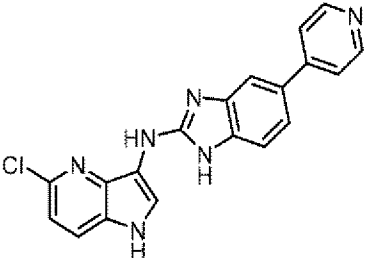
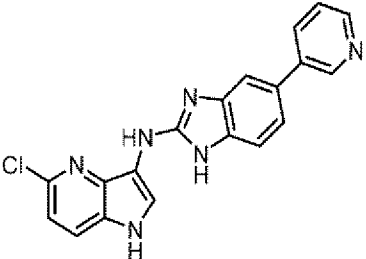
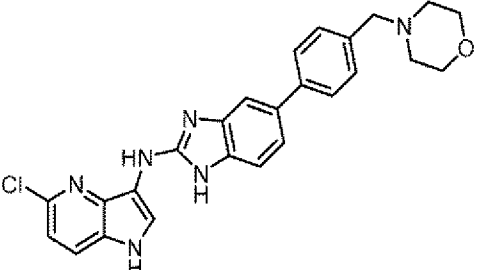
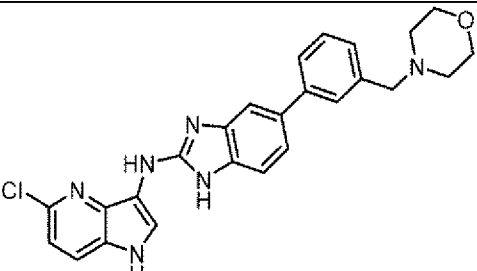
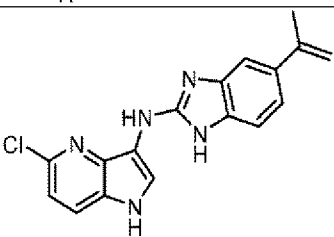
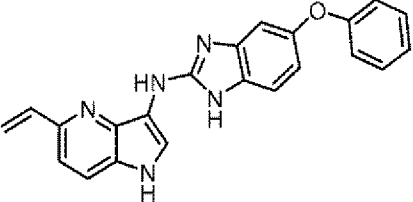
実施例	構造式	化合物名
59		N-(5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[(トリメチルシリル)エチニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
60		N-(5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
61		N-(5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
62		N-(5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
63		N-(5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
64		N-(5-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[4-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

65		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[3-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
66		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
67		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
68		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
69		5-(ベンジルオキシ)-N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
70		N7,N7-ジメチル-N3-(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3,7-ジアミン 塩酸塩
71		N-[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩

72		N-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
73		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
74		5-フェノキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
75		2-[(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]-N-メチル-N-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド
76		3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-オール 塩酸塩
77		N-(7-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
78		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
79		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

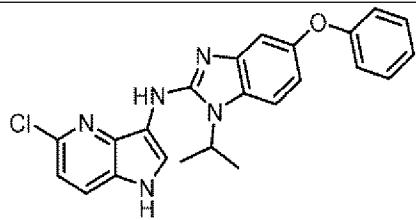
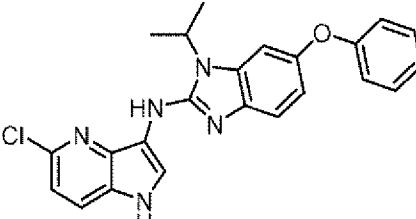
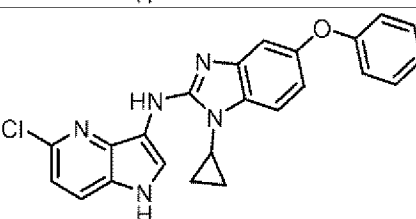
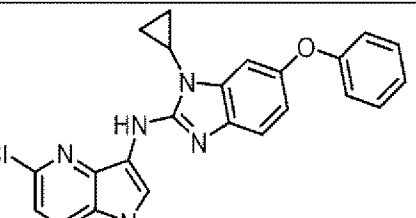
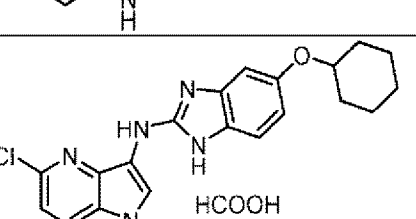
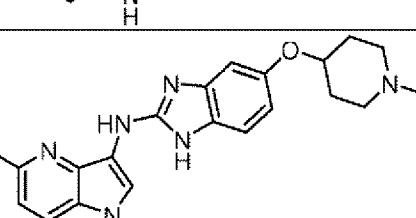
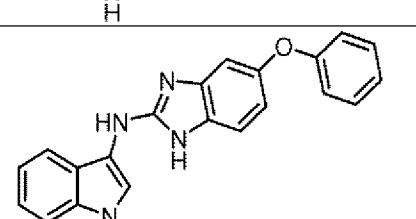
80		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-ヨード-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
81		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェノキシ}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
82		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
83		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェノキシ}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
84		4,6-ジクロロ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
85		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
86		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
87		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

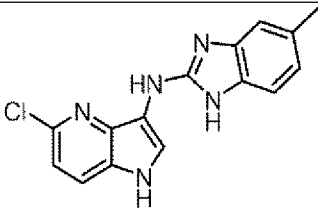
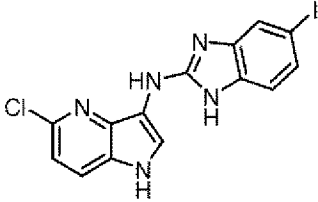
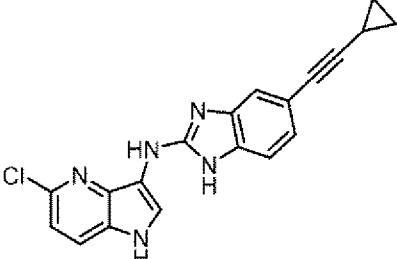
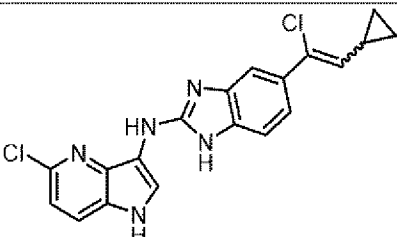
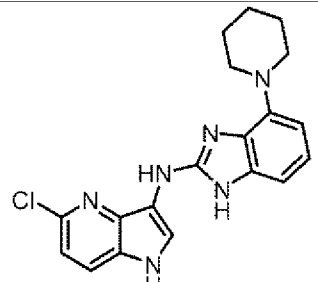
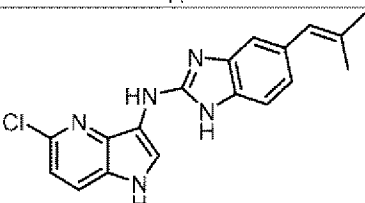
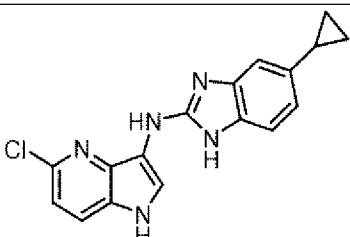
88		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
89		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
90		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-ブチル-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
91		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-ブチル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
92		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
93		N-(5-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
94		4,5-ジクロロ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

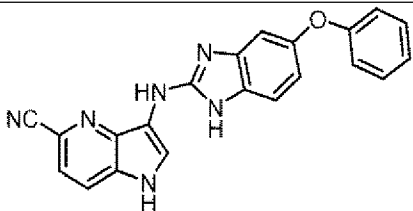
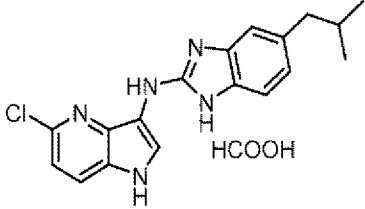
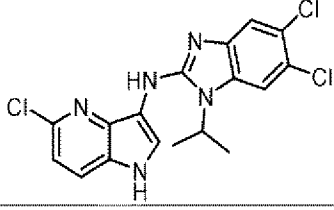
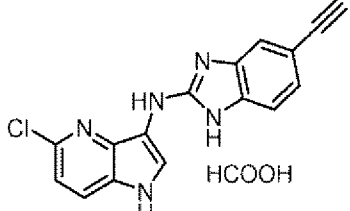
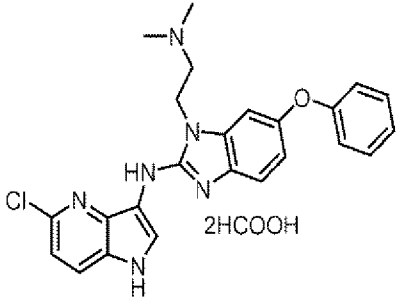
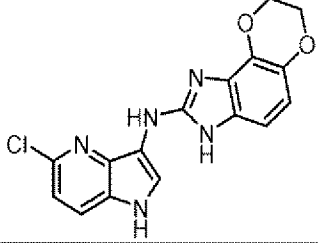
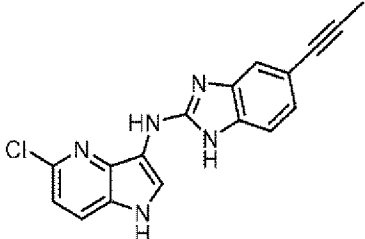
95		5-ブromo-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
96		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
97		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
98		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[4-(モルホリノメチル)フェニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
99		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[3-(モルホリノメチル)フェニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
100		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
101		5-フェノキシ-N-(5-ビニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

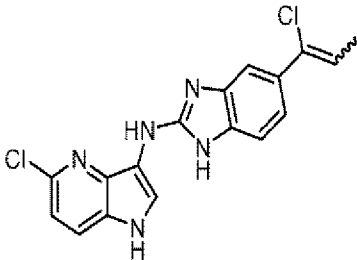
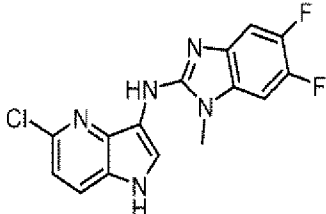
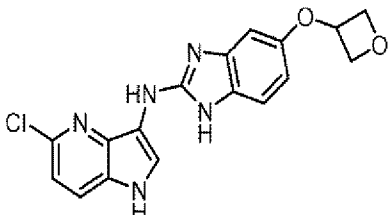
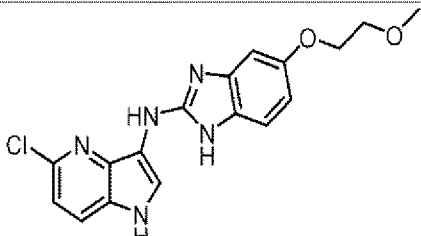
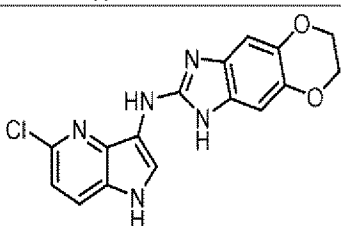
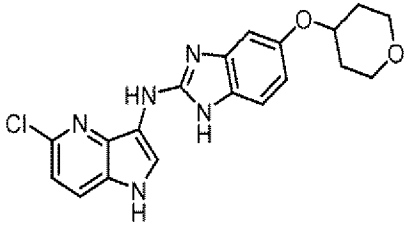
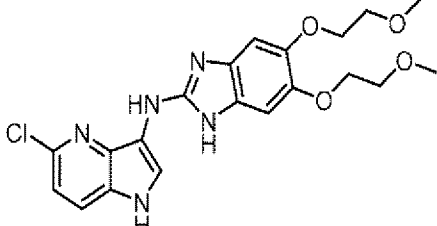
102		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
103		N-(5-エチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
104		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
105		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
106		5-フェノキシ-N-(5-[(トリメチルシリル)エチニル]-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
107		N-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
108		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

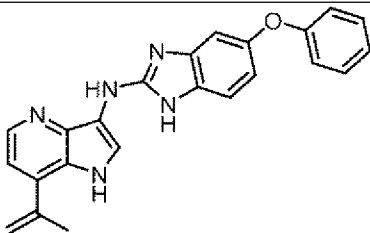
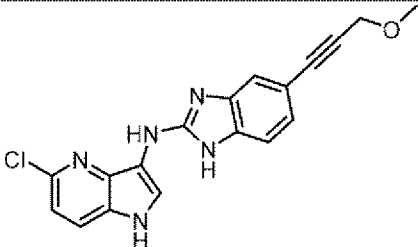
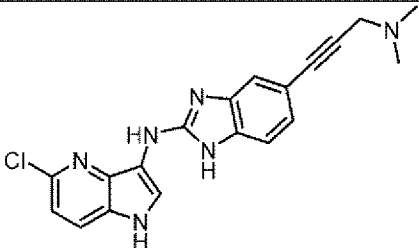
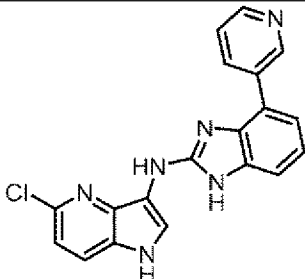
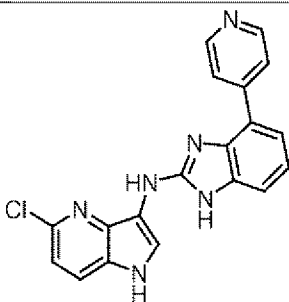
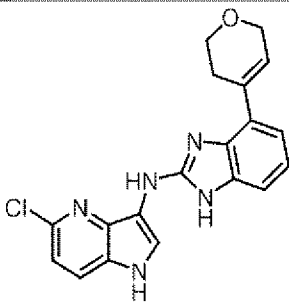
109		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
110		5,6-ジクロロ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
111		N-(5-エチニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
112		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
113		2-[(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボニトリル
114		(E)-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(2-エトキシビニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
115		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(2-エトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

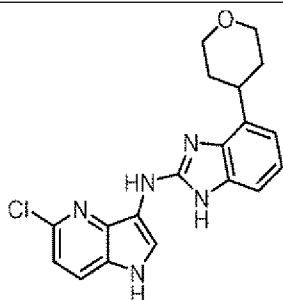
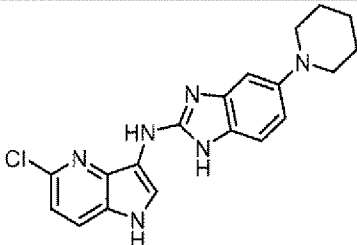
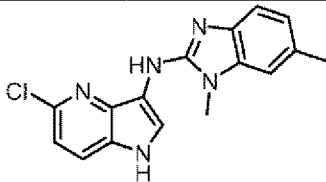
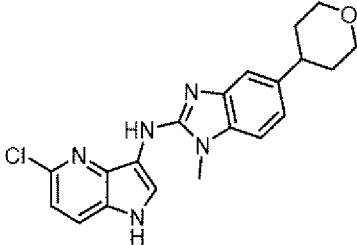
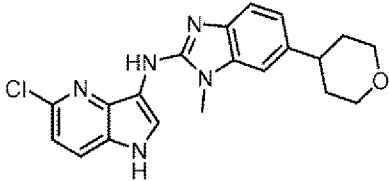
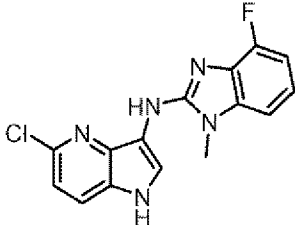
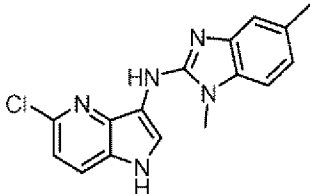
116		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
117		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
118		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
119		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
120		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
121		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
122		N,N-ジメチル-3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-1H-インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩

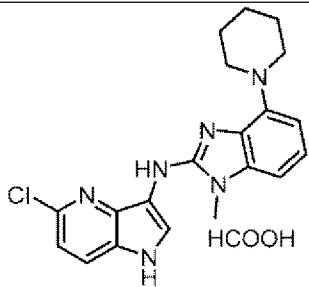
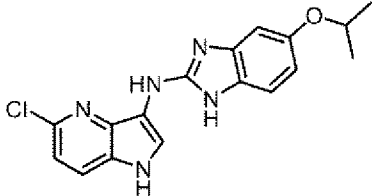
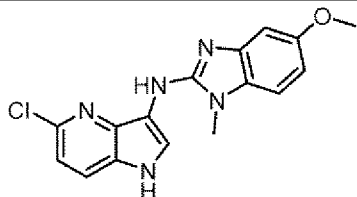
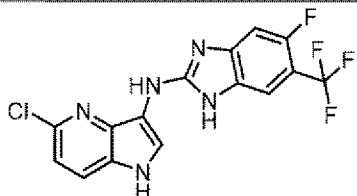
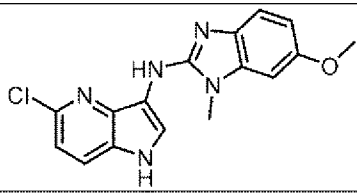
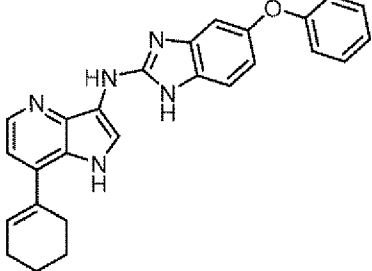
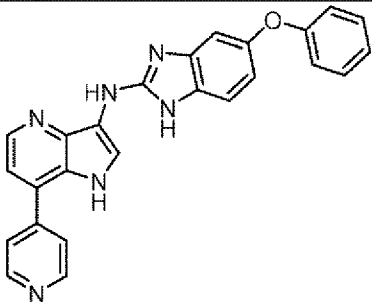
123		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
124		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-ヨード-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
125		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(シクロプロピルエチニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
126		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(1-クロロ-2-シクロプロピルビニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
127		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
128		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
129		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

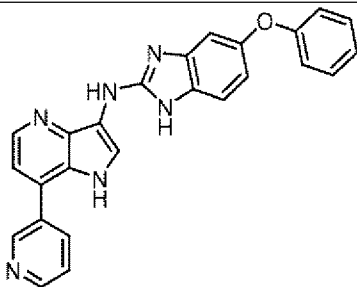
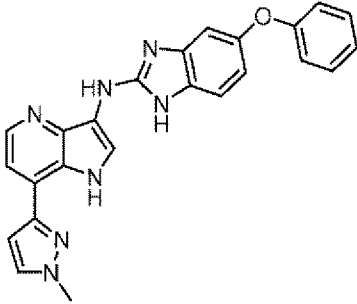
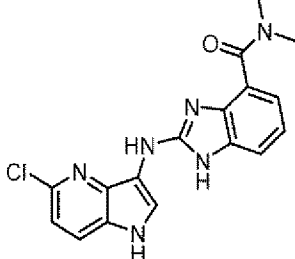
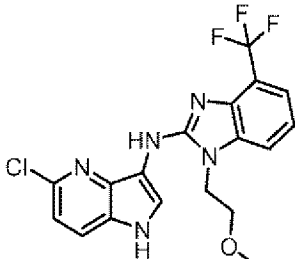
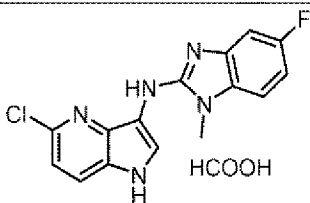
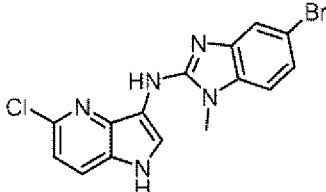
130		3-[(5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ]-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボニトリル
131		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
132		5,6-ジクロロ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
133		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
134		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 二ギ酸塩
135		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-3H-[1,4]ジオキシノ[2',3':3,4]ベンゾ[1,2-d]イミダゾール-2-アミン
136		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(プロパ-1-イン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

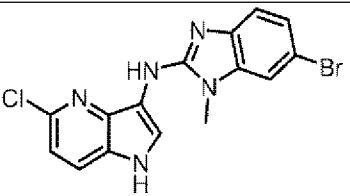
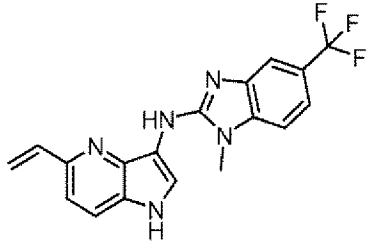
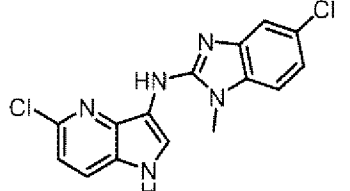
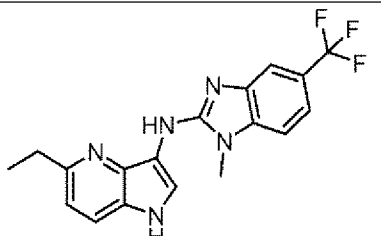
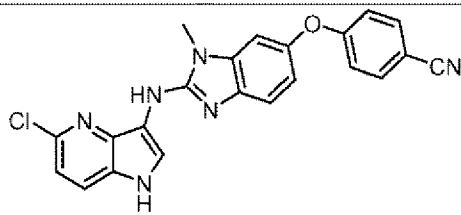
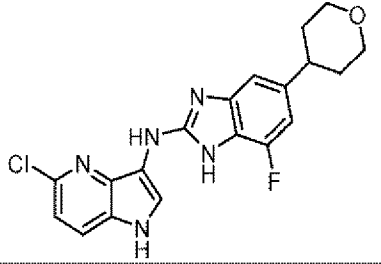
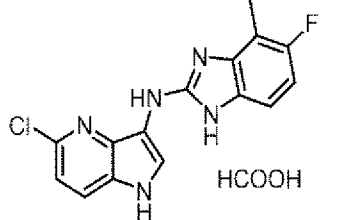
137		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(1-クロロプロパ-1-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
138		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
139		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
140		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
141		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-[1,4]ジオキシノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-d]イミダゾール-2-アミン
142		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
143		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,6-ビス(2-メトキシエトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

144		5-フェノキシ-N-[7-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
145		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
146		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
147		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
148		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
149		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

150		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
151		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
152		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
153		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
154		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
155		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
156		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1,5-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

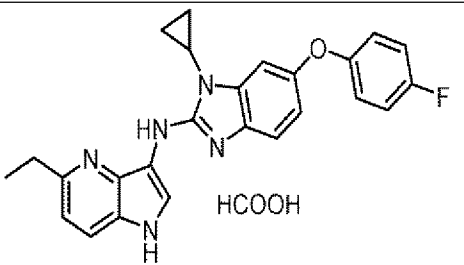
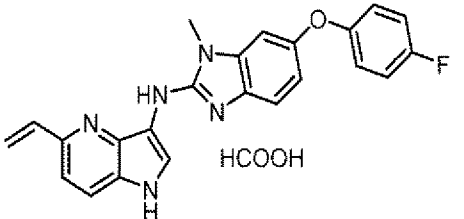
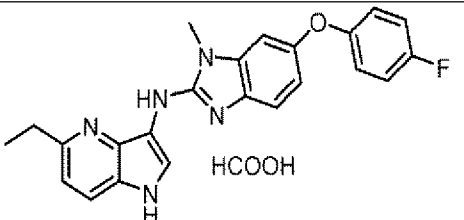
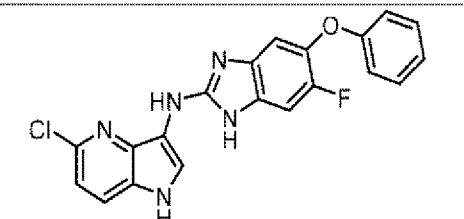
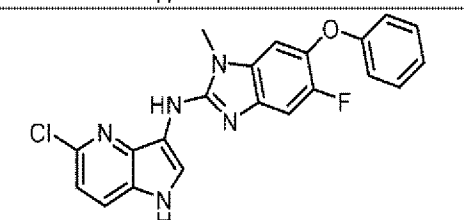
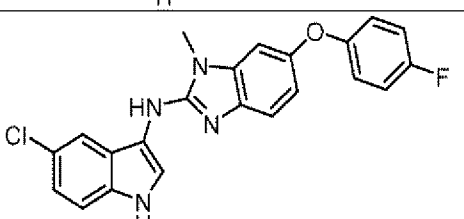
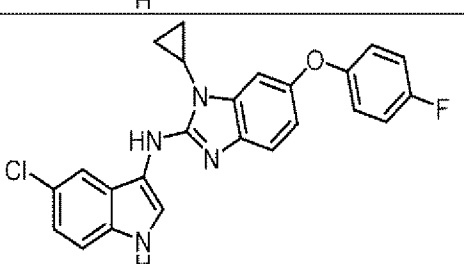
157		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
158		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
159		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
160		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
161		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
162		N-[7-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
163		5-フェノキシ-N-[7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

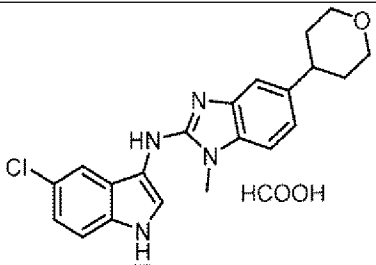
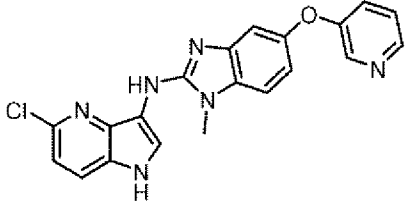
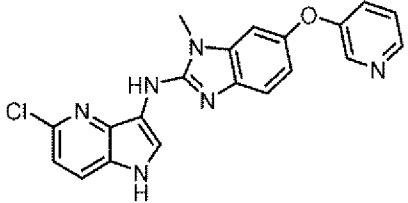
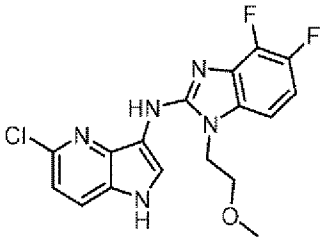
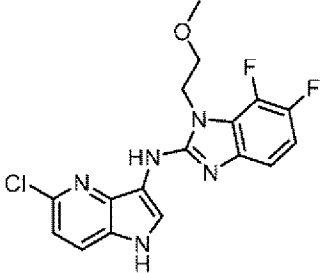
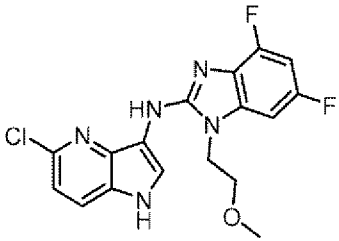
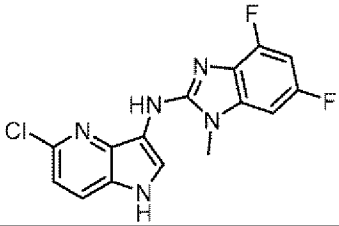
164		5-フェノキシ-N-[7-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
165		N-[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
166		2-[(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド
167		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
168		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
169		5-ブロモ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

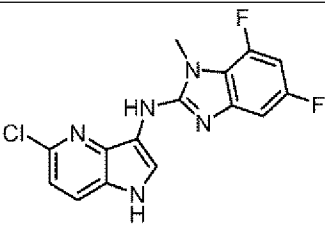
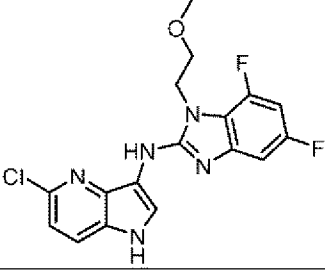
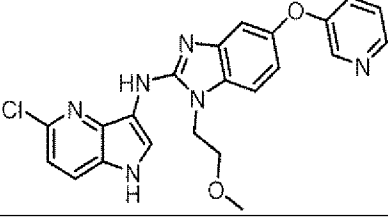
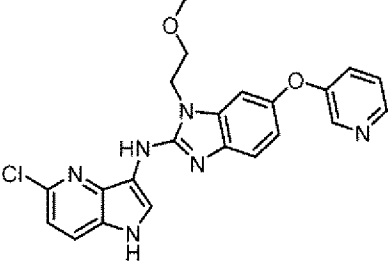
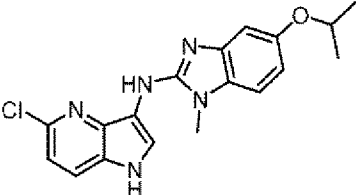
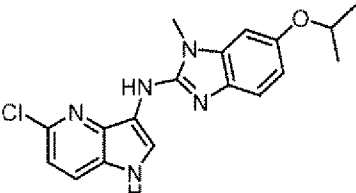
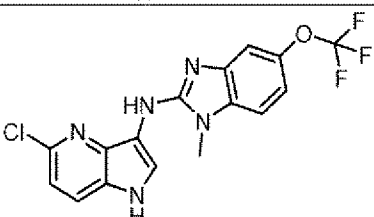
170		6-ブロモ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
171		1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-ビニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
172		5-クロロ-N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
173		N-(5-エチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
174		4-({2-[(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル
175		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
176		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩

177		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
178		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
179		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
180		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
181		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
182		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

183		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
184		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
185		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ヒ酸塩
186		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
187		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
188		1-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェノキシ)-N-(5-ビニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
189		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロプロピル-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

190		1-シクロプロピル-N-(5-エチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
191		6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-N-(5-ビニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
192		N-(5-エチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン ギ酸塩
193		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-5-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
194		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
195		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
196		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

197		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン 塩酸塩
198		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
199		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
200		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
201		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
202		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
203		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

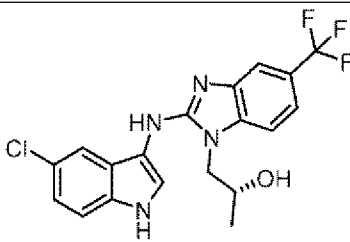
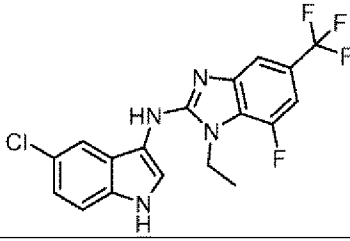
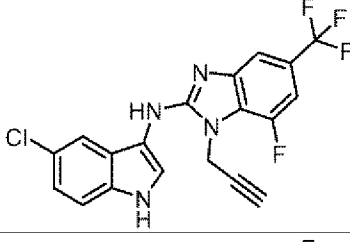
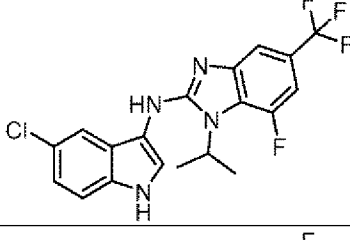
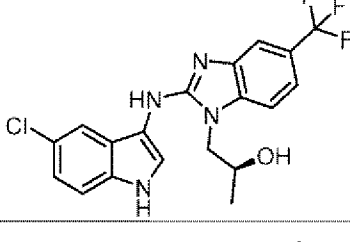
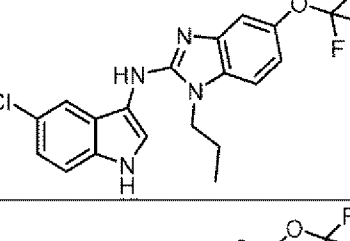
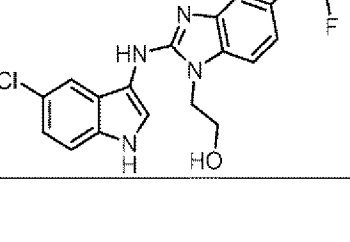
204		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,7-ジフルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
205		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5,7-ジフルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
206		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
207		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
208		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
209		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-6-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
210		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

211		N-(5-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
212		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-プロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
213		1-アリル-N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
214		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
215		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
216		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
217		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

218		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
219		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-イソブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
220		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
221		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(メチル-d3)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
222		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
223		2-{2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}エタノール
224		N-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

225		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
226		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
227		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
228		1-(ブタ-2-イン-1-イル)-N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
229		2-{2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド
230		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
231		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロプロピル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

232		1-シクロプロピル-N-(5-ヨード-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
233		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
234		1-{2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール
235		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
236		2-{2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]}-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}エタン-1-オール
237		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
238		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-1-プロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

239		(R)-1-(2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール
240		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-エチル-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
241		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
242		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
243		(S)-1-(2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール
244		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-プロピル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
245		2-(2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エタン-1-オール

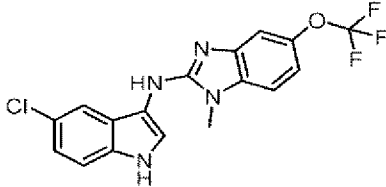
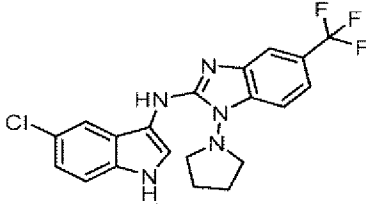
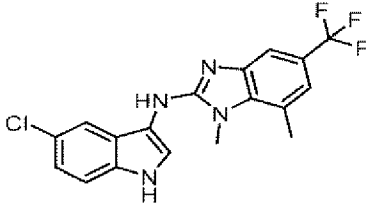
246		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
247		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
248		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1,7-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

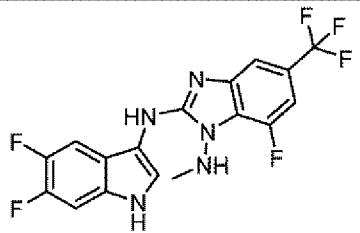
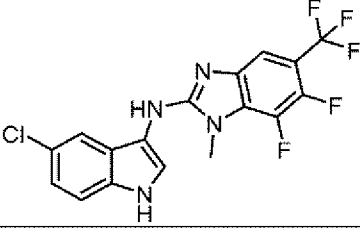
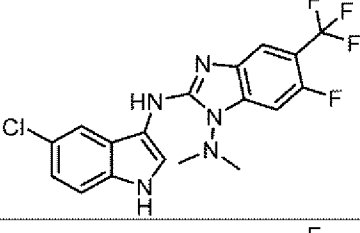
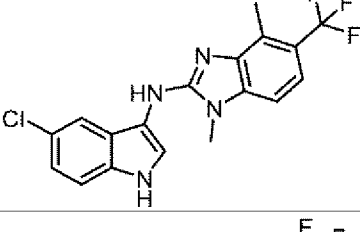
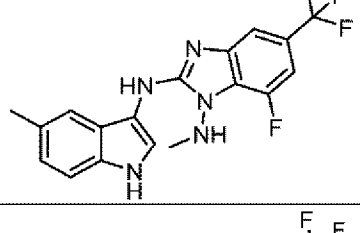
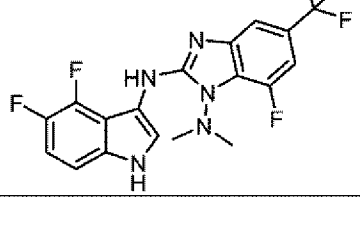
表3のつづき

249		7-クロロ-N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
250		6-クロロ-N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
251		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-エチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
252		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-イソプロピル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
253		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
254		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

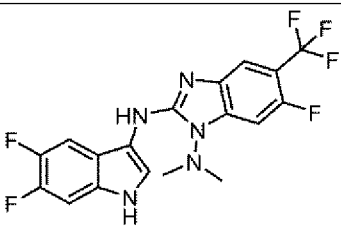
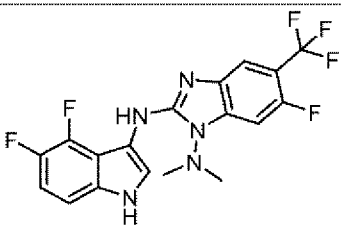
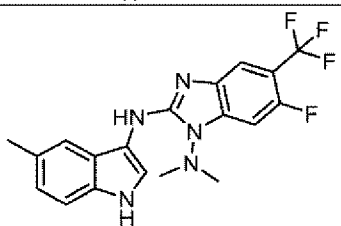
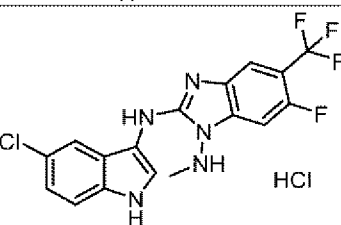
255		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン 塩酸塩
256		7-フルオロ-1-メチル-N-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
257		3-([7-フルオロ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル]アミノ)-1H-インドール-5-カルボニトリル
258		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
259		3-{2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}プロパンニトリル
260		3-{2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}プロパン-1-オール

261		N-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
262		N-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
263		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
264		2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボニトリル
265		5-クロロ-N2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-N1,N1-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
266		N2-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン

267		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
268		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
269		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
270		N2-(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
271		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
272		N2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン

273		N2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
274		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-6,7-ジフルオロ-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
275		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
276		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-1,4-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
277		7-フルオロ-N1-メチル-N2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
278		N2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン

279		N2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
280		7-フルオロ-N1,N1-ジメチル-N2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
281		N-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-4,6-ジフルオロ-5-ヨード-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
282		N2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
283		N2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-7-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
284		7-フルオロ-N2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン

285		N2-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
286		N2-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-N1,N1-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
287		6-フルオロ-N1,N1-ジメチル-N2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン
288		N2-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-N1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,2-ジアミン 塩酸塩

[表4]

実施例	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] ⁺
59	(DMSO-d6) δ = 11.27 (br. s, 1H), 10.74 - 10.58 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (br. s, 1H), 0.23 (s, 9H).	424.0
60	(DMSO-d6) δ = 11.25 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 3H).	404.0
61	(DMSO-d6) δ = 11.19 (s, 1H), 10.57 - 10.43 (m, 1H), 9.12 - 8.77 (m, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 2H), 6.65 - 6.55 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 3H).	358.0
62	(DMSO-d6) δ 11.32 - 11.15 (m, 1H), 10.78 - 10.56 (m, 1H), 9.37 - 8.76 (m, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.16 - 6.99 (m, 1H).	404.0
63	(DMSO-d6) δ 11.25 (br.s, 1H), 10.54 (br.s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.68 (s, 3H).	424.0
64	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.25 - 11.20 (m, 1H), 10.43 - 10.35 (m, 1H), 9.23 - 9.19 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 3H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 2.85 (s, 6H).	463.0
65	(DMSO-d6) δ = 11.30 - 11.21 (m, 1H), 10.48 - 10.43 (m, 1H), 9.27 - 9.22 (m, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 2.85 (s, 6H).	463.0
66	(DMSO-d6) δ = 11.25 (br. s, 1H), 10.62 (br. s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).	498.2

67	(DMSO-d6) δ = 11.25 (br. s, 1H), 10.56 (br. s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.07 (br. s, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 3.21 (s, 3H).	498.2
68	(DMSO-d6) δ = 11.30 - 11.25 (m, 1H), 10.63 - 10.57 (m, 1H), 9.33 - 9.30 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).	497.9
69	(TRIFLUOROACETIC ACID-d) δ 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 7.11 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H).	434.0
70	(DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H).	385.3
71	(DMSO-d6) δ 10.89 - 10.59 (m, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.04 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).	422.3
72	(DMSO-d6) δ 11.54 (s, 1H), 11.04 - 10.85 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 3H), 6.78 - 6.52 (m, 1H).	360.2
73	(Methanol-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H).	376.2
74	(DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 11.20 - 11.00 (m, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 6.75 - 6.55 (m, 1H).	410.2
75	(DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 10.95 - 10.78 (m, 1H), 9.69 - 9.53 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 3.10 (s, 3H).	453.2

76	(DMSO-d6) δ 11.86 (brs, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.13 (brs, 1H), 9.02 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (brs, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 3H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H).	358.2
77	(DMSO-d6) δ 11.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.20 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).	372.3
78	(DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 10.60 (brs, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H).	320.0
79	(DMSO-d6) δ = 11.17 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.24 (s, 6H).	356.2
80	(DMSO-d6) δ = 11.26 (s, 1H), 10.66 - 10.51 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H).	453.8
81	(Methanol-d4) δ 8.53 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.51 (s, 6H).	433.3
82	(Methanol-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 2H).	320.0
83	(DMSO-d6) δ 11.23 (brs, 1H), 10.50 - 10.39 (m, 1H), 9.27 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.90 - 6.75 (m, 2H), 6.68 - 6.56 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.19 (s, 6H).	433.2
84	(DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H).	352.0
85	(Methanol-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	312.1

86	(Methanol-d4) δ 8.26 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.7, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H).	320.0
87	(Methanol-d4) δ 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (brs, 3H).	312.1
88	(DMSO-d6) δ = 11.32 (br. s, 1H), 10.74 (br. s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	395.9
89	(DMSO-d6) δ 11.31 (br.s, 1H), 10.92 (br.s, 1H), 9.55 (br.s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (br.s, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (br.s, 1H).	395.9
90	(DMSO-d6) δ 11.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 3H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	476.0
91	(DMSO-d6) δ 11.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 4H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	476.0
92	(DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H).	478.0
93	(DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H).	478.0
94	(DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 1H).	352.0
95	(DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H), 10.66 - 10.52 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H).	364.0

96	(DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 10.64 - 10.60 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H).	361.1
97	(DMSO-d6) δ 11.28 - 11.23 (m, 1H), 10.59 - 10.55 (m, 1H), 9.37 - 9.33 (m, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H).	361.1
98	(DMSO-d6) δ 11.26 - 11.22 (m, 1H), 10.52 - 10.48 (m, 1H), 9.31 - 9.28 (m, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.38 (brs, 4H).	459.2
99	(DMSO-d6) δ 11.24 (brs, 1H), 10.53 - 10.47 (m, 1H), 9.34 - 9.29 (m, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 2.40 (brs, 4H).	459.1
100	(DMSO-d6) δ 11.24 (s, 1H), 10.49 (brs, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 5.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).	324.2
101	(Methanol-d4) δ 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 4H), 6.74 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.7, 1.1 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 11.0, 1.1 Hz, 1H).	368.2
102	(DMSO-d6) δ 11.21 (s, 1H), 10.44 - 10.37 (m, 1H), 9.23 - 9.15 (m, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 3H), 3.86 (s, 3H).	364.1
103	(DMSO-d6) δ 11.32 - 10.98 (m, 1H), 10.87 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 3H), 6.67 (brs, 1H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	370.2

104	(DMSO-d6) δ 11.25 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	326.1
105	(Methanol-d4) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (brs, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.11 – 6.05 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 2H).	366.2
106	(Methanol-d4) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 3H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 0.27 (s, 9H).	438.3
107	(DMSO-d6) δ 11.69 – 11.10 (m, 1H), 10.80 – 10.61 (m, 1H), 9.08 – 8.44 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.84 – 7.47 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.09 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.78 (m, 3H), 6.75 – 6.52 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 3H).	356.2
108	(DMSO-d6) δ 11.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).	390.2
109	(DMSO-d6) δ 11.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).	366.1
110	(Methanol-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H).	410.0
111	(Methanol-d4) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H).	366.1
112	(Methanol-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 4H).	368.1

113	(DMSO-d6) δ 11.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H).	309.0
114	(DMSO-d6) δ 11.20 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.18 - 9.10 (m, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 5.91 - 5.84 (m, 1H), 3.86 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H).	354.2
115	(DMSO-d6) δ 11.19 (s, 1H), 10.37 - 10.31 (m, 1H), 9.15 - 9.08 (m, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 3H).	356.2
116	(DMSO-d6) δ = 11.29 (br. s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	418.1
117	(DMSO-d6) δ = 11.28 (br. s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	418.1
118	(DMSO-d6) δ = 11.31 (br. s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H).	416.1
119	(DMSO-d6) δ = 11.30 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H).	416.1

120	(DMSO-d6) δ 11.25 - 11.16 (m, 1H), 10.30 - 10.24 (m, 1H), 9.16 - 9.08 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.56 - 1.20 (m, 6H).	382.2
121	(DMSO-d6) δ 11.26 - 11.14 (m, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 - 9.10 (m, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H).	397.2
122	(Methanol-d4) δ 8.52 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 3H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 3.19 (brs, 3H), 3.05 (brs, 3H).	412.4
123	(DMSO-d6) δ 11.19 (s, 1H), 10.34 - 10.28 (m, 1H), 9.14 - 9.06 (m, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).	298.1
124	(DMSO-d6) δ = 11.25 (br. s, 1H), 10.60 (br. s, 1H), 9.37 (br. s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H).	409.9
125	(DMSO-d6) δ = 11.24 (br. s, 1H), 10.58 - 10.46 (m, 1H), 9.31 (br. s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H).	348.1
126	(DMSO-d6) δ 11.34 - 11.20 (m, 1H), 10.69 - 10.48 (m, 1H), 9.48 - 9.25 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.55 - 7.07 (m, 4H), 5.78 - 5.31 (m, 1H), 1.96 - 1.47 (m, 1H), 0.96 - 0.71 (m, 2H), 0.67 - 0.46 (m, 2H).	384.1
127	(TRIFLUOROACETIC ACID-d) δ 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.87 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.19 - 1.95 (m, 6H).	367.2

128	(DMSO-d6) δ 11.21 (s, 1H), 10.42 - 10.35 (m, 1H), 9.24 - 9.16 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 6H).	338.2
129	(DMSO-d6) δ 11.22 - 11.16 (m, 1H), 10.31 - 10.25 (m, 1H), 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.67 - 0.56 (m, 2H).	324.2
130	(DMSO-d6) δ 11.57 - 11.51 (m, 1H), 10.54 - 10.46 (m, 1H), 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.76 - 6.64 (m, 1H).	367.2
131	(Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H).	340.2
132	(DMSO-d6) δ 11.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	396.2
133	(DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 10.72 - 10.56 (m, 1H), 9.44 - 9.35 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H).	308.0
134	(Methanol-d4) δ 8.54 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.53 (s, 6H).	447.1
135	(DMSO-d6) δ 11.20 - 11.13 (m, 1H), 10.47 - 10.20 (m, 1H), 9.12 - 8.64 (m, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 4H).	342.1
136	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.24 (br. s, 1H), 10.59 - 10.45 (m, 1H), 9.34 - 9.27 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H).	322.1

137	(DMSO-d6) δ 11.34 - 11.20 (m, 1H), 10.64 - 10.49 (m, 1H), 9.42 - 9.29 (m, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.58 - 6.90 (m, 4H), 6.34 - 5.92 (m, 1H), 1.96 - 1.66 (m, 3H).	358.0
138	(DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).	334.1
139	(DMSO-d6) δ 11.22 - 11.14 (m, 1H), 10.32 - 10.27 (m, 1H), 9.21 - 9.14 (m, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 2H).	356.2
140	(Methanol-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.43 (s, 3H).	358.1
141	(DMSO-d6) δ 11.16 (s, 1H), 10.10 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.18 (s, 4H).	342.1
142	(DMSO-d6) δ 11.22 - 11.14 (m, 1H), 10.30 - 10.24 (m, 1H), 9.15 - 9.07 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H).	384.2
143	(DMSO-d6) δ 11.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 4H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.33 (s, 6H).	432.3
144	(500 MHz, TRIFLUOROACETIC ACID-d) δ 8.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 5.88 - 5.86 (m, 1H), 5.76 (br.s, 1H), 2.32 (br.s, 3H).	382.2
145	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.28 - 11.25 (m, 1H), 10.69 - 10.54 (m, 1H), 9.44 - 9.32 (m, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.34 (s, 3H).	352.1

146	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.25 (br. s, 1H), 10.55 (br. s, 1H), 9.36 (br. s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).	365.1
147	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.28 (br. s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.44 - 9.38 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 2H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	361.1
148	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.30 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.26 - 8.21 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	361.1
149	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.25 - 11.14 (m, 1H), 10.67 - 10.46 (m, 1H), 9.37 - 8.67 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 3H), 7.04 - 6.86 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H).	366.1
150	(500 MHz, TRIFLUOROACETIC ACID-d) δ 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H).	368.1
151	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.21 - 11.10 (m, 1H), 10.22 - 10.12 (m, 1H), 9.06 - 9.00 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 4H), 1.68 - 1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.48 (m, 2H).	367.1
152	(DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	312.2
153	(DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 4H).	382.2

154	(DMSO-d6) δ 11.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 4H).	382.2
155	(DMSO-d6) δ 11.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H).	316.1
156	(DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	312.1
157	(Methanol-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (brs, 4H), 3.79 (s, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H).	381.2
158	(DMSO-d6) δ 11.21 – 11.13 (m, 1H), 10.29 – 10.22 (m, 1H), 9.13 – 9.06 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.60 – 6.48 (m, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 1.28 – 1.22 (m, 6H).	342.1
159	(DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).	328.1
160	(DMSO-d6) δ 11.34 (s, 1H), 10.79 (br.s, 1H), 9.73 – 9.59 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H).	370.1
161	(DMSO-d6) δ 11.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).	328.1
162	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 – 10.57 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.06 – 6.88 (m, 5H), 6.73 – 6.61 (m, 1H), 6.33 (br.s, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H).	422.4

163	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 10.73 - 10.56 (m, 1H), 9.39 (br.s, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 2H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.70 (br.s, 1H).	419.3
164	(500 MHz, TRIFLUOROACETIC ACID-d) δ 9.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.03 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H).	419.3
165	(500 MHz, TRIFLUOROACETIC ACID-d) δ 8.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 4.09 (s, 3H).	422.4
166	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.27 - 11.21 (m, 1H), 10.80 - 10.67 (m, 1H), 9.41 - 8.95 (m, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 3.12 - 2.87 (m, 6H).	355.1
167	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.27 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H).	410.2
168	(DMSO-d6) δ 11.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.19 (brs, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).	316.1
169	(DMSO-d6) δ 11.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).	378.0
170	(DMSO-d6) δ 11.35 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 3.75 (s, 3H).	378.0

171	(DMSO-d6) δ 11.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).	358.2
172	(DMSO-d6) δ 11.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).	332.1
173	(DMSO-d6) δ 10.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.85 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	360.2
174	(DMSO-d6) δ 11.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).	415.1
175	(DMSO-d6) δ 11.28 - 11.19 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 12.3, 1.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 4H).	386.1
176	(DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).	316.0
177	(DMSO-d6) δ 11.43 (s, 1H), 11.01 (br.s, 1H), 9.98 (br.s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H).	347.0
178	(DMSO-d6) δ = 11.33 (br.s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (br.s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H).	410.2

179	(DMSO-d6) δ = 11.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H).	410.2
180	(DMSO-d6) δ = 11.30 (br. s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 4.45 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H).	410.2
181	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.27 (br. s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H).	418.3
182	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H).	418.3
183	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.37 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.6, 8.7, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).	334.2
184	(500 MHz, DMSO-d6) δ = 11.35 (br.s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (br.s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).	334.2
185	(DMSO-d6) δ = 12.72 (brs, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).	315.0
186	(DMSO-d6) δ = 11.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H).	392.2

187	(DMSO-d6) δ 11.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 2H), 1.04 – 0.97 (m, 2H).	434.1
188	(DMSO-d6) δ 11.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.03 – 6.89 (m, 4H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.6, 1.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 1.09 – 1.00 (m, 2H).	426.2
189	(Methanol-d4) δ 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 1.16 – 1.10 (m, 2H).	341.1
190	(Methanol-d4) δ 8.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 2.93 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 5H), 1.23 – 1.15 (m, 2H).	428.3
191	(Methanol-d4) δ 8.43 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 7.03 – 6.89 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.7, 0.9 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 11.1, 0.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).	400.2
192	(Methanol-d4) δ 8.44 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	402.2
193	(DMSO-d6) δ 11.27 – 11.23 (m, 1H), 10.58 – 10.49 (m, 1H), 9.40 – 9.36 (m, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 2H).	394.1
194	(DMSO-d6) δ 11.37 – 11.33 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).	408.1

195	(DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).	407.1
196	(DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 3H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 1.02 – 0.94 (m, 2H).	433.2
197	(Methanol-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 4H).	381.2
198	(DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.4, 4.6, 0.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).	391.2
199	(DMSO-d6) δ 11.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.5, 4.6, 0.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).	391.2
200	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 9.11 – 9.05 (m, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 3H).	378.2
201	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.34 – 11.30 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 2H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).	378.2
202	(DMSO-d6) δ 11.29 (br.s, 1H), 9.01 (br.s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (br.s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 6.86 (td, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H).	378.2

203	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).	334.2
204	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.37 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 3H).	334.2
205	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.34 (br.s, 1H), 8.97 (br.s, 1H), 8.14 (br.s, 1H), 7.87 (br.s, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 4.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H).	378.2
206	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H).	435.3
207	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.25 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H).	435.3
208	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	356.2
209	(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	356.2
210	(DMSO-d6) δ 11.36 (br.s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.6, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).	382.1

211	(DMSO-d6) δ 11.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.5, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).	382.2
212	(DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	393.1
213	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.09 – 5.95 (m, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 3H).	391.1
214	(DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.43 (m, 1H).	389.1
215	(DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 0.57 – 0.45 (m, 4H).	405.2
216	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H).	394.1
217	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	379.1
218	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	393.1

219	(DMSO-d6) δ 11.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	407.2
220	(DMSO-d6) δ 11.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H).	405.2
221	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H).	368.1
222	(DMSO-d6) δ 11.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H).	409.1
223	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H).	395.1
224	(DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H).	437.0
225	(DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).	383.1

226	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 4H).	407.1
227	(DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).	431.2
228	(DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.22 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 3H).	403.2
229	(DMSO-d6) δ 11.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).	436.2
230	(DMSO-d6) δ 11.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H).	457.0
231	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.5, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H).	407.1
232	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H).	483.0

233	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H).	409.2
234	(DMSO-d6) δ 11.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).	423.2
235	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.3, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 4H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 2H).	436.2
236	(DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (br.s, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.2 Hz, 2H).	413.1
237	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 6H).	412.1
238	(DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	411.1
239	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.32 – 4.12 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	409.1
240	(DMSO-d6) δ 11.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	397.1

241	(DMSO-d6) δ 11.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.30 (br.s, 2H), 3.50 (br.s, 1H).	407.1
242	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 6H).	411.1
243	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	409.1
244	(DMSO-d6) δ 11.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	409.1
245	(DMSO-d6) δ 11.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 2.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.29 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H).	411.0
246	(DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.5, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).	381.1
247	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 2.18 - 2.02 (m, 4H).	420.1
248	(DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).	379.1

[0120] 表4 のつづき

249	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).	399.1
250	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).	399.0
251	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	395.1
252	(DMSO-d6) δ 11.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	409.1
253	(DMSO-d6) δ 11.10 – 11.06 (br.s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 5.24 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H).	405.1
254	(DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).	383.1
255	(Methanol-d4) δ 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H).	380.1
256	(DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 3.92 (br.s, 3H), 2.38 (s, 3H).	363.1

257	(DMSO-d6) δ 11.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37 – 8.35 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.95 (br.s, 3H).	374.2
258	(DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 3.05 (s, 6H).	410.1
259	(DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	404.1
260	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H).	409.1
261	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 3.94 – 3.91 (br.s, 3H).	385.1
262	(DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).	383.1
263	(DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 2H).	395.1
264	(DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.83 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).	390.1
265	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H).	360.1

266	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 6H).	394.1
267	(DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H).	369.1
268	(DMSO-d6) δ 11.16 – 10.99 (m, 2H), 9.39 – 9.29 (m, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H).	351.0
269	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H).	384.1
270	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.52 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 3H).	444.0
271	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 3H).	398.1
272	(DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.59 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.87 – 2.81 (m, 3H).	400.1
273	(DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.51 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.84 (m, 3H).	400.1
274	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.92 (m, 3H).	401.1
275	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 3H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H).	412.1

276	(DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.60 – 2.56 (m, 3H).	379.2
277	(DMSO-d6) δ 10.78 – 10.74 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.84 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).	378.1
278	(DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 2.95 – 2.91 (m, 6H).	414.1
279	(DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 6H).	414.1
280	(DMSO-d6) δ 10.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 6H), 2.38 (s, 3H).	392.2
281	(DMSO-d6) δ 11.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).	459.0
282	(DMSO-d6) δ 11.30 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 6.25 (s, 2H).	386.1
283	(DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H).	386.1
284	(DMSO-d6) δ 10.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).	364.1
285	(DMSO-d6) δ 11.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 3H), 7.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H).	414.1

286	(DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 3.05 (s, 6H).	414.1
287	(DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.38 (s, 3H).	392.2
288	(Methanol-d4) δ 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H).	398.1

試験例 1

レポーター細胞を用いた細胞内ヒトSTING (hSTING) 経路の阻害試験

STINGは、リガンド刺激により転写因子IRF3を活性化することから、IRF誘導性プロモーターの下流に組み込んだ分泌型アルカリホスファターゼ (SEAPレポーター) を用いたレポーターアッセイにより、STINGの活性を評価することができる。

すなわち、SEAPレポーターを組み込んだHEK-BIue™ISG細胞 (invivogen社製、#hkb-isg-1)を用いて、被験化合物のhSTING阻害活性を評価した。hSTINGの活性化は、文献記載の低分子リガンドCompound 3を用いた刺激により行った (Ramanjulu, J. M., et al., Nature. 2018, 564 (7736), 439–443)。

96ウェルプレートにHEK-BIue™ISG細胞を播種し、37℃、5%CO₂インキュベーター内で一晚培養した。この細胞培養プレートの各ウェルに、被験化合物の最終濃度が0.1～10μMになるように調整した被験化合物溶液を添加してCO₂インキュベーター内で1時間培養後、Compound 3 (最終濃度10nM) を添加して、さらにCO₂インキュベーター内で21時間培養した。各ウェルの培養上清を回収したのち、アルカリフォスファターゼの発色反応によりレポーター活性を測定した。

[0121] (阻害活性の評価方法)

被験化合物非添加かつCompound 3添加群のレポーター活性を100%、被験化合物非添加かつCompound 3非添加群のレポーター活性を0%として、各化合物濃度におけるレポーター活性から求めた阻害率と被験化合物濃度(対数)の回帰分析により IC_{50} 値を求めた。

(評価結果)

本発明の代表化合物のhSTINGに対する阻害活性を表5に示す。hSTING阻害作用は IC_{50} 値が、 $0.1\mu M$ 未満を***印、 $0.1\mu M$ 以上 $1\mu M$ 未満を**印、 $1\mu M$ 以上 $10\mu M$ 未満を*印、 $10\mu M$ 以上をーで示した。

[表5]

[表 5]

被験化合物 (実施例番号)	h S T I N G 阻害活性
1	* *
2	—
3	* *
4	* * *
5	* *
6	* *
7	* * *
8	* *
9	—
10	* *
11	*
12	* *
13	* *
14	—
15	*
16	* *
17	—
18	* *
19	* *
20	* *
21	—
22	* *
23	* *
24	* *
25	* *
26	* *
27	—
28	—
29	—
30	* *
31	* *
32	* *
33	* * *
34	* *
35	* * *
36	* *
37	—
38	* *
39	* *
40	* * *

41	* * *
42	—
43	* * *
44	* *
45	* *
46	—
47	* *
48	*
49	*
50	*
51	* *
52	* *
53	* *
54	* *
55	* *
56	* * *
57	* * *
58	* *
59	* * *
60	* * *
61	*
62	* *
63	* *
64	* *
65	* *
66	*
67	* *
68	—
69	* *
70	—
71	* *
72	* *
73	* * *
74	*
75	* *
76	—
77	* *
78	* *
79	* *
80	* * *
81	*
82	* *
83	—
84	* *
85	* *

86	* *
87	* *
88	* * *
89	* * *
90	*
91	* * *
92	*
93	* * *
94	* * *
95	* *
96	* *
97	*
98	—
99	* *
100	* * *
101	* * *
102	—
103	* *
104	* *
105	* *
106	*
107	—
108	* *
109	* *
110	*
111	* * *
112	* *
113	—
114	* * *
115	* *
116	* * *
117	* * *
118	* * *
119	* * *
120	* * *
121	*
122	*
123	* * *
124	* *
125	* *
126	* *
127	* *
128	* *
129	* *
130	* *

131	* *
132	*
133	* *
134	—
135	—
136	* *
137	* * *
138	—
139	—
140	—
141	*
142	—
143	—
144	* *
145	* *
146	—
147	—
148	—
149	*
150	—
151	* *
152	—
153	—
154	—
155	—
156	—
157	* *
158	* *
159	*
160	* * *
161	—
162	* *
163	—
164	*
165	*
166	—
167	—
168	—
169	*
170	—
171	*
172	*
173	—
174	—
175	* *

176	*
177	*
178	—
179	—
180	—
181	—
182	—
183	—
184	—
185	* *
186	*
187	* *
188	* *
189	* *
190	*
191	* *
192	* *
193	* *
194	* *
195	* * *
196	* * *
197	* *
198	—
199	—
200	—
201	—
202	—
203	—
204	—
205	—
206	—
207	—
208	*
209	*
210	* *
211	—
212	* * *
213	* * *
214	* * *
215	* * *
216	* * *
217	* * *
218	* * *
219	* *
220	* *

221	* * *
222	* * *
223	* * *
224	* * *
225	* * *
226	* *
227	—
228	* *
229	—
230	*
231	* * *
232	* *

表5のつづき

233	* * *
234	*
235	*
236	* * *
237	* * *
238	* * *
239	* *
240	* * *
241	* * *
242	* * *
243	* *
244	* * *
245	* *
246	* * *
247	* *
248	* * *
249	* * *
250	* *
251	* * *
252	* * *
253	* * *
254	* * *
255	* * *
256	* * *
257	* * *
258	* * *
259	* *
260	* *
261	* * *
262	* * *
263	* *
264	* * *
265	* * *
266	* *
267	* *
268	* *
269	* * *
270	* * *
271	* * *

272	***
273	***
274	***
275	***
276	***
277	***
278	**
279	**
280	***

この結果は、本発明の化合物（I）が、強いSTING経路の阻害活性を有することを示している。

試験例 2

STINGアゴニスト刺激マウスモデルを用いたサイトカイン産生抑制試験
マウスSTINGアゴニストであるCMA（10-Carboxymethyl-9-acridanone）をマウスに投与し、STING経路を刺激後、血中に放出されるサイトカイン（IFN- β 、IL-6、TNF- α ）の産生量に対する本発明の化合物（実施例3、56、57および58の化合物）の抑制作用を評価した。

（被験化合物溶液の調整）

被験化合物に、DMSO、ポリエチレングリコール#400、30%（w/v）ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを順に加えてよく混合し（5：20：75の溶媒組成）、被験化合物溶液を調整した。また溶媒投与群は、被験化合物を含まない同様の溶媒組成の溶液を用いた。

（CMA刺激反応）

C57BL/6Nマウス（雌、6-9週齢）に、溶媒または試験投与用量になるように調整した試験化合物溶液を経口投与した（各群4匹）。投与1時間後に、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させたCMA（東京化成工業）を、224mg/kgの投与用量になるようにマウスの腹腔内に投与した。CMA投与2時間後に、各マウスから採血し、血漿中のIFN- β 、IL-6、TNF- α の濃度をDuoSet ELISA Kit（R&D systems社）を用いて測定した。

(評価結果)

図1～3に結果を示す。検定結果は、いずれも*、**または***で表した。

ダネットの多重比較検定 (溶媒群に対する比較)

*** $p < 0.001$

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

図1～3に示すように溶媒群と比較して、本発明の代表化合物はSTING刺激によるサイトカインの産生を有意に抑制もしくは抑制傾向を示した。本結果は、本発明の化合物(1)が、マウス生体内においてSTINGの活性化により誘導されるIFN- β 、IL-6、TNF- α 産生の抑制作用を有していることを示している。

試験例3

cGAMP刺激によるヒトIFN- β の産生阻害試験

ヒト単球細胞株THP-1細胞を用い、内在性リガンドであるcGAMPで刺激したときに産生されるIFN- β 量を測定することにより、STING活性化に対する被験化合物の阻害活性を評価した。

THP-1細胞(ATCC社)を96ウェルプレートに播種したのち、添加後濃度が100nMになるように調整したPMA(Santa Cruz Biotechnology社)を添加して、37℃、5%CO₂インキュベーター内で一晚培養した(10%FBS、50U/mLペニシリン/50μg/mLストレプトマイシン含有RPMI1640培地)。このプレートの各ウェルに、被験化合物の最終濃度が0.001～1μMになるように調整した被験化合物溶液を添加してCO₂インキュベーター内で1時間培養した(DMSO最終濃度0.1%)。0.12μg/wellの2'3'-cGAMP(Invivogen社、#tlrl-nacga23)をLipofectamine2000(Invitrogen社)を用いてトランスフェクション法により細胞内に導入し、CO₂インキュベーター内でさらに18時間

培養した。各ウェルの培養上清を回収したのち、R & D human I F N - β Duo set (R & D systems 社) を用いて培養上清中のヒト I F N - β 産生量を E L I S A 法により測定した。

(阻害活性の評価方法)

被験化合物非添加かつ c G A M P 添加群のヒト I F N - β 産生量を 1 0 0 % 、被験化合物非添加かつ c G A M P 非添加群のヒト I F N - β 産生量を 0 % として、各化合物濃度におけるヒト I F N - β 産生量から求めた阻害率と被験化合物濃度 (対数) の回帰分析により I C ₅₀ 値を求めた。

(評価結果)

本発明の代表化合物の I F N - β 産生阻害活性を表 6 に示す。I F N - β 産生阻害作用は I C ₅₀ 値が、0. 0 1 μ M 未満を *** 印、0. 0 1 μ M 以上 0. 1 μ M 未満を ** 印、0. 1 μ M 以上 1 μ M 未満を * 印、1 μ M 以上を - で示した。

[表 6]

[表6]

被験化合物 (実施例番号)	I F N - β 産生阻害活性
3	**
4	**
6	*
7	**
8	**
12	*
18	-
19	*
24	**
25	**
26	**
31	***
32	**
33	*
35	*
36	**
38	-
44	*
45	*
47	**
52	*
53	-
54	-
56	***
57	**
58	*
59	**
60	*
64	*
72	*
73	*
77	-
78	-
79	*
80	***
82	**
84	-
86	-
87	*

88	*
89	*
91	*
93	*
94	*
95	* * *
100	* * *
101	* *
103	*
104	* *
108	—
109	*
111	* *
112	*
114	—
115	*
116	*
117	*
118	*
119	*
120	*
123	*
124	* * *
125	*
127	* *
128	* * *
129	* *
130	—
131	* *
133	* * *
136	*
144	—
145	*
149	*
151	*
157	*
158	*
159	*
160	*
169	* *

178	—
185	* * *
186	*
187	*
188	*
189	*
190	—
191	*
192	*
195	* *
196	* *
210	* *
212	* * *
213	* *
214	* * *
215	* *
216	* * *
217	* *
218	* *
219	* *
220	*
221	* *
222	* *
223	* *
224	* *
225	* *
226	* *
228	* *
231	* *
232	* *
233	* *
236	* *
237	* *
238	* *
240	* *
241	* *
242	* *
244	* *
245	*
246	* * *

247	*
248	* *
249	* *
250	* *
251	* *
252	* *
253	* *
254	* *
255	* *
256	* *
257	* *
258	* *
259	*
260	*
261	* *
262	* *
263	*
264	*
265	* *
266	*
267	*
268	* *
269	* *

この結果は、本発明の化合物（I）が、強いIFN- β 産生阻害活性を示すことから、STING経路の活性化を強く阻害することを示している。

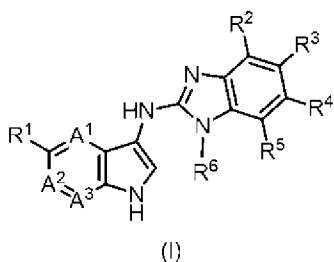
産業上の利用可能性

[0122] 本発明により提供される化合物は、STINGを介した細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患あるいは癌等に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。また、他の炎症性疾患や自己免疫疾患、癌に対する治療薬と組み合わせることにより、免疫応答等に対する効果が期待でき、治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。さらに、STING阻害剤として、実験用、研究用の試薬としても有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下式(1)：

[化1]



(式中、 A^1 は窒素原子または $C-R^7$ を表わし、 A^2 は窒素原子または $C-R^8$ を表わし、 A^3 は窒素原子または $C-R^9$ を表わし、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、4-ホルリンカルボニル基、シアノ基、カルボキシ基またはアルコキシカルボニル基を表し、

R²、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロシクロ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロシクロオキシ基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミノスルホニル基、シアノ基、

カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基よりなる群から選択され、あるいは R^2 と R^3 、または R^3 と R^4 、または R^4 と R^5 は、それぞれ互いに結合して環を形成してもよく、

R^6 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロシクロ基、または置換もしくは無置換のアミノ基を表し、

R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して任意に、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、および置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、水酸基、置換もしくは無置換のアミノ基および置換もしくは無置換のカルバモイル基よりなる群から選択される。)

で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2] 式(1)において、1) A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が $C-R^8$ 、 A^3 が $C-R^9$ ；2) A^1 が窒素原子、 A^2 が $C-R^8$ 、 A^3 が $C-R^9$ ；3) A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が窒素原子、 A^3 が $C-R^9$ ；4) A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が $C-R^8$ 、 A^3 が窒素原子、または5) A^1 および A^3 がいずれも窒素原子、 A^2 が $C-R^8$ をそれぞれ表す、請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] 式(1)において、 A^2 が $C-R^8$ を表わし、1) A^1 が $C-R^7$ 、 A^3 が $C-R^9$ ；2) A^1 が窒素原子、 A^3 が $C-R^9$ ；または3) A^1 が $C-R^7$ 、 A^3 が窒素原子をそれぞれ表わす、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4] 式(1)において、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ $C-R^7$ 、 $C-R^8$ 、 $C-R^9$ をそれぞれ表わす、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

R^8 および $C-R^9$ で表わされる、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5] 式(1)において、 A^1 が窒素原子、 A^2 および A^3 がそれぞれ $C-R^8$ および $C-R^9$ で表わされる、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

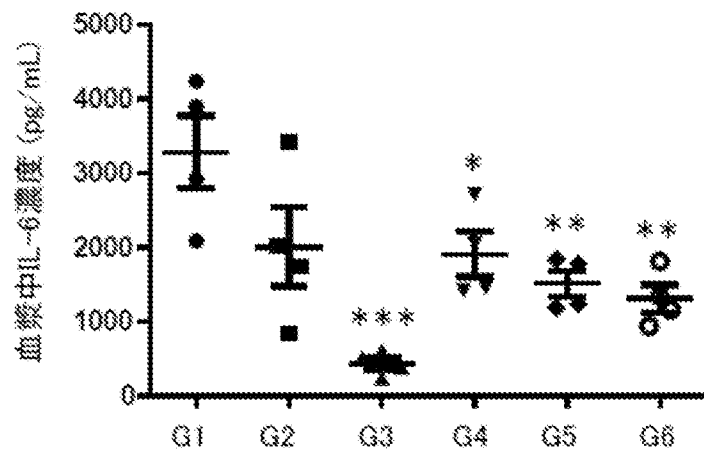
[請求項6] 式(1)において、 A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が窒素原子、 A^3 が $C-R^9$ で表わされる、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] 式(1)において、 A^1 が $C-R^7$ 、 A^2 が $C-R^8$ 、 A^3 が窒素原子で表わされる、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] 式(1)において、 A^1 および A^3 がいずれも窒素原子、 A^2 が $C-R^8$ で表わされる、請求項1または2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] 実施例1～288のいずれかに記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

[図1]



G1: 溶媒

G2: 実施例3の化合物 (60 mg/kg)

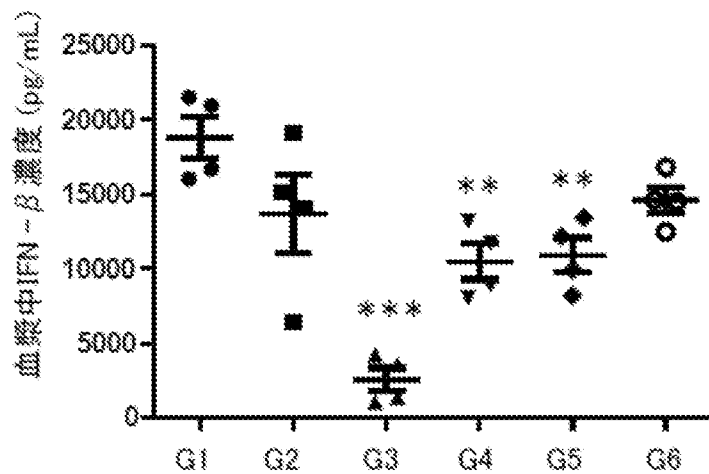
G3: 実施例56の化合物 (10 mg/kg)

G4: 実施例57の化合物 (10 mg/kg)

G5: 実施例58の化合物 (10 mg/kg)

G6: 実施例58の化合物 (30 mg/kg)

[図2]



G1: 溶媒

G2: 実施例3の化合物 (60 mg/kg)

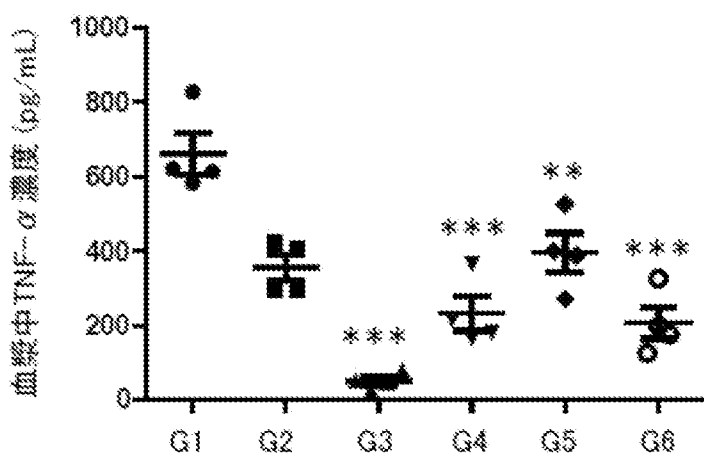
G3: 実施例56の化合物 (10 mg/kg)

G4: 実施例57の化合物 (10 mg/kg)

G5: 実施例58の化合物 (10 mg/kg)

G6: 実施例58の化合物 (30 mg/kg)

[図3]



G1: 溶媒

G2: 実施例3の化合物 (60 mg/kg)

G3: 実施例56の化合物 (10 mg/kg)

G4: 実施例57の化合物 (10 mg/kg)

G5: 実施例58の化合物 (10 mg/kg)

G6: 実施例58の化合物 (30 mg/kg)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/012359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07F 7/10(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/695(2006.01)i

FI: C07D401/14; C07D471/04 104; C07D403/14; C07D487/04 140;
A61P29/00; A61P37/02; A61K31/4184; A61K31/437; A61K31/4427;
A61K31/4985; A61P43/00 111; A61P37/06; C07D471/04 104Z;
A61K31/4439; A61K31/5377; A61K31/695; A61K31/4545; C07D519/00
301; A61K31/444; C07D405/14; A61P35/00; C07F7/10 V; C07D403/12
CSP

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D471/00; C07F7/00; C07D487/00;
C07D519/00; A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REGISTRY(STN) [online], 16 April 2016, 24 April 2016, 26 April 2016 [retrieval date 11 May 2021] CAS Registry no. 1892646-11-5, 1896125-09-9, 1896125-31-7, 1896130-40-7, 1897514-82-7 ALL	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☒ See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 17 May 2021 (17.05.2021)	Date of mailing of the international search report 25 May 2021 (25.05.2021)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/012359

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XI, Qiumu et al., "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Amidobenzimidazole Derivatives as Stimulator of Interferon Genes (STING) Receptor Agonists", Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(1), pp. 260-282, issued on 10 December 2019 table 1	1-9
A	AZIZIAN, Javad et al., "Synthesis, biological activity and docking study of some new isatin Schiff base derivatives", Medicinal Chemistry Research, 2012, 21(11), pp. 3730-3740 table 1	1-9
A	WO 2020/038387 A1 (ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD.) 27 February 2020 (2020-02-27) claims 1-31	1-9
A	WO 2020/010200 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 09 January 2020 (2020-01-09) claims 1-80	1-9
A	WO 2019/227007 A1 (INCYTE CORPORATION) 28 November 2019 (2019-11-28) claims 1-54	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/012359

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2020/038387 A1	27 Feb. 2020	(Family: none)	
WO 2020/010200 A1	09 Jan. 2020	US 2020/0031801 A1 claims 1-80	
WO 2019/227007 A1	28 Nov. 2019	US 2019/0359608 A1 claims 1-54	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07F 7/10(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/695(2006.01)i FI: C07D401/14; C07D471/04 104; C07D403/14; C07D487/04 140; A61P29/00; A61P37/02; A61K31/4184; A61K31/437; A61K31/4427; A61K31/4985; A61P43/00 111; A61P37/06; C07D471/04 104Z; A61K31/4439; A61K31/5377; A61K31/695; A61K31/4545; C07D519/00 301; A61K31/444; C07D405/14; A61P35/00; C07F7/10 V; C07D403/12 CSP														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D471/00; C07F7/00; C07D487/00; C07D519/00; A61K31/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 2 1 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 2 1 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 2 1 年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAPLUS/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年	日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 2 1 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 2 1 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 2 1 年				
日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年													
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 2 1 年													
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 2 1 年													
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 2 1 年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>REGISTRY(STN)[online], 2016.04.16, 2016.04.24, 2016.04.26 [検索日 2021.05.11] CAS登録番号 1892646-11-5、1896125-09-9、1896125-31-7、1896130-40-7、1897514-82-7 A L L</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>XI, Qiumu et al., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Amidobenzimidazole Derivatives as Stimulator of Interferon Genes (STING) Receptor Agonists, Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(1), P.260-282, 2019年12月10日発行 表1</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	REGISTRY(STN)[online], 2016.04.16, 2016.04.24, 2016.04.26 [検索日 2021.05.11] CAS登録番号 1892646-11-5、1896125-09-9、1896125-31-7、1896130-40-7、1897514-82-7 A L L	1	X	XI, Qiumu et al., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Amidobenzimidazole Derivatives as Stimulator of Interferon Genes (STING) Receptor Agonists, Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(1), P.260-282, 2019年12月10日発行 表1	1-9			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X	REGISTRY(STN)[online], 2016.04.16, 2016.04.24, 2016.04.26 [検索日 2021.05.11] CAS登録番号 1892646-11-5、1896125-09-9、1896125-31-7、1896130-40-7、1897514-82-7 A L L	1												
X	XI, Qiumu et al., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Amidobenzimidazole Derivatives as Stimulator of Interferon Genes (STING) Receptor Agonists, Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(1), P.260-282, 2019年12月10日発行 表1	1-9												
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリ</td> <td>"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリ	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献	"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
* 引用文献のカテゴリ	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの													
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの													
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献													
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献														
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
17.05.2021	25.05.2021													
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 前田 憲彦 4P 8318 電話番号 03-3581-1101 内線 3443													

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	AZIZIAN, Javad et al., Synthesis, biological activity and docking study of some new isatin Schiff base derivatives, Medicinal Chemistry Research, 2012, 21(11), P.3730-3740 表1	1-9
A	WO 2020/038387 A1 (Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd.) 27.02.2020 (2020 - 02 - 27) クレーム1-31	1-9
A	WO 2020/010200 A1 (Gilead Sciences, Inc.) 09.01.2020 (2020 - 01 - 09) クレーム 1 - 80	1-9
A	WO 2019/227007 A1 (Incyte Corporation) 28.11.2019 (2019 - 11 - 28) クレーム 1 - 54	1-9

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/012359

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2020/038387	A1	27.02.2020	(ファミリーなし)	
WO	2020/010200	A1	09.01.2020	US 2020/0031801	A1
				クレーム 1-80	
WO	2019/227007	A1	28.11.2019	US 2019/0359608	A1
				クレーム 1-54	