

明 細 書

発明の名称： テトラヒドロナフタレン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、テトラヒドロナフタレン誘導体に関する。

背景技術

[0002] アミノ酸の細胞内取り込みに必要な膜タンパク質であるアミノ酸トランスポーターのうちで、L型アミノ酸トランスポーター1（LAT1）は、発明者らの一人が1998年に発見したアミノ酸トランスポーターであり、がん細胞へのアミノ酸の取り込みを担う膜タンパク質である。LAT1は、がん細胞に高い特異性をもって発現するため、がんの診断と治療の標的として国内外で多くの試みがなされている。LAT1は、ほとんどの組織において正常細胞には存在しないが、がん細胞に特異的に発現し、がん組織における栄養分としてのアミノ酸供給を担っている（非特許文献1および非特許文献2）。

[0003] また、LAT1によってがん細胞に取り込まれたアミノ酸は、栄養分としてだけではなく、アミノ酸シグナル系を介して、タンパク質合成、細胞内代謝、細胞成長の調節を担っている（非特許文献2）。

[0004] これまで、がん細胞に特異的に発現するLAT1を機能阻害させることにより、がん特異的に栄養飢餓を誘導し、アミノ酸シグナル系を介して、タンパク質合成、細胞内代謝、細胞成長を抑制してがん組織の縮小を図るLAT1阻害薬の開発が行われている。

[0005] さらに、LAT1によって輸送されてがん細胞に集積性を示し、かつ α 線を放出し得る化合物も開発されている（非特許文献3および非特許文献4）。

[0006] 加えて、LAT1によって輸送されてがん細胞に集積性を示し、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）におけるがん細胞へのホウ素送達に用いられるホウ素化合物も開発されている（非特許文献2）。

[0007] また、LAT1によって輸送されてがん細胞に集積性を示し、PETやSPECTによるがんの検出、診断に用いられる放射性化合物も開発されている（非特許文献1および非特許文献2）。

先行技術文献

非特許文献

[0008] 非特許文献1: Kanai Y, Segawa H, Miyamoto Ki, Uchino H, Takeda E, Endo u H. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). J Biol Chem. 1998 Sep 11;273(37):23629-32. doi: 10.1074/jbc.273.37.23629.

非特許文献2: Kanai Y. Amino acid transporter LAT1 (SLC7A5) as a molecular target for cancer diagnosis and therapeutics. Pharmacol Ther 230 : Feb. 2022, 107964.

非特許文献3: Kaneda-Nakashima K, Zhang Z, Manabe Y, Shimoyama A, Kabayama K, Watabe T, Kanai Y, Ooe K, Toyoshima A, Shirakami Y, Yoshimura T, Fukuda M, Hatazawa J, Nakano T, Fukase K, Shinohara A. α -Emitting cancer therapy using ^{211}At -AAMT targeting LAT1. Cancer Sci. 2021 Mar ;112(3):1132-1140. doi: 10.1111/cas.14761.

非特許文献4: Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Liu Y, Ooe K, Teramoto T, Toyoshima A, Shimosegawa E, Nakano T, Kanai Y, Shinohara A, Hatazawa J. Targeted alpha therapy using astatine (^{211}At)-labeled phenylalanine: A preclinical study in glioma bearing mice. Oncotarget. 2020 Apr 14;11(15):1388-1398. doi: 10.18632/oncotarget.27552.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] LAT1を介したがん細胞内へのアミノ酸取込み阻害能を持ち、抗がん作用を示す薬物も知られているが、さらにLAT1親和性が高い薬物、LAT

1 抑制効果の持続する薬物、又は血中濃度を効果的に維持することが可能な薬物の開発が求められる。

[0010] またLAT1は、交換輸送機能を持ち、細胞外にアミノ酸があると、交換輸送により、例えばL-BPAなどの既存薬を一旦細胞内に送達しても、速やかに細胞外に放出してしまう。

[0011] 従って、LAT1親和性が高く、LAT1抑制効果が持続し、有効血中濃度を長く維持することができ、又は、LAT1によるがん細胞内取込みを阻害することにより、L-BPA等のがん細胞集積性の物質が細胞外に放出されるのを阻止するような化合物の開発が求められる。

[0012] 本発明は、がん治療又はがん診断等に有用であり得るテトラヒドロナフタレン誘導体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

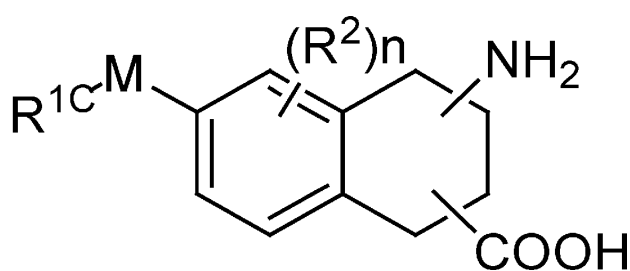
[0013] 本発明者らは前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、新たなテトラヒドロナフタレン誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明は、下記化合物を提供する。

[1]

下記式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化1]



(I)

ここで、式(1)中、

Mは、S、O、又はNHを表し、R¹Cは、置換基を有する5員～7員芳香族複素環基、置換基を有するC5員～7員芳香族環基、及び置換又は非置換

の8員～16員の多環基からなる群より選択される構造のいずれかを表し、

ここで、該置換基を有する5員～7員芳香族複素環基又は該置換基を有するC5員～7員芳香族環基の置換基は、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC1～6アルキル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～6アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、

COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ、又はジ(C1～6アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C3～8シクロアルキル、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、スルファモイル、¹⁸F、¹²³I、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び β 線放出核種からなる群より独立して選択される1～5個の基であり、

ここで、該多環式基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～6アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、

COOR^{10} (R^{10} は、H又はC 1～6アルキル、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、又はジ(C 1～6アルキル)アミノ)、

3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6ハロアルキルスルファニル、C 1～6ハロアルキルスルフィニル、C 1～6ハロアルキルスルホニル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルスルフィニル、C 1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、スルファモイル、 ^{18}F 、 ^{123}I 、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び β 線放出核種からなる群から独立して選択される1～6個の基であり；

あるいは、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単に単結合を表す）で、 R^{10} は、 ^{18}F 、 ^{123}I 、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種を表し；

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシC 1～6アルキル、ニトロ、C 1～6ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C 1～6アルキル)アミノカルボニル、C 1～6アルコキシカルボニル、C 1～6アルキルカルボニル、 COOR^{10} (R^{10} は、H又はC 1～6アルキル、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、又はジ(C 1～6アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6ハロアルキルスルファニル、C 1～6ハロアルキルスルフィニル、C 1～6ハロアルキルスルホニル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルスルフィニル、C 1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される基を表し；そして
nは、0～5のいずれかの整数を表す。

[2]

前記R^{1c}が、置換又は非置換の8員～16員の多環基であり、該多環基は、C原子の他に、任意にN、O及び／又はSを含んでいても良い環である、

[1]

に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[3]

前記R^{1c}が、置換基を有する5員～7員芳香族環基であり、該置換基として、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC1～6アルキル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、及び置換又は非置換のビフェニルからなる群より選択される少なくとも1つの基を必ず含み、

ここで、該ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、ピリジル、ナフチル、又はビフェニルが置換されている場合、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～6アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ、又はジ(C1～6アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C3～8シクロアルキル、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される1～5個の基で置換されている、[1]に記載の化合物又はその薬学的に許容され

る塩。

[4]

前記 R^{1c}が、置換又は非置換のピリジルフェニル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のビフェニル置換フェニル、置換又は非置換のナフチル置換フェニル、置換又は非置換のナフチル、置換又は非置換のキノリン置換フェニル、置換又は非置換のイソキノリン、置換又は非置換のイソキノリン置換フェニル、置換又は非置換のアントラセン、置換又は非置換のアントラセン置換フェニル、置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノナフチル、置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノビフェニル、置換又は非置換のベンゾフラニル、置換又は非置換のベンゾチオフェニル、置換又は非置換のアセナフテン、及び置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノフェニルからなる群より選択される1種であり、

該置換の場合の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～4アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、COOR^{1d}(R^{1d}は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ)、モルフォリノカルボニル、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、C3～8シクロアルキル、3～8員非芳香族複素環、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、ジアルキルアミノ、及びスルファモイルからなる群から選択される1～5個の基である、[1]に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[5]

式 (I) 中、

MはOを表し、

R¹⁰は、置換基を有する5員～7員芳香族環基であり、該置換基として、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC1～6アルキル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、及び置換又は非置換のビフェニルからなる群より選択される少なくとも1つの基を必ず含み、

該置換の場合の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、COOR¹⁰(R¹⁰は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ)、モルフォリノカルボニル、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、C3～8シクロアルキル、3～8員非芳香族複素環、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、ジアルキルアミノ、及びスルファモイルからなる群から選択される1～5個の基であり、
nは、0を表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[6]

[1]～[5]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、L型アミノ酸トランスポーターLAT1選択的阻害剤。

[7]

[1]～[5]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がん治療用医薬組成物。

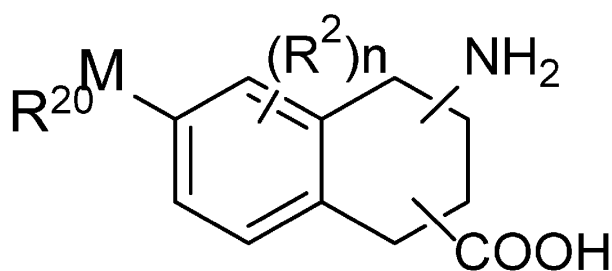
[8]

[1] ~ [5] のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、L-BPA を細胞内に保持する為の組成物。

[9]

下記式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化2]



(I I)

ここで、式 (I I) 中、

M は、S、O、NH、又は不存在（単結合）を表し；

R²⁰ は放射性同位体を表す；

を含有するがん治療用組成物。

[10]

前記 R²⁰ は、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種を表す、[9] に記載のがん治療用組成物。

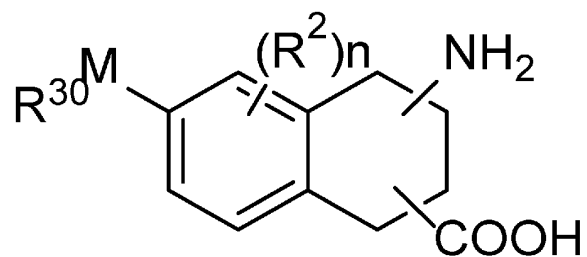
[11]

前記 α 線放出核種が、²¹¹At であり、前記 β 線放出核種が、¹³¹I である、請求項 10 に記載のがん治療用組成物。

[12]

下記式 (I I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化3]



(III)

ここで、式 (III) 中、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単結合）を表し；

R³⁰は、ホウ素を含む置換基を表す

を含有するBNC T用薬剤。

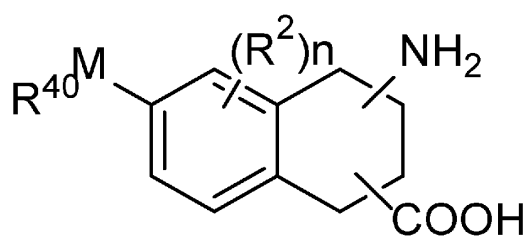
[13]

前記R³⁰は、ボロン酸（-B(OH)₂）、ボロン酸エステル、ボロン酸アミド、又はホウ素クラスターを表す、[12]に記載のBNC T用薬剤。

[14]

下記式 (IV) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化4]



(IV)

ここで、式 (IV) 中、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単結合）を表し；

R⁴⁰は、放射性同位体を表す、

を含有するがん診断薬。

[15]

前記 R^{40} は、 ^{18}F 又は ^{123}I である、[14]に記載のがん診断薬。

[16]

前記がん診断薬が、PET用プローブ又はSPECT用プローブである、
[14]又は[15]に記載のがん診断薬。

[17]

[1]～[5]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、LAT1の持続的抑制剤。

[18]

[1]～[5]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、BNC T効果増強用組成物。

発明の効果

[0015] 本発明の新規な化合物は、単独又は他の化合物と併用することで、がん治療用薬剤として用いられ得る。また、BNC Tや核医学治療を含む腫瘍の治療方法又は診断方法に有用であり得る。

図面の簡単な説明

[0016] [図1A]実施例の化合物及びBCH (2-aminobicyclo-(2, 2, 1)-heptane-2-carboxylic acid) について、ヒトLAT1安定発現細胞株を用いた、 $[^{14}C]$ L-ロイシンの取り込み抑制試験の結果を示すグラフである。

[図1B]実施例の化合物及びBCHについて、ヒトLAT2安定発現細胞株を用いた、 $[^{14}C]$ L-アラニン取り込み抑制試験の結果を示すグラフである。

[図2]ヒトLAT1高発現細胞株において、実施例の化合物又はBCHを作用させ、除去した30分後の $[^{14}C]$ L-ロイシンの取り込み量を示すグラフである。化合物除去後に残存する抑制作用を表す。

[図3]図3Aは、培養細胞を用いて評価した実施例の化合物のBNC T増強効果の検討結果を示す。図3Bは、マウスアログラフト腫瘍モデルを用いて評

価した実施例の化合物の B N C T 増強効果の検討結果を示す。

発明を実施するための形態

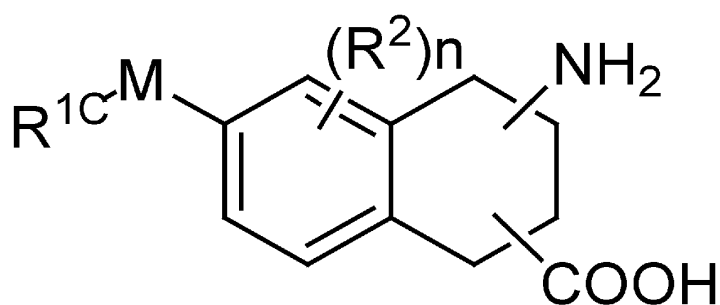
[0017] 本発明は、新たなテトラヒドロナフタレン誘導体に関する。

[0018] 本明細書において、不斉炭素を持つ化合物を表す場合には、特に示さない限り、当該化合物は、ラセミ体、R 体、S 体のいずれも含むものとする。

[0019] [テトラヒドロナフタレン誘導体]

本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、下記式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

[化5]



(I)

ここで、式 (I) 中、

M は、S、O、又は NH を表し、

R¹C は、置換基を有する 5 員～7 員芳香族複素環基、置換基を有する C 5 員～7 員芳香族環基、及び置換又は非置換の 8 員～16 員の多環基からなる群より選択される構造のいずれかを表し、

ここで、該置換基を有する 5 員～7 員芳香族複素環基又は該置換基を有する C 5 員～7 員芳香族環基における置換基は、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニル C 1～6 アルキル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、ジ(C 1～6 アルキル)アミノ、C

1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシル、C 1～6 アルコキシC 1～6 アルキル、ニトロ、C 1～6 ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6 アルキルアミノカルボニル、ジ（C 1～6 アルキル）アミノカルボニル、C 1～6 アルコキシカルボニル、C 1～6 アルキルカルボニル、

COOR¹⁰（R¹⁰は、H又はC 1～6 アルキル、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、又はジ（C 1～6 アルキル）アミノ）、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8 シクロアルキル、C 3～8 シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6 ハロアルキルスルファニル、C 1～6 ハロアルキルスルフィニル、C 1～6 ハロアルキルスルホニル、C 1～6 アルキルチオ、C 1～6 アルキルスルフィニル、C 1～6 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、スルファモイル、¹⁸F、¹²³I、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び β 線放出核種からなる群より独立して選択される1～5個の基であり、

ここで、該多環式基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、ジ（C 1～6 アルキル）アミノ、C 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシC 1～6 アルキル、ニトロ、C 1～6 ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6 アルキルアミノカルボニル、ジ（C 1～6 アルキル）アミノカルボニル、C 1～6 アルコキシカルボニル、C 1～6 アルキルカルボニル、COOR¹⁰（R¹⁰は、H又はC 1～6 アルキル、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、又はジ（C 1～6 アルキル）アミノ）、

3員～8員非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8 シクロアルキル、C 3～8 シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6 ハロアルキルスルファニル、C 1～6 ハロアルキルスルフィニル、C 1～6 ハロアルキルスルホニル、C 1～6 アルキルチオ、C 1～6 アルキルスルフィニル、C 1～6 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スル

ホ、スルファモイル、 ^{18}F 、 ^{123}I 、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び β 線放出核種からなる群から独立して選択される1～6個の基であり；

あるいは、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単に単結合を表す）で、 $\text{R}^{1\text{C}}$ は、 ^{18}F 、 ^{123}I 、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種を表し；

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ（C1～6アルキル）アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、 COOR^{10} （ R^{10} は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ、又はジ（C1～6アルキル）アミノ）、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C3～8シクロアルキル、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される基を表し；

nは、0～5のいずれかの整数を表す。

[0020] 本明細書において、置換基を有する5員～7員芳香族複素環基、置換基を有するC5員～7員芳香族環基、及び置換又は非置換の8員～16員の多環基からなる群より選択される構造は、下記のような構造を指す。

[0021] 本明細書において、置換基を有するC5員～7員芳香族環基は、例えば、フェニル基等が挙げられる。

[0022] 本明細書において、置換基を有する5員～7員の芳香族複素環における5員～7員の芳香族複素環は、O、N及びSから選択される1つ以上のヘテロ

原子を含有する5員～7員の芳香族環基を表す。限定はされないが、5員～7員の芳香族複素環で形成される基は、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、又はトリアジニル等が挙げられる。

[0023] 本明細書において、置換又は非置換の8員～16員の多環基は、置換又は非置換の8員～16員の多環式化合物で形成される基を指し、例えば、ナフチル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト [2, 3-b] チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロナフチル等の他、アセナフテン、アントラセン、フェナントレン、ピレン、ナфтаセンで形成される基等が挙げられる。

[0024] 本明細書において、「置換基を有する」という時には、1～4個、1～5個、又は1～6個の範囲内で、いずれかの置換基で置換されていることを表す。ここで、
該置換基を有する5員～7員芳香族複素環基」又は「該置換基を有するC5員～7員芳香族環基」でいう置換基は、置換又は非置換のベンジルオキシ、

置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC 1～6アルキル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、ジ(C 1～6アルキル)アミノ、C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシル、C 1～6アルコキシC 1～6アルキル、ニトロ、C 1～6ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C 1～6アルキル)アミノカルボニル、C 1～6アルコキシカルボニル、C 1～6アルキルカルボニル、

COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6アルキル、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、又はジ(C 1～6アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6ハロアルキルスルファニル、C 1～6ハロアルキルスルフィニル、C 1～6ハロアルキルスルホニル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルスルフィニル、C 1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群より独立して選択される1～5個の基であり、

ここで、該多環式基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、ジ(C 1～6アルキル)アミノ、C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシC 1～6アルキル、ニトロ、C 1～6ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C 1～6アルキル)アミノカルボニル、C 1～6アルコキシカルボニル、C 1～6アルキルカルボニル、COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6アルキル、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、又はジ(C 1～6アルキル)アミノ)、

3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミ

ノ、C 1～6 ハロアルキルスルファニル、C 1～6 ハロアルキルスルフィニル、C 1～6 ハロアルキルスルホニル、C 1～6 アルキルチオ、C 1～6 アルキルスルフィニル、C 1～6 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される 1～5 個の基であり得る。

[0025] 本明細書中で、「置換又は非置換の」という時には、任意にいずれかの置換基で置換されていても良いことを表す。置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC 1～6 アルキル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチルにおける置換基としては、限定はされないが、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、C 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシC 1～6 アルキル、ニトロ、C 1～6 ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6 アルキルアミノカルボニル、ジ(C 1～6 アルキル)アミノカルボニル、C 1～6 アルコキシカルボニル、C 1～6 アルキルカルボニル、COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6 アルキル、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、又はジ(C 1～6 アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8 シクロアルキル、C 3～8 シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6 ハロアルキルスルファニル、C 1～6 ハロアルキルスルフィニル、C 1～6 ハロアルキルスルホニル、C 1～6 アルキルチオ、C 1～6 アルキルスルフィニル、C 1～6 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される基が挙げられる。

[0026] 本明細書において、ハロゲンは、F、Cl、Br、Iのいずれでも良いが、F、Cl、Brであることが好ましく、F又はClであることが特に好ましい。

- [0027] 本明細書において、C 1～6のアルキルアミノとは、直鎖状又は分岐状のC 1～6の飽和炭化水素基を有するアミノをいう。メチルアミノ、エチルアミノ、プロピル（例えば、n-プロピル及びイソプロピル）アミノ、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）アミノ、ペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）アミノ等が含まれる。好ましくは、直鎖状又は分岐状のC 1-C 4のアルキルアミノ基であり、限定はされないが、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。
- [0028] 本明細書において、ジ（C 1～6アルキル）アミノとは、直鎖状又は分岐状のC 1～6の飽和炭化水素基を2個有するアミノをいう。ジ（C 1～6アルキル）アミノ基の例としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピル（例えば、n-プロピル及びイソプロピル）アミノ、ジブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）アミノ、ジペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）アミノ等が含まれる。好ましくは、直鎖状又は分岐状のC 1-C 4のアルキル基を2個有するアミノ基であり、限定はされないが、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基等が挙げられる。
- [0029] 本明細書において、C 1～6のアルキルとは、直鎖状又は分岐状のC 1～6の飽和炭化水素基をいう。C 1～6アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル（例えば、n-プロピル及びイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、ペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）等が含まれる。好ましくは、直鎖状又は分岐状のC 1-C 4のアルキル基であり、限定はされないが、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。
- [0030] 本明細書において、C 2～6のアルケニルとは、直鎖状又は分岐状のC 2-C 6の不飽和炭化水素基のうち、二重結合を含む基をいう。C 2-C 6アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブテニル等が挙げられる。

- [0031] 本明細書において、C 2～6 アルキニルとは、直鎖状又は分岐状のC 2－C 6の不飽和炭化水素基のうち、三重結合を含む基をいう。C 2－6 アルキニル基の例としては、アセチレン、メチルアセチレン、ブチン、ペンチン等が挙げられる。
- [0032] 本明細書において、C 1～6 ハロアルキルとは、1つ以上のハロゲン置換基を有するC 1～6 アルキル基を指す。C 1～6 ハロアルキル基は、好ましくは、 C_2X_5 、 CH_2X 、 CHX_2 、又は CX_3 （XはCl、F、Br又はIを表わす）で表され、限定はされないが、例えば、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 等が含まれる。このうち、特に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、又はモノフルオロメチルが好ましい。
- [0033] 本明細書において、C 1～6 アルコキシルとは、直鎖状又は分岐状のC 1～6 アルキル基と酸素分子を有する基を表す。C 1～6 アルコキシ又はアルコキシルは、好ましくは、直鎖状又は分岐状のC 1－C 4のアルキルを有し、限定はされないが、例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の基が挙げられる。
- [0034] 本明細書において、C 1～6 アルコキシC 1～6 アルキルとしては、限定はされないが、メトキシエチル、エトキシエチル等が挙げられる。
- [0035] 本明細書において、C 1～6 アルキルアミノ、又はジ(C 1～6 アルキル)アミノは、 $NR^{11}R^{12}$ として表され、 $R^{11}R^{12}$ がそれぞれ、独立してH又はC 1～6 アルキルを表すような基（但し、 R^{11} と R^{12} とが共にHである場合を除く）を意味する。限定はされないが、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、i-プロピルアミノ等が挙げられる。
- [0036] 本明細書において、C 1～6 アルキルアミノカルボニル、又はジ(C 1～6 アルキル)アミノカルボニルは、 $CONR^{13}R^{14}$ として表され、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、H又はC 1～6 アルキルを表すような基（但し、 R^{13} と R^{14} とが共にHである場合を除く）を意味する。限定はされないが、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボ

ニル、*i*-プロピルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0037] 本明細書において、C 1～6 アルキルカルボニルとしては、限定はされないが、メチルカルボニル、エチルカルボニル等が挙げられる。

[0038] 本明細書において、C 1～6 アルコキシカルボニルとしては、限定はされないが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0039] 本明細書において、COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6 アルキル、アミノ、アルキルアミノ (NR¹¹R¹² (R¹¹R¹²は、それぞれ独立して、H又はC 1～6 アルキルを表す)) としては、限定はされないが、メチルオキシカルボニル、アミノオキシカルボニル等が挙げられる。

[0040] 本明細書において、C 1～6 ハロアルキルスルファニル、C 1～6 ハロアルキルスルフィニル、及びC 1～6 ハロアルキルスルホニルとしては、限定はされないが、それぞれ、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル基、及びトリフルオロメチルスルホニル等が挙げられる。

[0041] 本明細書において、C 1～6 アルキルチオとしては、限定はされないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘシルチオ等が挙げられる。

[0042] 本明細書において、C 1～6 アルキルスルフィニルとしては、限定はされないが、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

[0043] 本明細書において、C 1～6 アルキルスルホニルとしては、限定はされないが、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

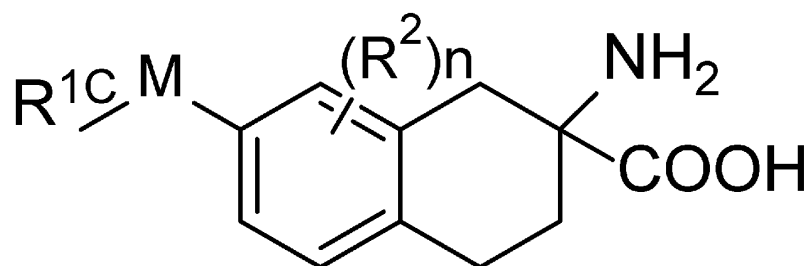
[0044] 本明細書において、置換されたC 1～6 アルキルとしては、限定はされないが、例えば、1 か所～3 か所の水素原子が他の基で置換された直鎖又は分岐C 1～6 アルキルが含まれる。

- [0045] 本明細書において、置換されたC 1～6アルコキシとしては、限定はされないが、1か所又は2カ所の水素原子が他の基で置換された直鎖又は分岐C 1～6アルコキシが含まれる。
- [0046] 本明細書において、置換されたC 1～6アルコキシC 1～6アルキルとしては、限定はされないが、1か所又は2カ所の水素原子が他の基で置換された直鎖又は分岐C 1～6アルコキシC 1～6アルキルが含まれる。
- [0047] 本明細書において、C 3～8シクロアルキルとは、例えば、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、シクロヘプチル又はシクロオクチルを指す。
- [0048] 本明細書において、3～8員非芳香族複素環とは、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を環内に含む3～8員環の飽和又は不飽和の環であって、芳香族環ではないものを意味する。例えば、アジリジノ、アゼチジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリル、オキサゾリジノ、チアゾリジノ、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル等が挙げられる。
- [0049] 本明細書において、C 3～8シクロアルキルアミノとは、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ又はシクロオクチルアミノ等を指す。
- [0050] 本明細書において、3～8員非芳香族複素環置換アミノとは、例えば、アジリジノアミノ、アゼチジノアミノ、モルホリノアミノ、チオモルホリノアミノ、1-ピロリジニルアミノ、ピペリジノアミノ、4-ピペリジニルアミノ、1-ピペラジニルアミノ、1-ピロリルアミノ、オキサゾリジノアミノ、チアゾリジノアミノ等が挙げられる。
- [0051] 本明細書において、ホウ素を含む置換基とは、例えば、ボロン酸（-B（OH）₂）、ボロン酸エステル、ボロン酸アミド、又はホウ素クラスター等が挙げられる。ホウ素クラスターには、限定はされないが、BSH（ボロカプテイトナトリウム）、ドデカボレート、デカボレート、又はカルボランが含まれる。

まれる。

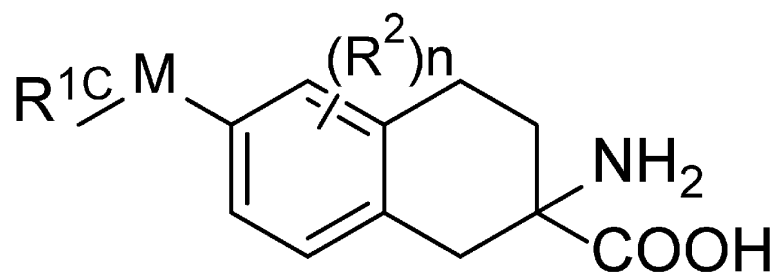
[0052] 本明細書において、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種は、限定はされないが、好ましくは、 α 線放出核種として、 ^{211}At 、 β 線放出核種として、 ^{131}I が例示される。

[0053] 前記化合物中、式(1)は、限定はされないが、
[化6]



又は

[化7]



であることが好ましい。

[0054] 前記化合物中、限定はされないが、前記 $\text{R}^{1\text{C}}$ が、置換又は非置換のピリジルフェニル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のフェニルピリジル、置換又は非置換のビフェニル置換フェニル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル置換フェニル、置換又は非置換のナフチル置換ピリジル、置換又は非置換のナフチル、置換又は非置換のベンゾフラニル

、置換又は非置換のベンゾチオフェニル、置換又は非置換のアセナフテン、置換又は非置換のキノリン、置換又は非置換のキノリン置換フェニル、置換又は非置換のイソキノリン、置換又は非置換のイソキノリン置換フェニル、置換又は非置換のアントラセン、置換又は非置換のアントラセン置換フェニル、置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノナフチル、置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノビフェニル、置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノフェニル、置換又は非置換のフェナントレン、置換又は非置換のピレン、置換又は非置換のナフタセン、置換又は非置換のベンゾフラン、置換又は非置換のベンゾチオフェン、置換または無置換のテトラヒドロナフチル及び置換又は非置換のインドール、置換又は無置換のフェニルオキサゾール、置換又は非置換のフェニル置換ナフチル、置換又は非置換のテトラヒドロナフタレン、及び置換又は非置換のフェニルオキサゾールからなる群より選択される1種である。

ここで、置換の場合の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、COOR¹⁰(R¹⁰は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ)、モルフォリノカルボニル、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、C3～8シクロアルキル、3～8員非芳香族複素環、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環アミノ、ジアルキルアミノ、及びスルファモイルからなる群から選択される基であることが好ましく、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、C1～6アル

キル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシ、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシC 1～6 アルキル、ニトロ、C 1～6 ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6 アルキルアミノカルボニル、ジ (C 1～6 アルキル) アミノカルボニル、C 1～6 アルコキシカルボニル、C 1～6 アルキルカルボニル、COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6 アルキル、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ)、及びモルフォリノカルボニルからなる群から選択される基であることがより好ましい。

[0055] 前記化合物中、限定はされないが、前記Mとして、O原子であることが好ましい。

[0056] 前記化合物中、限定はされないが、nは0であるか、nは1又は2でかつ前記R²は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ、C 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシ、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシC 1～6 アルキル、ニトロ、C 1～6 ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6 アルキルアミノカルボニル、ジ (C 1～6 アルキル) アミノカルボニル、C 1～6 アルコキシカルボニル、C 1～6 アルキルカルボニル、COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6 アルキル、アミノ、C 1～6 アルキルアミノ)、及びモルフォリノカルボニルからなる群から選択される基であることが好ましい。

[0057] 前記化合物中、限定はされないが、前記MはO原子、前記R¹⁰は、置換又は非置換のピリジルフェニル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のフェニルピリジル、置換又は非置換のビフェニル置換フェニル、置換又は非置換のナフチル置換フェニル、及び置換又は非置換のナフチルからなる群より選択される1種であり、かつnは0であることがより好ましい。

ここで、置換の場合の置換基は、ハロゲン、アミノ、C 1～4 アルキルアミノ、ジ (C 1～4 アルキル) アミノ、C 1～4 アルキル、C 2～4 アルケニル、C 2～4 アルキニル、C 1～4 アルコキシ、ベンジルオキシ、ベンジ

ル、フェニル、フェニルC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシC 1～4アルキル、ニトロ、C 1～4ハロアルキル、カルバモイル、C 1～4アルキルアミノカルボニル、ジ(C 1～4アルキル)アミノカルボニル、C 1～4アルコキシカルボニル、C 1～4アルキルカルボニル、COOR¹⁰(R¹⁰は、H又はC 1～4アルキル、アミノ、C 1～4アルキルアミノ)、及びモルフォリノカルボニルからなる群から独立して選択される1～5個の基であることがより好ましい。

[0058] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体のうち、特に好ましい化合物としては、以下のいずれかの化合物又はその薬学的に許容できる塩が挙げられる。

2-アミノ-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-(ナフタレン-1-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((3'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((2', 3'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((8-メチルナフタレン-1-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((3'-クロロ-4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((2'-クロロ-3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((3'-(ジメチルアミノ)-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((3'-(メチルチオ)-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((2', 3'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((3'-クロロ-2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((2'-フルオロ-3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((2'-クロロ-3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸;

2-アミノ-7-((2', 3', 4'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-

ン-2-カルボン酸；

2-アミノ-7-((2', 3', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸；又は

2-アミノ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)-4-ニトロフェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸。

[0059] 本発明における「薬学的に許容できる塩」とは、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0060] 近年、LAT1のクライオ電子顕微鏡解析でその構造が解明され、リガンドと結合する部位の動的相互作用のメカニズムの理解が進んでいる。本発明の化合物のうちLAT1阻害薬は、LAT1のクライオ電子顕微鏡解析で明らかになった結合ポケットであるdistal pocket（非特許文献2参照）に結合することを意図して創製される。既存の化合物で、このdistal pocketへ結合が知られている化合物はない。

[0061] すなわち、本発明の化合物は、アミノ基とカルボキシル基が環状のテトラヒドロナフタレン誘導体の置換基として固定され、その共通の性質としてLAT1選択性を有することが期待される。さらに、テトラヒドロナフタレンとR¹側の末端の環構造（例えば芳香環）の連携が-M-であり、-M-に直接フェニル基や多環基等の環構造が結合している為、化合物全体の形状として折れ曲がりが少なくなると考えられ、LAT-1におけるdistal pocketと呼ばれる箇所に入り易い形になると考えられる。

[0062] 本発明の化合物は、このような結合ポケットに良好に適合することで、LAT1と強力に結合し、化合物暴露終了後も持続的にLAT1を抑制する効果が発揮され得る。

[0063] 従ってまた、本発明の化合物に暴露されたLAT1発現細胞は、暴露終了後も持続してLAT1からのアミノ酸の流入や流出が抑制され得る。

[0064] また、本発明の化合物は、LAT1を介したがん細胞内へのアミノ酸取込み阻害能を有し、それにより抗がん作用を示し、さらにLAT1親和性が高く、またLAT1選択性が高く、LAT1抑制効果が持続し、血中濃度が効果的に維持されることが期待される。

[0065] 本発明の化合物の1つの態様では、LAT1への高い親和性と高い選択性、および持続的なLAT1阻害効果により、LAT1によるがん細胞内への物質の取込みを阻害することができる。さらに、例えば、L-BPA等のように、BNC Tに有用な物質の細胞外放出を阻止することで、BNC T効果の増強を達成し得る。

[0066] 本発明の化合物の別の1つの態様では、 α 線放出核種又は β 線放出核種を含む場合、LAT1に高い親和性と高い選択性を有することで、効率よくかつ選択的に輸送され、放射線を放出し得る化合物として作用することができる。

本発明の化合物の別の1つの態様では、ホウ素原子を含む場合、BNC Tにおいて、がん細胞へのホウ素送達に用いられるホウ素含有化合物として機能することができる。

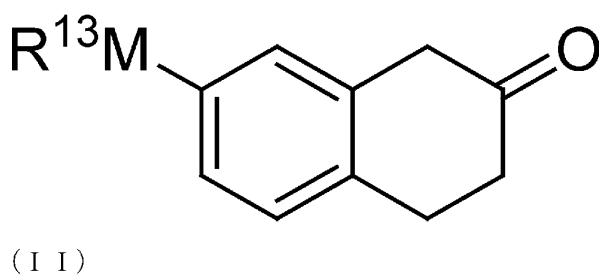
あるいは、本発明の化合物のさらに別の態様では、PETやSPECTによるがんの検出、診断に用いられる放射性化合物ともなり得る。

[0067] [テトラヒドロナフタレン誘導体の製造方法]

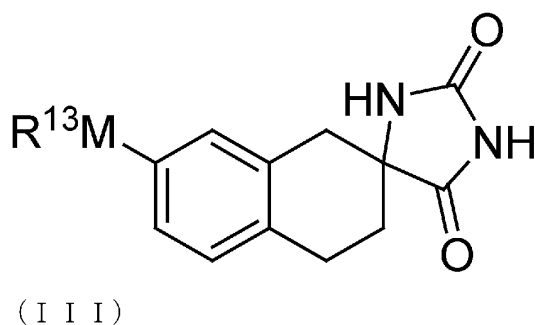
本発明において、新規なテトラヒドロナフタレン誘導体の製造方法は、限定はされないが、特に好ましい化合物を代表例として、例えば、以下のような方法であり得る。

まず、例えば、下記一般式(ⅠⅠ)で表されるテトラロンタイプの化合物から、下記一般式(ⅠⅠⅠ)のヒダントイン化合物を調製し、その後アミノ酸(式(ⅠⅤ))を調製する。得られるアミノ酸のアミノ基及びカルボキシル基を保護し、Mに結合する基を修飾又は置換することで本発明の化合物を調製することができる。

[0068] [化8]

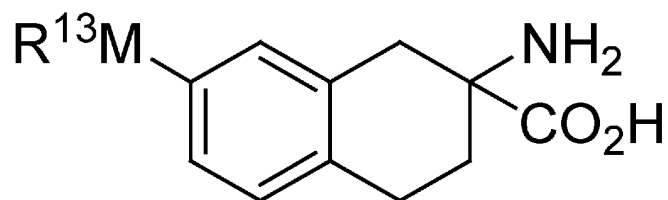


[0069] [化9]



[0070]

[化10]



(IV)

[0071] 式中、 MR^{13} は、例えば、OHを表す。

ここで、式(III)のテトラロンタイプの化合物は、炭酸アンモニウム及びシアン化カリウムでの処理により、式(III)のヒダントインに変換される。この反応は、例えば、含水エタノール混合物中で50℃～90℃、好ましくは80℃と90℃の間の温度で行われる。このヒダントインのアミノ酸(式IV))への直接加水分解には、還流温度での、強塩基、例えば、水酸化ナトリウム溶液又は水酸化バリウムでの処理が必要である。この時の反応時間は、例えば、10～30時間などの長時間であることが好ましい。このようにヒダントイン化合物は、アミノ酸に変換される。

[0072] 得られた化合物のアミノ基とカルボキシル基を常法により保護する。保護基は、限定はされないが、例えば、カルバメート系保護基、アミド系保護基、アルキル保護基が好ましく用いられる。このようなカルバメート系保護基としては、tert-ブトキシカルボニル基(Boc)、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基(Troc)等が挙げられ、アミド系保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基等が挙げられ、アルキル保護基としては、メチル基、t-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。

[0073] 保護された状態で、適宜Mに結合する基を反応させることができる。

[0074] 例えば、 $R^{13}M$ のMがOである時、上記で得られるフェノール体とハロゲン化した環構造体を塩基の存在下で反応させることによって、エーテル体を

得ることができる。

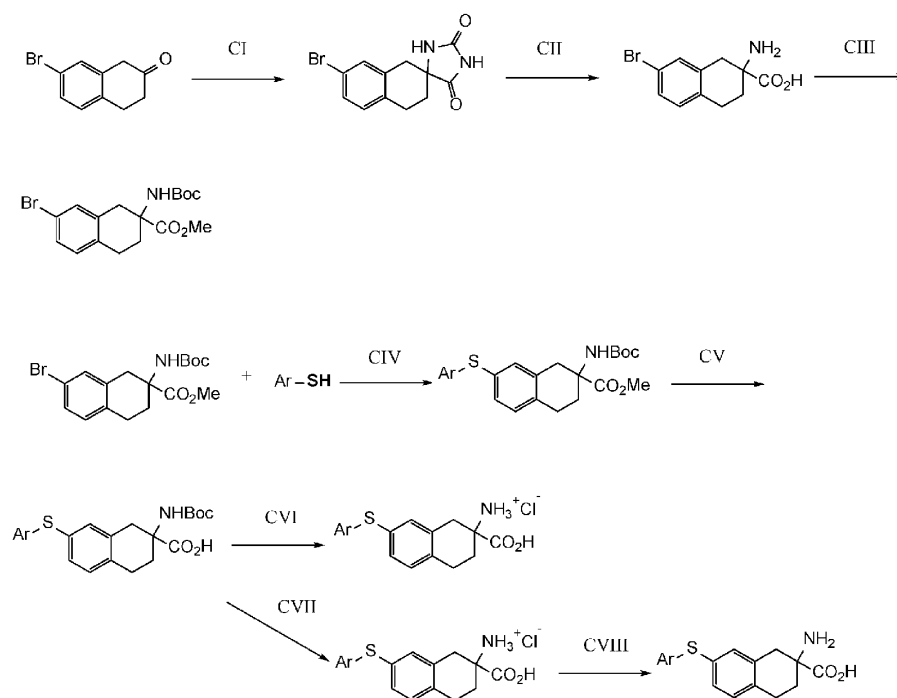
[0075] この時、使用される塩基としては、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム等が挙げられる。

[0076] この時、使用される触媒としては、酢酸パラジウム (I)、塩化パラジウム (I)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、[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、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等のパラジウム触媒、もしくは、ヨウ化銅、臭化同、酸化同の等の触媒等が挙げられる。またこの時、使用されるリガンドとしては、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2' - (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル等が挙げられる。

[0077] 次に、得られた化合物を順次脱保護又はそのまま次の工程に供する。脱保護は、常法に従うが、例えば、加水分解や接触水素化、脱炭酸、酸化によって行うことができる。

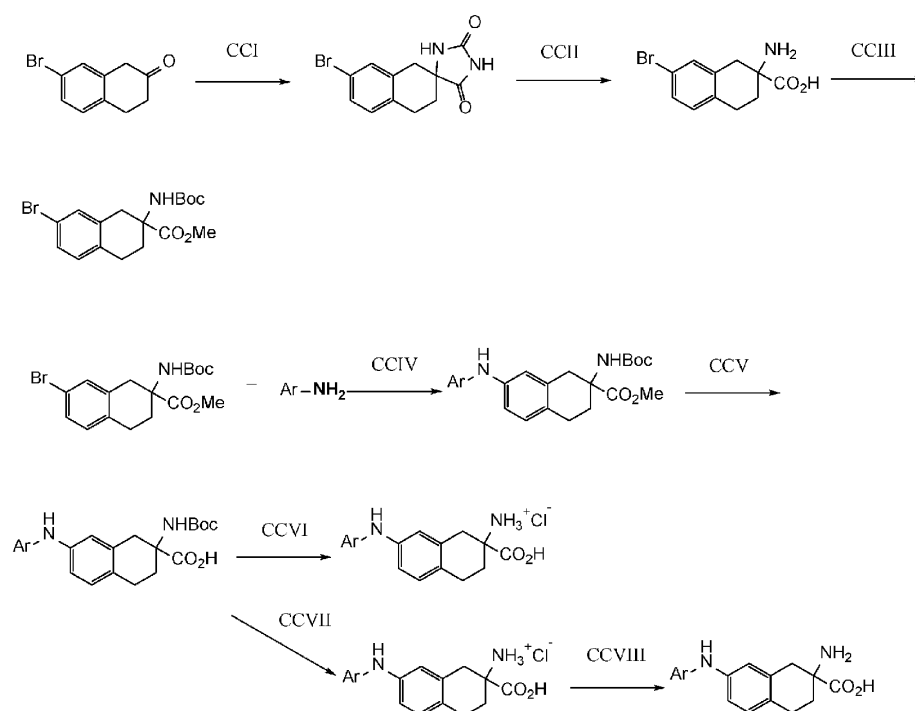
[0078] 化学式 (I) で表される化合物中、MがSの場合には、以下の製造方法を採用することも好ましい。

[化11]



[0079] 化学式（I）で表される化合物中、MがNHの場合には、以下の製造方法を採用することも好ましい。

[化12]



[0080] 上記化学反応式のうち、C IとC C Iの工程は、テトラロンタイプの化合物を、炭酸アンモニウム及びシアン化カリウムでの処理により、ヒダントインに変換する反応である。この反応は、例えば、含水エタノール混合物中で50℃～90℃、好ましくは80℃と90℃の間の温度で行われる。このヒダントインのアミノ酸への直接加水分解には、還流温度での、強塩基、例えば、水酸化ナトリウム溶液又は水酸化バリウムでの処理が必要である。この時の反応時間は、例えば、10～30時間などの長時間であることが好ましい。次にこのようなヒダントイン化合物は、アミノ酸に変換される。

[0081] 得られた化合物のアミノ基とカルボキシル基を常法により保護する。

次に、C I Vで示される反応は、ハロゲン化した環構造体を塩基の存在下で反応させることによって、チオエーテル体を得る工程である。この時、使用される塩基としては、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-

ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、ヨウ化リチウム等が挙げられる。この時、使用される触媒としては、ジ- μ -ブロモビス（トリ-*t*-ブチルホスフィン）ジパラジウム（I）等のパラジウム、酢酸ニッケル、塩化ニッケル等のニッケル、塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅等の銅触媒、リガンドとしては、1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾリウムクロリド等のヘテロサイクリックカルベン、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。

[0082] 限定はされないが、ナトリウム *t*-ブトキシド、塩化亜鉛、ヨウ化リチウムの塩基存在下、ジ- μ -ブロモビス（トリ-*t*-ブチルホスフィン）ジパラジウム（I）触媒により、THF 溶媒中、反応温度 90℃、反応時間 2 時間程度、もしくは、カリウム *t*-ブトキシド、酢酸ニッケル触媒、リガンドとして 1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾリウムクロリド存在下、により、DMF 溶媒中、反応温度 70℃、反応時間 18 時間程度のいずれの方法にても合成することができる。

[0083] また、CCIV で示される反応は、ハロゲン化した環構造体を塩基の存在下で反応させることによって、アミノ体を得る工程である。この時、使用される塩基としては、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム等が挙げられる。この時、使用される触媒としては、酢酸パラジウム等のパラジウム触媒、リガンドとして 2, 8, 9-トリイソブチル-2, 5, 8, 9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ [3, 3, 3] ウンデカン等のピサイクリクトリアミノホスフィン等が挙げられる。

[0084] 限定はされないが、ナトリウム *t*-ブトキシド存在下、酢酸パラジウム触媒、リガンドとして 2, 8, 9-トリイソブチル-2, 5, 8, 9-テトラ

アザー 1-ホスファビシクロ [3, 3, 3] ウンデカン存在下、トルエン溶媒中、反応温度 80℃、反応時間 18 時間程度で合成することができる。

[0085] 製造方法の各工程において、精製は、常法に従い、また、適宜改変し得る。

[0086] 特に化合物がラセミ体である場合には、そのまま用いることもできるし、例えば、ホウ素中性子捕捉療法に使用する為の好ましい化合物を得る為に、R 体又は S 体の光学純度を高めることもできる。

[0087] 光学分割は公知の手法を適宜用いてもよいが、例えば、加水分解工程、エステル化工程を経て、光学分割 (α キモトリプシンなどを使用) する方法の他、加水分解工程を経て、アシラーゼを使用する簡略した工程を含む簡略化する方法を採用することもできる。

[0088] [L 型アミノ酸トランスポーター 1 (LAT1) 選択的阻害剤]

本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、細胞の表面に発現しているアミノ酸トランスポーター LAT1 に親和性を有する。また好ましくは、アミノ酸トランスポーター LAT2 に親和性を有さない。LAT1 は、中性分枝鎖アミノ酸や芳香族アミノ酸の細胞内取り込みに必要な膜タンパク質であるアミノ酸トランスポーターの一種であり、がんの特異的に発現することが明らかになっている。LAT1 は、がん組織における栄養分としてのアミノ酸供給を担っている。また、LAT1 によってがん細胞に取り込まれたアミノ酸は、栄養分としてのみでなく、アミノ酸シグナル系を介して、タンパク質合成、細胞内代謝、細胞成長の調節を担っている。本明細書中において、「LAT1 選択的阻害剤」とは、LAT1 を介したアミノ酸の細胞内取込みを阻害する物質を意味し、より好ましくは、正常細胞におけるアミノ酸トランスポーター (例えば、LAT2) よりも、LAT1 を介する細胞内流入を阻害する物質である。

[0089] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、上記の化合物あるいは薬学的に許容できる塩の形態でそのまま、又は薬学的に許容できるキャリアーと混合して当業者に公知の製剤の形で、あるいはマイクロ/ナノパーティクルに

封入等の形で、LAT1 選択的阻害剤として用いられうる。本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、LAT1 を発現する細胞への親和性／LAT2 を発現する細胞への親和性の比率が、好ましくは、2 倍以上、より好ましくは、5 倍以上、さらに好ましくは10 倍以上である。

[0090] [がん治療用医薬組成物]

本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、がん細胞に特異的に発現するLAT1 を機能阻害させることにより、がん特異的に栄養飢餓を誘導し、またアミノ酸シグナル系の抑制を介して、タンパク質合成、細胞内代謝、細胞成長を抑制してがん組織の縮小を図るLAT1 阻害薬として使用することができる。機能阻害の結果として、細胞への栄養の補給が遮断され、またアミノ酸シグナル系の抑制を介して、タンパク質合成、細胞内代謝、細胞成長が抑制され、腫瘍細胞を減弱させることに繋がる。

[0091] あるいは、本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、例えば、治療用の放射性同位体を置換基として導入した構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であり得る。ここで、放射性同位体は、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種である。好ましくは、 α 線放出核種の ^{211}At を置換基として導入した構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含むがん治療用医薬組成物として提供され得る。

[0092] ^{211}At は、ハロゲンに属する元素であるアスタチン (At) の放射性同位体である。当該 ^{211}At は、細胞殺傷性である高エネルギーの α 線を放出して、安定な鉛 (^{207}Pb) に壊変する。 ^{211}At の半減期は7.2時間である。すなわち、 ^{211}At は、短寿命かつ高い細胞殺傷性であるため、当該 ^{211}At を置換基として標識化して患部に導くことにより、効率的にがん組織を破壊することができる。 ^{211}At をLAT1 親和性化合物に置換基として標識化することで、LAT1 が発現しているがん細胞へ特異的に集積して α 線照射を行うことができ、さらに、LAT1 自体が正常細胞にはほとんど発現しないものであるため副作用のおそれもほとんどないという治療効果を提供することができる。

[0093] 別の態様において、好ましくは、 β 線放出核種の ^{131}I を置換基として導入した構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含むがん治療用医薬組成物として提供され得る。

[0094] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体の製剤をLAT1選択的阻害剤として用いる場合、腫瘍の治療に用いることができる。製剤を任意の適当な投与経路で、テトラヒドロナフタレン誘導体が標的腫瘍中に蓄積するような方法で、投与することによって行われる。テトラヒドロナフタレン誘導体を用いた治療は、限定はされないが、腫瘍：血液比が、少なくとも1.5以上：1であり、好ましくは、2以上：1となるように投与することができる。テトラヒドロナフタレン誘導体は一度に投与することもできるし、持続投与することもできる。場合によって、分けて投与することもできる。テトラヒドロナフタレン誘導体は、単独で抗がん剤として利用できるが、既存の抗がん剤、既存の分子標的薬、抗PD-1抗体を含む免疫チェックポイント阻害薬、抗腫瘍効果を持つ選択的セロトニン再取り込み阻害薬、mTOR阻害薬、他のLAT1阻害薬等との併用、あるいは、粒子線治療を含んだ放射線治療、外科的治療、さらにはBNC T、核医学治療との併用で使用できる。所望であれば、外科的処置を行った後の残存腫瘍、転移腫瘍に対して、あるいは転移抑制の目的でテトラヒドロナフタレン誘導体を利用できる。

[0095] [BNC T効果増強用組成物]

本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体はまた、例えば、BSH（ボロカプテイトナトリウム）やL-ボロノフェニルアラニン（L-BPA）などのようにがん細胞に集積性を示すBNC T用薬剤を投与した後に、当該薬剤が細胞内から細胞外へ流出するのを防ぐことで、BNC Tの効果を増強することができ、BNC T効果増強用組成物として用いることもできる。

[0096] すなわち、本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、ボロカプテイトナトリウム（BSH）やL-ボロノフェニルアラニン（L-BPA）などの物質と共に、同時に、またはそれらと一定の時間内に連続して投与することで、細胞内から当該薬剤が流出するのを防ぐことができる為、BNC Tに際し

て、その効力を増強できる。例えば中性子照射中にL-BPA等の薬剤を継続的に投与しなくても、薬剤が細胞内に長くとどまることができる。これにより、薬剤の投与量を全体として低く抑えることができ、かつBNCTの効力を効果的に発揮させることができる。

[0097] [BNCT用薬剤]

本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、上記の化合物のいずれかの基に代って、又は上記化合物のいずれかの基に追加した形で、ホウ素を含有する基を含むことができる。ホウ素を含有する基は、ボロン酸 ($-B(OH)_2$)、ボロン酸エステル、ボロン酸アミド、又はホウ素クラスターのいずれかであることが好ましい。ここで、ホウ素クラスターは、BSH、ドデカボレート、デカボレート、又はカルボランのいずれかであることが好ましい。このような化合物は、そのままあるいは薬学的に許容できる塩の形態で、又は薬学的に許容できるキャリアーと混合して当業者に公知の製剤の形で、あるいはマイクロ／ナノパーティクルに封入等の形で、BNCTに好都合に用いられうる。

[0098] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体において、この定義におけるボロン酸エステル又はボロン酸アミドの基の例としては、 $-B(NR^{71})_2$ 、又は $-B(OR^{71})_2$ のような鎖状構造を有する基、又は原子Bと共に、環状構造を有する基を表す。ここで、 R^{71} は、直鎖状もしくは分岐状のC1-C10のアルキル基を表す。ここで、「直鎖状又は分岐状のC1-C10のアルキル基」というときには、炭素数1-10のいずれのアルキル基でも良い。好ましくは、直鎖状又は分岐状のC1-C8のアルキル基、より好ましくは、直鎖状又は分岐状のC1-6のアルキル基である。これらの基としては、限定はされないが、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。

[0099] さらに、ここでいうホウ素原子Bと共に、環状構造を有する基では、かならずしもO原子のみが介在するものではなく、N原子が介在するものであってもよい。限定はされないが、例えば、ピナコール、2, 2-ジメチル-1

、3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1-6-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1, 1, 1-トリスヒドロキシメチルエタン、及びカテコールからなる群より選択されるいずれかと原子Bとで構成されるエステル又はエステル類似体で構成される基である。これらには、限定はされないが、例えば、ボロン酸ピナコールエステル、ボロン酸MIDAエステル、ボロン酸1, 3-プロパンジオールエステル、ボロン酸ネオペンチルグリコールエステル、ボロン酸カテコールエステル、ボロン酸ピナンジオールエステル、ボロン酸ビスシクロヘキシルジオールエステル、ボロン酸MPMエステル、トリフルオロボレート塩、環状トリオールボレート塩、ジアミノナフタレンアミドとホウ素との環状体等が含まれる。

[0100] ここで、ホウ素原子は、限定はされないが、ホウ素10の割合が、好ましくは、75質量%以上であり、より好ましくは、80質量%以上、さらにより好ましくは、90質量%以上、特に好ましくは、95質量%以上であってもよい。

[0101] 天然のホウ素（ホウ素）には、ホウ素10とホウ素11が同位体として、ホウ素10が20%、ホウ素11が80%の割合で存在する。従って、本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体の製造に先立って、質量数が10のホウ素（ホウ素10）を濃縮することも好ましい。本発明においては、例えば、ホウ素原子源として、市販されている製品を用いてもよい。市販品としては、例えば、10B濃縮ホウ酸（ステラケミファ株式会社製）を用いることができる。

[0102] ここで、ホウ素10の測定方法としては、Agilent 710（Agilent社製）を使用し、マルチ型ICP発光分光分析法（ICP-OES）にて行うことができる。測定に使用するICP-OESは、JIS K 0116に準じて調整する。

[0103] 前記化合物は、限定はされないが、B原子と共に、ボロン酸（ $B(OH)_2$ ）又は鎖状又は環状構造のボロン酸エステルを含有することが好ましく、ボロン酸（ $B(OH)_2$ ）又はボロン酸のピナコールエステルであることがより

好ましい。

[0104] このようなホウ素を含有する基を含む化合物は、例えば、式(1)で表される化合物に、ホウ素化合物を、溶媒中、パラジウム触媒、有機リン化合物及び塩基の存在下、反応させることで得られる。

[0105] ここで、パラジウム触媒は、限定はされないが、例えば、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、[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、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が挙げられる。

[0106] 有機リン化合物は、限定はされないが、例えば、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル等が挙げられる。

[0107] 塩基としては、限定はされないが、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、及び炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。

[0108] ホウ素化合物としては、ホウ酸エステル又はホウ酸アミドが例示され、好ましくは、 $B(OR)_3$ 、 $B(NR)_3$ 、 $B(OR)_2(NR)$ 、 $(RO)_2B-B(OR)_2$ 、又は $B(OR)(NR)_2$ (Rは、直鎖状又は分岐状のC1-C10アルキル基、フェニル基、又はベンジル基)で表される化合物等を指す。さらに、このうち、特に好ましくは、 $(RO)_2B-B(OR)_2$ で表される化合物が用いられる。ここで、「直鎖状又は分岐状のC1-C10のアルキル基」というときには、炭素数1-10のいずれのアルキル基でも良いが、好ましくは、直鎖状又は分岐状のC1-C8のアルキル基、より好ましくは、直鎖状又は分岐状のC1-6のアルキル基である。これらの基としては、限定はされないが、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、

ブチル基などが挙げられる。ホウ素化合物として、限定はされないが、代表的には、ビス（ピナコラート）ジボロンが挙げられる。

[0109] 溶媒としては、限定はされないが、例えば1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；及びN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒が例示される。好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシドが挙げられる。反応温度は、例えば20℃から160℃であり、好ましくは60℃から120℃である。

[0110] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体がホウ素を含有する場合、製剤を用いる治療は、任意の適当な投与経路で、テトラヒドロナフタレン誘導体が標的腫瘍中に蓄積するような方法で、投与することによって行われる。テトラヒドロナフタレン誘導体は放射線照射前に腫瘍に濃縮することが好ましく、放射線照射前の腫瘍：血液比が、少なくとも1.5以上：1であり、好ましくは、2以上：1である。テトラヒドロナフタレン誘導体は一度に投与することもできるし、持続投与することもできる。場合によって、分けて投与することもできる。腫瘍内に化合物が望ましく蓄積した後、その部位に有効量の低エネルギー中性子線（例えば、熱外中性子線）を照射する。皮膚を通してその部位を照射することができるし、あるいはその部位を照射前に完全にあるいは部分的に露出することもできる。テトラヒドロナフタレン誘導体の投与とそれに続く放射線照射を必要に応じて繰り返すことができる。所望であれば、BNCTでの治療後に、残存腫瘍や転移腫瘍に対して、抗がん剤としての本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体を使用できる。

[0111] [放射性同位体を含有する診断薬]

本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体は、診断用の放射性同位体を含む薬剤として調製することもできる。放射性同位体射能を含む薬剤として調製する場合には、限定はされないが、典型的には、化合物中に含まれるF原子として、 ^{18}F を用いること、化合物中に含まれるI原子として、 ^{131}I 、 ^{123}I を用いること、又は化合物中に含まれるC原子として ^{11}C を用いることが

できる。このようにして得られる化合物を、例えば、R I 検査や核医学検査に用いることが可能である。これらは、限定はされないが、シンチグラフィの断層撮影、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) やPET (Positron Emission Tomography (陽電子放出断層撮影) 用の薬剤を含む。すなわち、対象に対して、放射能を含む本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体をPET用薬剤又はSPECT用薬剤として投与し、治療前に画像を取得し、誘導体の体内集積分布、腫瘍組織／正常組織存在比(T／N比)等の情報を得ることができる。これらの情報を基にBNCTの治療効果を事前に想定し、研究または治療計画を策定することも可能である。なお、投与態様その他は、[BNCT用薬剤]の項で記載した内容に準じる。診断薬は、好ましくはPET用プローブ又はSPECT用プローブなどのがん診断薬であり得る。

[0112] 本明細書において、がん治療薬という時の「がん」は、「悪性腫瘍」と同意義である。

ここで、「がん」又は「悪性腫瘍」は、扁平上皮がんなどの上皮系(「癌」)と非上皮系(「肉腫」(例えば骨肉腫や白血病))のいずれも含む。特に限定されないが、これらには、神経膠芽腫、悪性神経膠腫、及び髄膜腫等を含む脳腫瘍、その他頭頸部がん、悪性黒色腫、皮膚がん、乳がん、肺がん、胸腺がん、中皮腫、子宮がん、卵巣がん、腎臓がん、膵臓がん、胆道がん、肝臓がん、大腸がん、食道がん、胃がん、舌がん、前立腺がん、骨肉腫、多発性骨髄腫、あるいは白血病等が特に適な対象となり得る。

さらに、多発性硬化症、関節リウマチ等の自己免疫性疾患、およびアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患等のLAT1が病態形成に関わるがん以外の疾患も対象となり得る。

[0113] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体の投与は、経口および非経口でなされ得る。非経口投与の場合、静脈内や、動脈内(例えば、頸動脈を介する)、筋肉内、皮下、髄内、クモ膜下腔内、脳室内、腹腔内、胸腔内、骨盤腔

内または鼻孔内等へなされうる。

[0114] 製剤は、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤等のいずれの形態にもなり得る。また、その剤型に応じ、製剤学的に公知の手法により、適切な添加剤および／または薬学的に受容可能なキャリアーと混合して、単独で、あるいは他の薬剤と組み合わせて患者に投与され得る。添加剤は、例えば賦形剤；崩壊剤；結合剤；滑沢剤；希釈剤；リン酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、および他の有機酸またはそれらの塩のような緩衝剤；等張化剤；防腐剤；湿潤剤；乳化剤；分散剤；安定化剤；溶解補助剤；アスコルビン酸のような抗酸化剤；低分子量（約10残基未満の）ポリペプチド（例えば、ポリアルギニンまたはトリペプチド）；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン、またはイムノグロブリン）；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、またはアルギニン）；単糖、二糖および他の炭水化物（セルロースまたはその誘導体、グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む）；キレート剤（例えば、EDTA）；糖アルコール（例えば、マンニトールまたはソルビトール）；対イオン（例えば、ナトリウム）；および／または非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート、ポロキサマー）、等が挙げられる。これらの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。好ましく用いられ得るキャリアーは、限定はされないが、薬学的に不活性な水系のキャリアーである。そのようなキャリアーとしては生理食塩水、緩衝化生理食塩水、デキストロース、および水等が含まれる。本発明の一実施形態において、薬学的に受容可能なキャリアーは薬学的に不活性である。適切な添加剤および／または薬学的に受容可能なキャリアーは、使用された投薬量および濃度においてレシipientに対して非毒性である。製剤で特に好ましいものは、水系キャリアーとともに調製される注射剤である。

[0115] 処方および投与のための技術は、例えば、日本薬局方の最新版および最新追補、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE

NCES」(Maack Publishing Co. Easton, PA)の最終版に記載されている。

[0116] 本発明のテトラヒドロナフタレン誘導体の製剤は、目的の薬物が意図する目的を達成するのに有効な量で含有される薬剤であり、「治療的有效量」または「薬理学的有効量」は当業者に十分に認識され、薬理学的結果を生じるために有効な薬物の量をいう。治療的有效用量の決定は十分に当業者に知られている。

[0117] 治療的有效量とは、ここでは、薬剤投与後に疾患の状態を軽減する薬物の量をいう。このような化合物の治療効果および毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬理学的手順によって決定され得る。用量は、好ましくは、毒性をほとんどまたは全くともなわないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。この用量は、使用される投与形態、患者の感受性、および投与経路に依存してこの範囲内で変化する。一例として、投与量は、年齢その他の患者の条件、疾患の種類、製剤の種類等により適宜選択される。

実施例

[0118] 以下の実施例により、本発明をさらに詳述するが、かかる発明はこれに限定されるものではない。

[0119] なお、下記実施例において、化合物の分析及び分離精製には以下の機種や試薬を用いて行った。

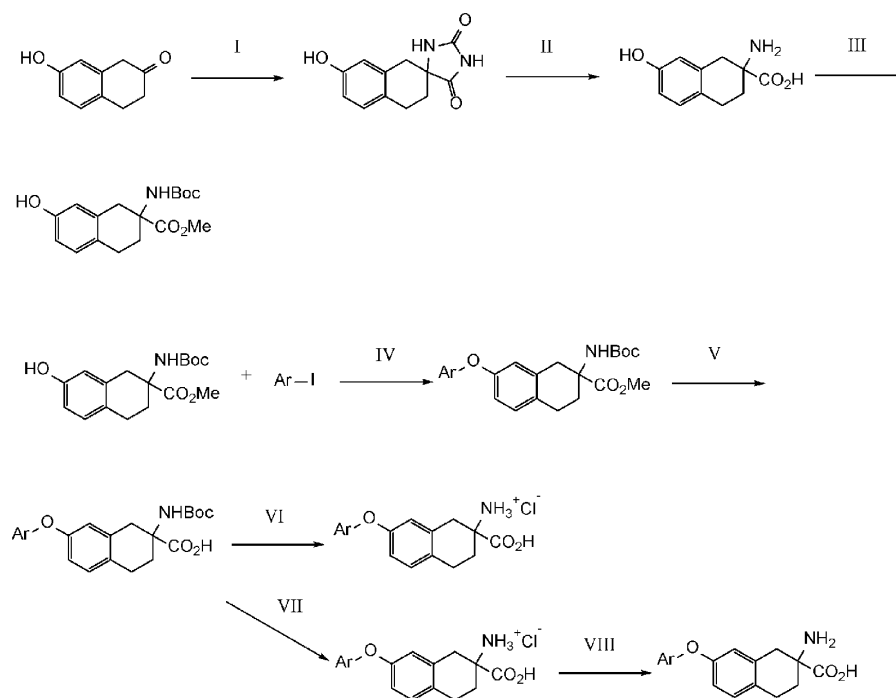
[0120] ・NMRスペクトル：

(JEOL RESONANCE/JNM-ECZ500R/500MHz

[0121] (実施例1-1)

2-カルボキシ-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-5)の製造

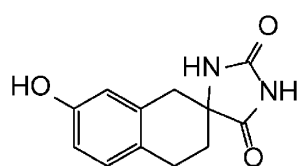
[化13]



[0122] ステップ1 (工程I)

7'-ヒドロキシ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[イミダゾリジン-4,2'-ナフタレン]-2,5-ジオンの製造

[化14]



7'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[imidazolidine-4,2'-naphthalene]-2,5-dione

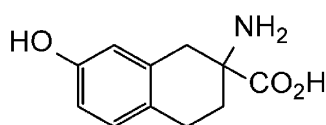
[0123] 7'-ヒドロキシ-2-テトラロン (2.90 g, 17.9 mmol)、炭酸アンモニウム (13.7 g, 143 mmol)、シアン化ナトリウム (1.32 g, 26.9 mmol) を50%エタノール水 (73 mL) に溶解させ、18時間攪拌させた。その後、冷却し、得られた

固形物を濾取し、さらに50%エタノール水で洗浄した。得られた固形物を減圧乾燥させ、目的化合物(3.42 g)を得た。この乾燥ヒダントイン化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[0124] ステップ2 (工程 I I)

2-アミノ-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

[化15]



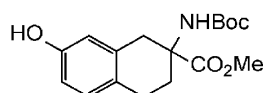
2-amino-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0125] ステップ1で得られたヒダントイン化合物(3.42 g, 14.7 mmol)を、水酸化ナトリウム(11.8 g, 295 mmol)を純水(59 mL)に溶解させておいた水酸化ナトリウム水溶液に懸濁させた。これを昇温させ還流させた。18時間還流させた後、冷却し、10%塩酸にて中和した。得られた析出物を濾取し、さらに冷水で洗浄した。得られた固形物を減圧乾燥させ、目的化合物(2.67 g)を得た。この乾燥アミノ酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[0126] ステップ3 (工程 I I I)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

[化16]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

上記で得られた加水分解化合物(2.67 g, 12.9 mmol)

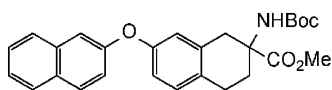
を、メタノール（54 mL）に懸濁させ、冷却させた後、チオニルクロライド（1.40 mL, 19.4 mmol）を滴下した。滴下終了後、昇温させ、3時間還流させた。その後、溶媒のメタノールを減圧留去させた。この反応液に再度メタノール（54 mL）に懸濁させ、トリエチルアミン（7.2 mL, 51.6 mmol）、 Boc_2O （41.5 mL, 18.1 mmol）を添加し、18時間、室温にて攪拌させた。その後、減圧留去させ、この残渣を酢酸エチル（54 mL）に溶解させた。得られた有機相を、1N HCl、純水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により除去し、濾過にて得られた溶液を溶媒留去させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製し、目的化合物（2.78 g, 総収率48%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.38–2.45 (m, 1H), 2.75–2.77 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 5.89 (brs, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[0127] ステップ4（工程I V）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

[化17]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(naphthalen-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

耐圧チューブに、ステップ3で得られたフェノール体（280 mg, 0.871 mmol）、2-ヨードナフタレン（266 mg, 1.05 mmol）、炭酸セシウム（851 mg, 2.61 mmol）、ヨウ化銅（I）（50 mg, 0.261 mmol）、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩（36 mg, 0.261 mmol）、ジオキサン（

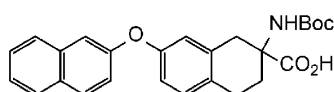
5 mL)を加えた。シールした後、90℃にて約18時間反応させた。その後、反応液を氷浴中にて冷却させ、酢酸エチル(50 mL)および蒸留水(25 mL)を加えた。約5分間攪拌させた後、セライト濾過し、得られた濾液を分液漏斗に移した。水相をさらに酢酸エチル(25 mL)にて抽出させ、得られた有機相を合わせ、飽和食塩水(49 mL)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により除去し、濾過にて得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的物(250 mg、収率64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.89 (brs, 1H), 6.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H).

[0128] ステップ5 (工程V)

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

[化18]



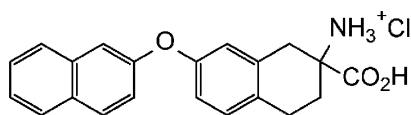
2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(naphthalen-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0129] ステップ2で得られたジアリールエーテル化合物(250 mg, 0.559 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解させ、これに、水酸化ナトリウム(0.22 g, 5.59 mmol)を純水(2.2 mL)に溶解させておいた水酸化ナトリウム水溶液を添加した。55℃、にて1.5時間反応させた後、溶媒を減圧留去させた。これに1N 塩酸水にてpHを7以下とし、酢酸エチル(50 mL)にて抽出した。水相をさらに酢

酸エチル（25 mL）にて抽出させ、得られた有機相を合わせ、純水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により除去し目的物（180 mg、収率74%）を得た。このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[0130] ステップ6（工程V1）

2-カルボキシ-7-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
[化19]



2-carboxy-7-(naphthalen-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0131] ステップ5で得られたカルボン酸化合物（180 mg, 0.415 mmol）をCPME（10 mL）に溶解させ、これに3M HCl-CPME（10 mL）を加えた。これを50℃、2時間反応させた。反応終了後、反応液を氷浴中にて冷却させ、析出した個体を濾取した。さらに、CPME、ジエチルエーテルにて洗浄した後、減圧乾燥し目的物（91 mg、収率59%）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.16-2.21 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.00 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H).

[0132]（実施例1-2）

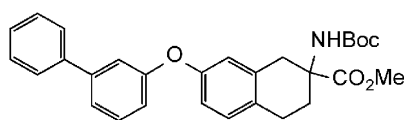
7-([1,1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)-2-カルボキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド（化合物1-9）の製造
ステップ1（工程I-IV）

メチル 7-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、ステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 3-ヨード-1, 1'-ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.81-2.83 (m, 2H), 2.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H), 7.55-7.57 (m, 2H).

[化20]



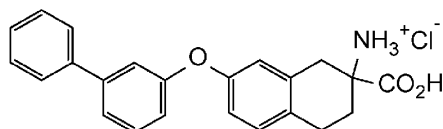
methyl 7-([1,1'-biphenyl]-3-yloxy)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0133] ステップ 2 (工程 V-VI)

7-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)-2-カルボキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-1 のステップ 5 および 6 と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.15-2.20 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.00 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.18 (t, J = 2.0, 1H), 7.21 (d, J = 8.0, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H).

[化21]



7-([1,1'-biphenyl]-3-yloxy)-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0134] (実施例 1 - 3)

7 - (ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 2 - カルボキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 1 - 16) の製造

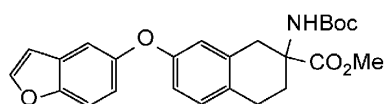
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 7 - (ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレートの製造

実施例 1 - 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2 - ヨードナフタレンを 5 - ヨードベンゾフランに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.88 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[化22]



methyl 7-(benzofuran-5-yloxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

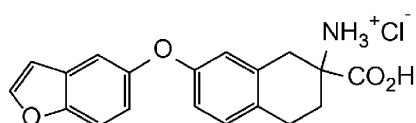
[0135] ステップ2 (工程V-VI)

7-(ベンゾフラン-5-イルオキシ)-2-カルボキシ-1,2,3,4-
テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様
にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.14-2.19 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H),
, 2.96 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 17.5$ Hz,
, 1H), 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 1.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.83
(dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (d,
 $J = 8.5$, 1H), 7.21 (d, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.77 (d,
 $J = 2.5$ Hz, 1H).

[化23]



7-(benzofuran-5-yloxy)-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0136] (実施例1-4)

2-カルボキシ-7-(ナフタレン-1-イルオキシ)-1,2,3,4-
テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-10) の製
造

ステップ1 (工程I-IV)

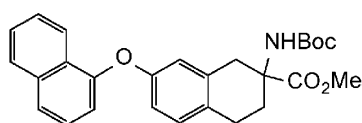
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(ナフタ
レン-1-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-
カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例の
ステップ4の2-ヨードナフタレンを1-ヨードナフタレンに変えて、下記
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.81-

2.84 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.80 (brs, 1H), 6.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47–7.54 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[化24]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(naphthalen-1-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

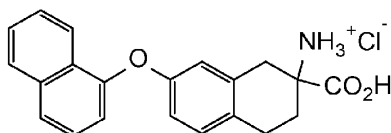
[0137] ステップ2（工程V－VI）

2－カルボキシー7－（ナフタレン－1－イルオキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.16–2.21 (m, 1H), 2.38–2.44 (m, 1H), 2.86–2.92 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.00–3.05 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.50–7.53 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[化25]



2-carboxy-7-(naphthalen-1-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0138] （実施例1－5）

2-カルボキシ-7-((7-メトキシナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-25)の製造

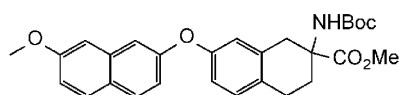
ステップ1(工程I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((7-メトキシナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ヨード-7-メトキシナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.50 (brs, 1H), 2.83-2.85 (m, 2H), 2.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.83 (brs, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

[化26]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-methoxynaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

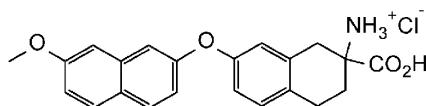
[0139] ステップ2(工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((7-メトキシナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
上記化合物を、実施例1-1のステップ5,6と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.17-2.20 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 1H), 3.00 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.02-3.05 (m, 1H), 3.48 (d, J = 17.5 Hz

, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5, 9.0, 1H).

[化27]



2-carboxy-7-((7-methoxynaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0140] (実施例 1 - 6)

2-アミノ-7-((6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(化合物 1-2)の製造

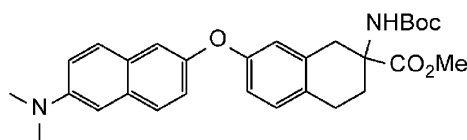
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 6-ヨード-N,N-ジメチルナフタレン-2-アミンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 6H), 3.24 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

[化28]



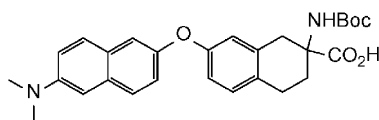
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((6-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0141] ステップ2 (工程V)

2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-1のステップ5と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化29]



2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((6-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0142] ステップ3 (工程V I I - V I I I)

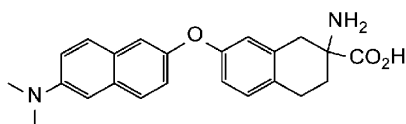
2-アミノ-7-((6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物 (70 mg, 0.147 mmol) に、10% 塩酸を加え、還流下1時間攪拌させた。冷却後、1H 水酸化ナトリウム水溶液でpHを7まで上昇させると析出物が認められた。この析出物を濾取し、さらにこの析出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、目的の下記化合物 (41 mg, 収率74%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆); 1.85-1.87 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 1H), 2.73 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.26 (d, J = 17.5 Hz, 1

H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.09–7.12 (m, 2H), 7.21–7.24 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$, 1H).

[化30]



2-amino-7-((6-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0143] (実施例 1 – 7)

2-アミノ-7-((7-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(化合物 1-1)の製造

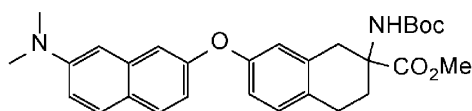
ステップ1 (工程 I – IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((7-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 7-ヨード-N,N-ジメチルナフタレン-2-アミンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.43 (s, 9H), 2.10–2.16 (m, 1H), 2.50 (brs, 1H), 2.82–2.84 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.26 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.76–6.78 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.65–7.67 (m, 2H).

[化31]



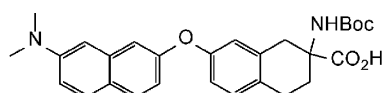
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0144] ステップ2 (工程V)

2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((7-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-1のステップ5と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化32]



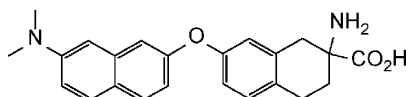
2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0145] ステップ3 (工程V I I - V I I I)

2-アミノ-7-((7-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造
上記化合物を、実施例1-6のステップ3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6); 1.84-1.87 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.72-2.83 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.30 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 6.89 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H).

[化33]



2-amino-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0146] (実施例 1 - 8)

2-アミノ-7-(キノリン-6-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (化合物 1-18) の製造

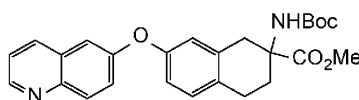
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(キノリン-6-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 3-(3-ヨードフェニル)ピリジンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.85 (brs, 1H), 6.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 4.5, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H).

[化34]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(quinolin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

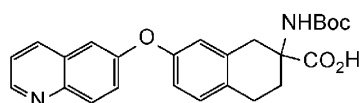
[0147] ステップ 2 (工程 V)

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(キノリン-6

－イルオキシ)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例 1－6 のステップ 2 と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化35]



2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(quinolin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

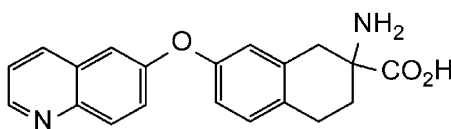
[0148] ステップ 3

2－アミノ－7－（キノリン－6－イルオキシ）－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例 1－6 のステップ 3 と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆); 1.84-1.87 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.74 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.78-2.84 (m, 2H), 3.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H).

[化36]



2-amino-7-(quinolin-6-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0149] (実施例 1－9)

2－アミノ－7－（3－（ピリジン－2－イル）フェノキシ）－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸（化合物 1－21）の製造

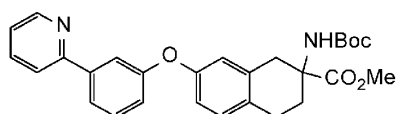
ステップ1（工程Ⅰ－ⅠⅤ）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(3-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-(3-ヨードフェニル)ピリジンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.81-2.83 (m, 2H), 2.90 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.83 (brs, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.67-8.68 (m, 1H).

[化37]



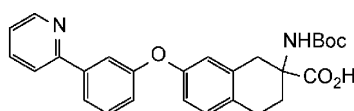
methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(3-(pyridin-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0150] ステップ2（工程Ⅴ）

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(3-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-6のステップ2と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化38]



2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(3-(pyridin-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

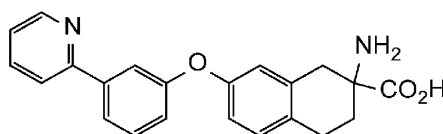
[0151] ステップ3

2-アミノ-7-(3-(ピリジン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-6のステップ3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆); 1.81-1.86 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 2.71 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

[化39]



2-amino-7-(3-(pyridin-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0152] (実施例1-10)

2-カルボキシ-7-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミノウムクロリド (化合物1-31) の製造

ステップ1 (工程I-IV)

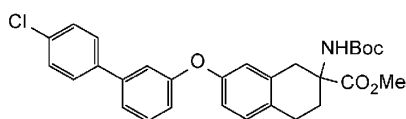
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを3-ブロモ-4'-クロロ-1,1'-ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.81-

2.84 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27–7.29 (m, 1H), 7.37–7.40 (m, 3H), 7.47–7.50 (m, 2H).

[化40]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

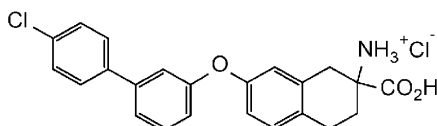
[0153] ステップ2（工程V－VI）

2-カルボキシー-7-（（4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）オキシ）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.16–2.21 (m, 1H), 2.38–2.45 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.00–3.06 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.21 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.35 (d, $J = , 7.5$ Hz, 1H), 7.40–7.43 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[化41]



2-carboxy-7-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0154]（実施例1-11）

2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-30) の製造

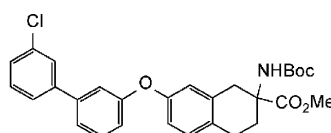
ステップ1 (工程I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを3-ブロモ-3'-クロロ-1,1'-ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.92 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (brs, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.43 (dt, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[化42]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0155] ステップ2 (工程V-VI)

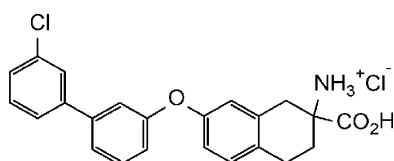
2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.15-2.20 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H)

), 3.00 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.01–3.07 (m, 1H), 3.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.0, 1H), 7.22 (d, J = 8.5, 1H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2.5 Hz, 1H).

[化43]



2-carboxy-7-((3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0156] (実施例 1 – 1 2)

7 – ([1, 1' – ビフェニル] – 4 – イルオキシ) – 2 – カルボキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – アミニウムクロリド (化合物 1 – 1 9) の製造

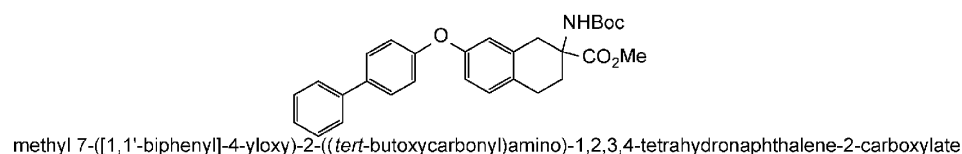
ステップ 1 (工程 I – I V)

メチル 7 – ([1, 1' – ビフェニル] – 4 – イルオキシ – 2 – (tert – ブトキシカルボニル) アミノ) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – カルボキシレートの製造

実施例 1 – 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2 – ヨードナフタレンを 4 – ヨード – 1, 1' – ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.10–2.16 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.82–2.84 (m, 2H), 2.92 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.83 (brs, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.42–7.45 (m, 2H), 7.53–7.58 (m, 4H).

[化44]

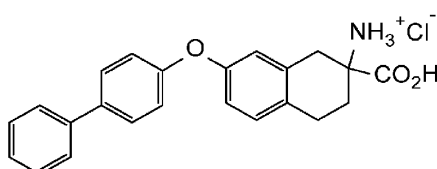


[0157] ステップ2（工程V－VI）

7－（〔1，1'－ビフェニル〕－4－イルオキシ）－2－カルボキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリドの製造
 ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－1のステップ5、6と同様に、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.16-2.21 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.00 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0, 1H), 7.31 (t, J = 7.5, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 4H).

[化45]



7-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0158]（実施例1－13）

2－カルボキシ－7－（3－（ナフタレン－2－イル）フェノキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリド（化合物1－32）の製造

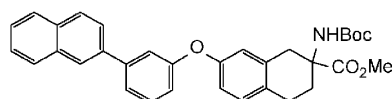
ステップ1（工程I－IV）

メチル 2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－7－（3－（ナフタレン－2－イル）フェノキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-(3-ヨードフェニル)ナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.71 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 3H), 8.02 (s, 1H).

[化46]



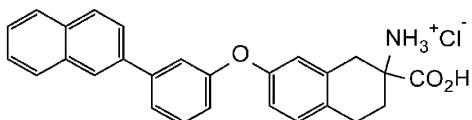
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(3-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0159] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-(3-(ナフタレン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-1 のステップ 5、6 と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.15-2.20 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 4H), 7.70 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.85-7.92 (m, 3H), 8.03 (s, 1H).

[化47]



2-carboxy-7-(3-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0160] (実施例 1-14)

2-カルボキシ-7-((4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-40) の製造

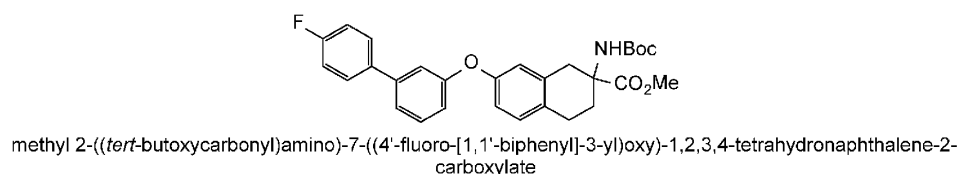
ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 4'-フルオロ-3-ヨード-1,1'-ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.92 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.18 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H).

[化 48]



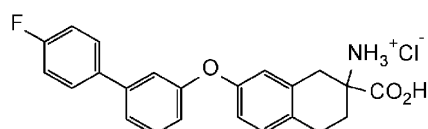
[0161] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-((4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-1 のステップ 5、6 と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.16–2.19 (m, 1H), 2.39–2.45 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.02–3.05 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.91–6.95 (m, 2H), 7.13–7.22 (m, 4H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55–7.58 (m, 2H).

[化49]



2-carboxy-7-((4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0162] (実施例 1 – 1 5)

2-カルボキシ-7-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物 1-37)の製造

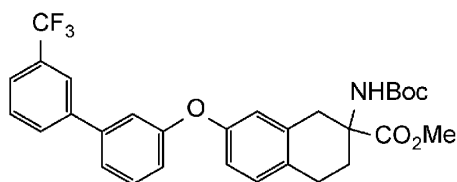
ステップ 1 (工程 I – I V)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 3-ヨード-3'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.09–2.16 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.82–2.84 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (brs, 1H), 6.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

[化50]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

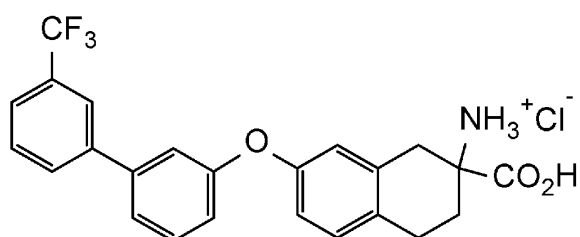
[0163] ステップ2（工程V－V I）

2－カルボキシー－7－（（3'－（トリフルオロメチル）－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）オキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.15–2.20 (m, 1H), 2.39–2.45 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.03–3.07 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.22–7.24 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 2.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62–7.67 (m, 2H), 7.82–7.84 (m, 2H).

[化51]



2-carboxy-7-((3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0164] (実施例 1-16)

7-([1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-aminium chloride (化合物 1-34) の製造

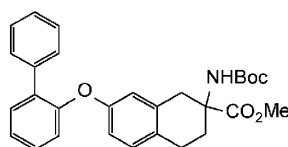
ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 7-([1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate の製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ヨード-1,1'-biphenyl に変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.76-2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H).

[化52]



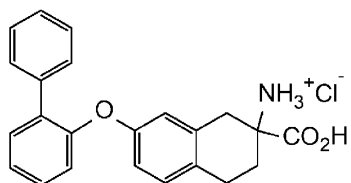
methyl 7-([1,1'-biphenyl]-2-yloxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0165] ステップ 2 (工程 V-VI)

7-([1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-aminium chloride の製造
ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-1 のステップ 5、6 と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.10–2.15 (m, 1H), 2.35–2.39 (m, 1H), 2.78–2.84 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.93–2.99 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 3H), 7.45–7.50 (m, 3H).

[化53]



7-([1,1'-biphenyl]-2-yloxy)-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0166] (実施例 1 – 1 7)

2-カルボキシ-7-(フェナントレン-3-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1 – 3 5) の製造

ステップ 1 (工程 I – I V)

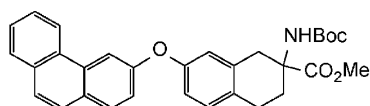
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(フェナントレン-3-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1 – 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 3-ヨードフェナントレンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.43 (s, 9H), 2.11–2.18 (m, 1H), 2.50 (brs, 1H), 2.84–2.86 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.83 (brs, 1H), 6.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.58–7.63 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.86–7.89 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.49–8.51 (m, 1

H).

[化54]

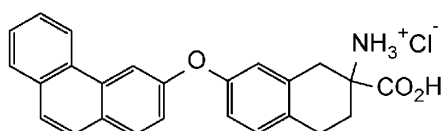
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(phenanthren-3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0167] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-(フェナントレン-3-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
 ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.16-2.22 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.00 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.50 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H).

[化55]



2-carboxy-7-(phenanthren-3-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0168] (実施例1-18)

2-アミノ-7-((7-ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (化合物1-36) の製造

ステップ1 (工程I-IV)

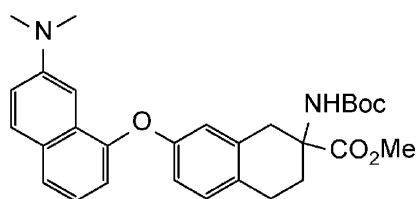
メチル 2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((7-

ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを8-ヨード-N,N-ジメチルナフタレン-2-アミンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.81-2.83 (m, 2H), 2.87 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.24 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.80 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H).

[化56]



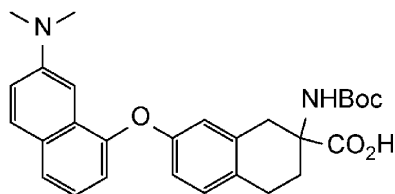
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0169] ステップ2 (工程V)

2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((7-ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-6のステップ2と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化57]



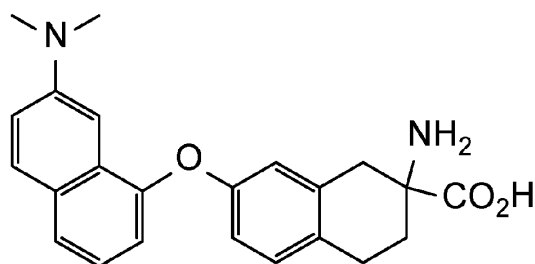
2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0170] ステップ3

2-アミノ-7-((7-ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造
上記化合物を、実施例1-6のステップ3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆); 1.82-1.86 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.70 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.27 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.76-6.78 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 3.0, 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

[化58]



2-amino-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0171] (実施例1-19)

7-（アントラセン-2-イルオキシ）-2-カルボキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド（化合物1-42）の製造

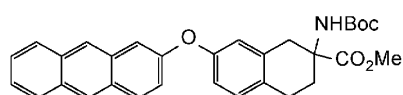
ステップ1（工程I-I V）

メチル 7-（アントラセン-2-イルオキシ）-2-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ヨードアントラセンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.44 (s, 9H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.51 (brs, 1H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.84 (brs, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

[化59]



methyl 7-(anthracen-2-yloxy)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0172] ステップ2（工程V-V I）

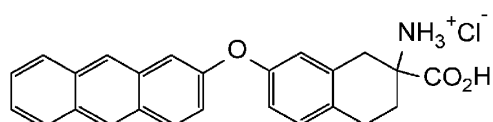
7-（アントラセン-2-イルオキシ）-2-カルボキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.17-2.22 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 3.02 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.51 (d, J = 17.0 Hz

, 1H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.24–7.26 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

[化60]



7-(anthracen-2-yloxy)-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0173] (実施例 1 – 2 O)

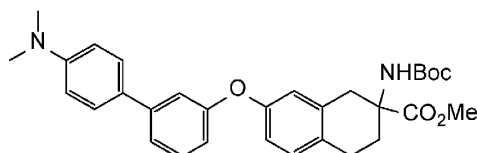
2-アミノ-7-((4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' -ビフェニル] - 3-イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (化合物 1-41) の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 7-((4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' -ビフェニル] - 3-イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造
実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 3'-ヨード-N, N-ジメチル-[1, 1' -ビフェニル] - 4-アミンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.09–2.15 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.80–2.83 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.99 (s, 6H), 3.25 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.77–6.79 (m, 2H), 6.85–6.87 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46–7.49 (m, 2H).

[化61]



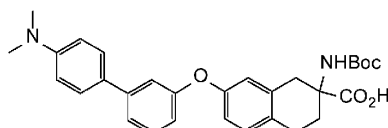
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0174] ステップ2（工程V）

2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-6のステップ2と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化62]



2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0175] ステップ3

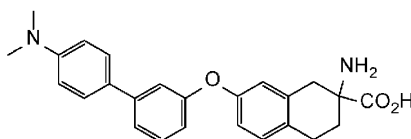
2-アミノ-7-((4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-6のステップ3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆); 1.79-1.82 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.68 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.75-6.79 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30-7

.36 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

[化63]



2-amino-7-((4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0176] (実施例 1 - 2 1)

2-カルボキシ-7-((6-フルオロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-7) の製造

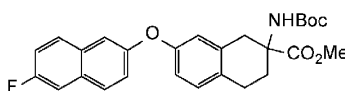
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((6-フルオロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-6-フルオロナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.83-2.85 (m, 2H), 2.91 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (brs, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 3.0, 10.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.0, 9.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

[化64]



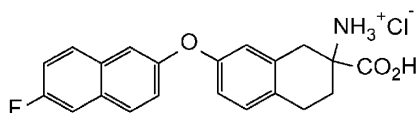
methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((6-fluoronaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0177] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((6-フルオロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
 ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.16-2.21 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 6.0, 9.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).

[化65]



2-carboxy-7-((6-fluoronaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0178] (実施例1-2)

2-カルボキシ-7-((8-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-44) の製造

ステップ1 (工程I-IV)

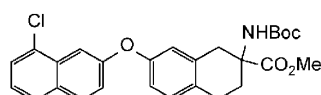
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((8-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを7-ブロモ-1-クロロナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.43 (s, 9H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3

.77 (s, 3H), 4.83 (brs, 1H), 6.79 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55–7.56 (m, 1H), 7.73–7.75 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).

[化66]



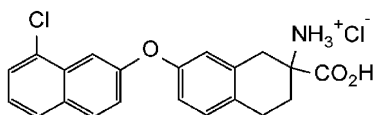
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((8-chloronaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0179] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((8-クロロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.18–2.23 (m, 1H), 2.41–2.47 (m, 1H), 2.90–2.96 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.04–3.10 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 3.0, 9.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[化67]



2-carboxy-7-((8-chloronaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0180] (実施例1-23)

2-カルボキシ-7-((4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウ

ムクロリド（化合物 1-45）の製造

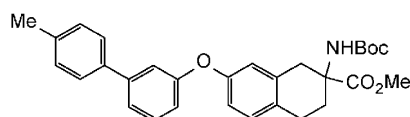
ステップ 1（工程 I-IV）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((4'-
-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1, 2, 3,
4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例の
ステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 3-ヨード-4'-メチル-1, 1'-
-ビフェニルに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (b
rs, 1H), 2.82-2.83 (m, 2H), 2.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 1
7.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H),
6.86 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 H
z, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H
) , 7.45-7.47 (m, 2H).

[化68]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0181] ステップ 2（工程 V-VI）

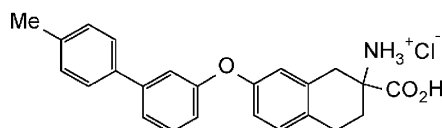
2-カルボキシ-7-((4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-
イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミノウ
ムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-1 のステップ 5、6 と同様
にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.15-2.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.
86-2.92 (m, 1H), 2.99 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.49 (d,
J = 17.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.1

6 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[化69]



2-carboxy-7-((4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0182] (実施例 1 - 2 4)

2-カルボキシ-7-((1, 2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル) オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-47) の製造

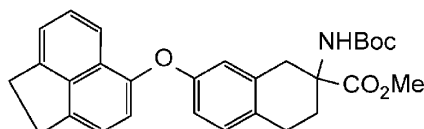
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-7-((1, 2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル) オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 5-ヨード-1, 2-ジヒドロアセナフチレンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.79-2.81 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.79 (brs, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = , 7.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.0, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (m, J = 8.0 Hz, 1H).

[化70]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((1,2-dihydroacenaphthylen-5-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

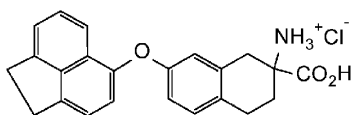
[0183] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.13-2.18 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 3H), 3.35-3.37 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

[化71]



2-carboxy-7-((1,2-dihydroacenaphthylen-5-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0184] (実施例1-25)

2-カルボキシ-7-((5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-48) の製造

ステップ1 (工程I-IV)

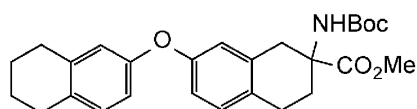
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((5,

6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 5-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 1.76-1.82 (m, 4H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.72-2.75 (m, 4H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[化72]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

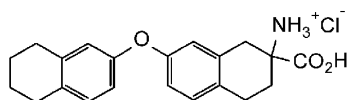
[0185] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミノウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-1 のステップ 5、6 と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 1.76-1.81 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.70-2.73 (m, 4H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.00-3.03 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

[化73]



2-carboxy-7-((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0186] (実施例 1 - 2 6)

2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-49) の製造

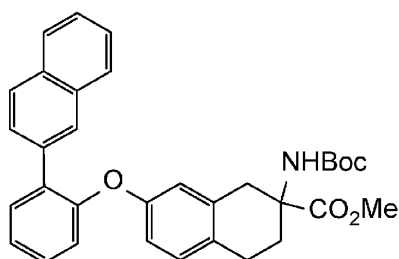
ステップ 1 (工程 I - I V)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(2-(ナフタレン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-(2-ヨードフェニル)ナフタレンに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.41 (s, 9H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.75 (brs, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.86 (m, 3H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[化74]



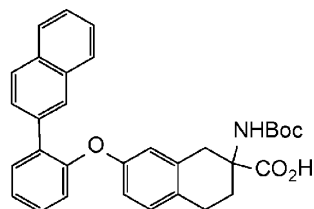
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0187] ステップ2（工程V）

2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(2-(ナフタレン-2-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-1のステップ5と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化75]



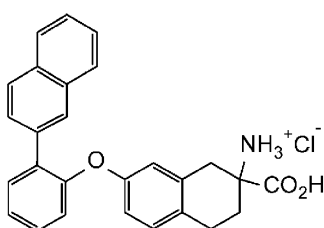
2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[0188] ステップ3（工程VI）

上記で得られたカルボン酸化合物（180 mg, 0.353 mmol）に3M HCl-CPE（5 mL）を加えた。これを60℃、2時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去させた後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物（110 mg, 70%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 1.97–2.01 (m, 1H), 2.24–2.31 (m, 1H), 2.67–2.73 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.84–2.90 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.00–7.06 (m, 2H), 7.30 (td, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.77–7.83 (m, 3H), 7.97 (s, 1H).

[化76]



2-carboxy-7-(2-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0189] (実施例 1 – 27)

2-カルボキシ-7-((4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-52) の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

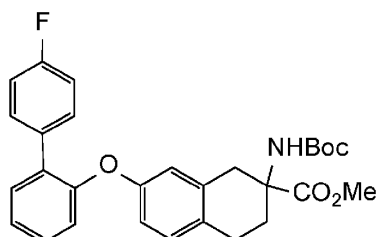
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.76–2.79 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J =$

3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.97–7.07 (m, 4H), 7.19 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H).

[化77]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

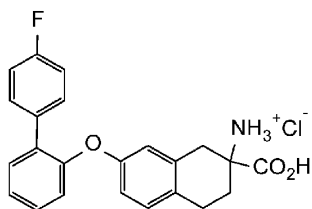
[0190] ステップ2（工程V－V I）

2－カルボキシー－7－（（4'－フルオロ－[1，1'－ビフェニル]－2－イル）オキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミノウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.02–2.05 (m, 1H), 2.29–2.35 (m, 1H), 2.73–2.79 (m, 1H), 2.82 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.89–2.95 (m, 1H), 3.40 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.02–7.06 (m, 3H), 7.24 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50–7.54 (m, 2H).

[化78]



2-carboxy-7-((4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0191] (実施例 1 - 28)

2-カルボキシ-7-((4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-53) の製造

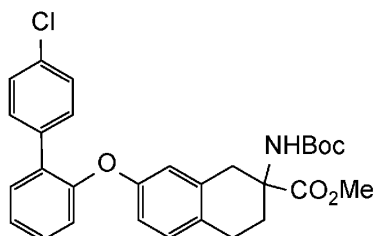
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-4'-クロロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.77-2.79 (m, 2H), 2.86 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H).

[化79]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

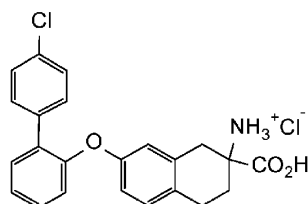
[0192] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.02-2.07 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.83 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.39 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[化80]



2-carboxy-7-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0193] (実施例1-29)

2-カルボキシ-7-((4'-トリフルオロメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

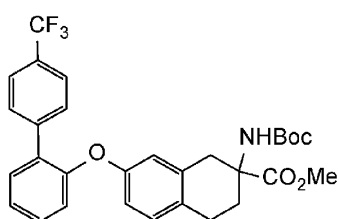
ニル] - 2 - イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 1 - 63) の製造

ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - ((4' - ートリフルオロメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレートの製造
実施例 1 - 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2 - ヨードナフタレンを 2 - ブロモ - 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 2.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 4H).

[化81]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0194] ステップ 2 (工程 V - VI)

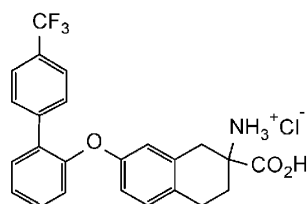
2 - カルボキシ - 7 - ((4' - ートリフルオロメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミニウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1 - 26 のステップ 2、3 と同

様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.04–2.07 (m, 1H), 2.30–2.36 (m, 1H), 2.75–2.82 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.91–2.96 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

[化82]



2-carboxy-7-((4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0195] (実施例 1 – 3 O)

2-カルボキシ-7-((3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-54) の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

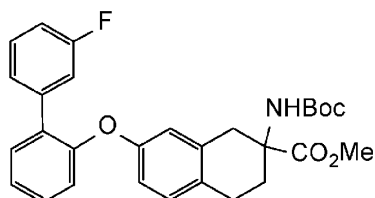
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3'-フルオロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.77–2.79 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J =$

2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.98–7.03 (m, 3H), 7.20 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.28–7.35 (m, 4H), 7.43 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H).

[化83]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

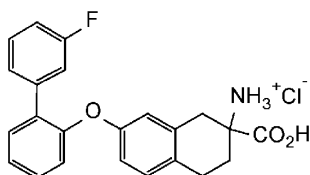
[0196] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.04–2.08 (m, 1H), 2.30–2.36 (m, 1H), 2.75–2.82 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.91–2.96 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.98–7.02 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.31–7.37 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H).

[化84]



2-carboxy-7-((3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0197] (実施例1-31)

3-(2-((7-アンモニオ-7-カルボキシ-5,6,7,8-テトラ

ヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)フェニル)ピリジン-1-イウムクロリド(化合物1-65)の製造

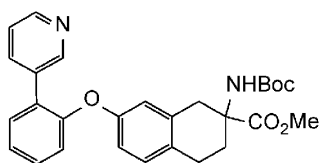
ステップ1(工程I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを3-(2-ブロモフェニル)ピリジンに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.86 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.79 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.23 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 2.5, 4.0 Hz, 1H), 8.54 (brs, 1H), 8.79 (brs, 1H).

[化85]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0198] ステップ2(工程V-VI)

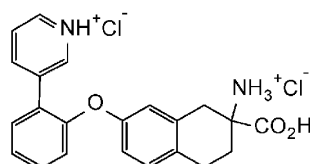
3-(2-((7-アンモニオ-7-カルボキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)フェニル)ピリジン-1-イウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同

様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.12–2.15 (m, 1H), 2.32–2.38 (m, 1H), 2.80–2.86 (m, 1H), 2.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.98–2.99 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

[化86]



3-(2-((7-ammonio-7-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phenyl)pyridin-1-ium chloride

[0199] (実施例 1 – 3 2)

2 – (2 – ((7 – アンモニオ – 7 – カルボキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) オキシ) フェニル) ピリジン – 1 – イウムクロリド (化合物 1 – 6 6) の製造

ステップ 1 (工程 I – I V)

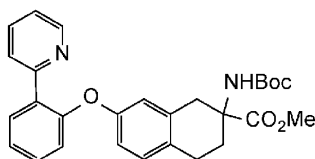
メチル 2 – ((tert – ブトキシカルボニル) アミノ) – 7 – (2 – (ピリジン – 2 – イル) フェノキシ) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – カルボキシレートの製造

実施例 1 – 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2 – ヨードナフタレンを 2 – (2 – ブロモフェニル) ピリジンに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.77–2.79 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J =$

2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18–7.27 (m, 3H), 7.65 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 8.69 (td, $J = 1.0, 2.0$ Hz, 1H).

[化87]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(pyridin-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

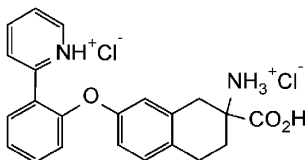
[0200] ステップ2（工程V－V I）

2－（2－（（7－アンモニオ－7－カルボキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル）オキシ）フェニル）ピリジン－1－イウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様に、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.15–2.20 (m, 1H), 2.36–2.42 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 2.97–3.02 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.90–6.93 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.65 (td, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

[化88]



2-((7-ammonio-7-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phenylpyridin-1-ium chloride

[0201] (実施例 1-33)

2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-55) の製造

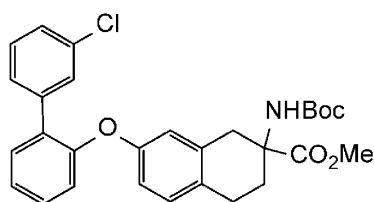
ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3'-クロロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.86 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.20 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[化89]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

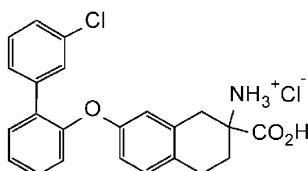
[0202] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様に、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.01-2.03 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H).

[化90]



2-carboxy-7-((3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0203] (実施例1-34)

2-カルボキシ-7-((3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-60)の製造

ステップ1(工程I-IV)

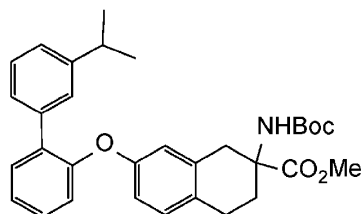
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様に、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ブロモ-3'-イソプロピル-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.76-2.78 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (brs,

1H), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.99–7.09 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.26–7.34 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (dd $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H).

[化91]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

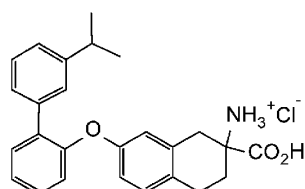
[0204] ステップ2（工程V－V I）

2－カルボキシ－7－（（3'－イソプロピル－[1, 1'－ビフェニル]－2－イル）オキシ）－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様に、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.02–2.05 (m, 1H), 2.28–2.34 (m, 1H), 2.73–2.77 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.85–2.93 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 3H), 7.32 (td, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H).

[化92]



2-carboxy-7-((3'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0205] (実施例 1-35)

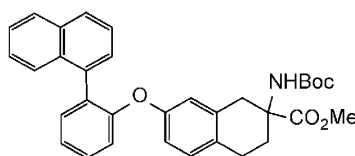
2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-68) の製造

ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(2-(ナフタレン-1-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 1-(2-ブロモフェニル)ナフタレンに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物およびその異性体の混合物を得た。

[化93]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(naphthalen-1-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

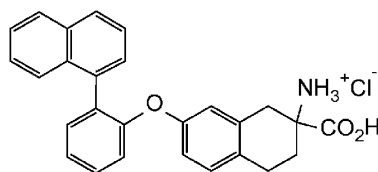
[0206] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-26 のステップ 2、3 と同様にして、下記化合物およびその異性体の混合物を得た。

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{27}H_{24}NO_3$ [M+H]⁺ 410.1756, found 410.1821.

[化94]



2-carboxy-7-(2-(naphthalen-1-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0207] (実施例 1 - 3 6)

2-カルボキシ-7-((2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-56) の製造

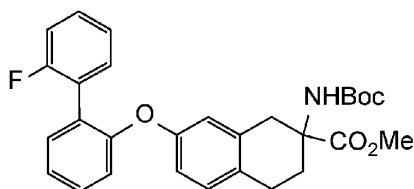
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 4H).

[化95]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0208] ステップ2 (工程V-VI)

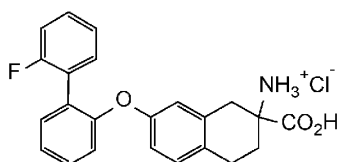
2-カルボキシ-7-((2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

2-carboxy-7-((2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.15-2.16 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H).

[化96]



2-carboxy-7-((2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0209] (実施例 1-37)

2-カルボキシ-7-((2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミノウムクロリド (化合物 1-57) の製造

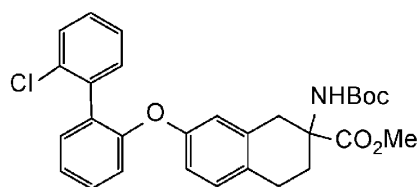
ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-2'-クロロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.74 (brs, 1H), 6.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H).

[化97]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((2'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

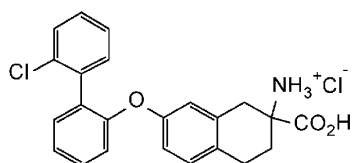
[0210] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-((2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミノウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.10-2.15 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.94-2.99 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 2H).

[化98]



2-carboxy-7-((2'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0211] (実施例1-38)

2-カルボキシ-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-62)の製造

ステップ1 (工程I-IV)

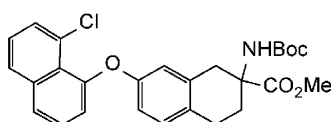
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを1-ブロモ-8-クロロナフタレンに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J =$

2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[化99]



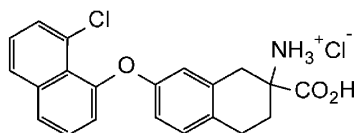
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((8-chloronaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0212] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシー-7-((8-クロロナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.14-2.19 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.94 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.44 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H).

[化100]



2-carboxy-7-((8-chloronaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0213] (実施例1-39)

2-カルボキシー-7-((3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2

－イル) オキシ) －1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－アミノ
ウムクロリド (化合物 1－59) の製造

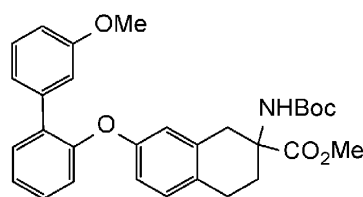
ステップ 1 (工程 I－IV)

メチル 2－((tert－ブトキシカルボニル) アミノ)－7－((3’
－メトキシ－[1, 1’－ビフェニル]－2－イル) オキシ) －1, 2, 3
, 4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボキシレート の製造

実施例 1－1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例の
ステップ 4 の 2－ヨードナフタレンを 2－ブロモ－3’－メトキシ－1, 1’
－ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、
下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.77-
2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3
.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H),
6.74 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H),
7.09 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (td,
J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 1.5, 7.0 Hz, 1
H).

[化101]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

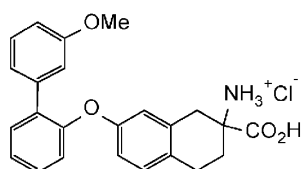
[0214] ステップ 2 (工程 V－VI)

2－カルボキシ－7－((3’－メトキシ－[1, 1’－ビフェニル]－2
－イル) オキシ) －1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－アミノ
ウムクロリド の製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 1.99-2.03 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.32 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H).

[化102]



2-carboxy-7-((3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0215] (実施例1-40)

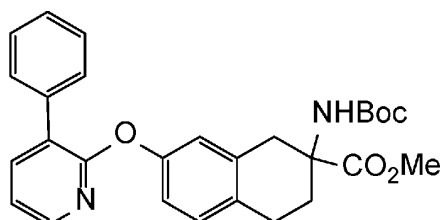
2-((7-アンモニオ-7-カルボキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)-3-フェニルピリジン-1-イウムクロリド(化合物1-69)の製造

ステップ1(工程I-V)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3-フェニルピリジン-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ブロモ-3-フェニルピリジンに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

[化103]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3-phenylpyridin-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

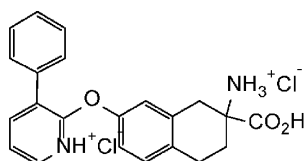
[0216] ステップ2 (工程V-VI)

2-((7-アンモニオ-7-カルボキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)-3-フェニルピリジン-1-イウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.13-2.18 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.03 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.14-8.45 (m, 2H).

[化104]



2-((7-ammonio-7-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)-3-phenylpyridin-1-ium chloride

[0217] (実施例1-41)

2-カルボキシ-7-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-64)の製造

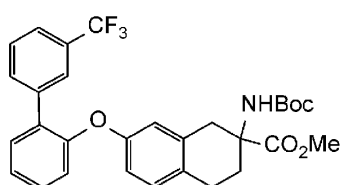
ステップ1（工程Ⅰ－ⅠⅤ）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ブロモ-3'-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.76-2.78 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.22 (td, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

[化105]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

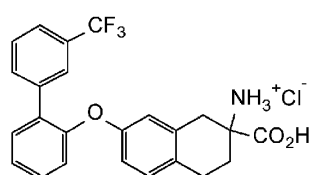
[0218] ステップ2（工程Ⅴ－ⅤⅠ）

2-カルボキシー-7-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.07–2.10 (m, 1H), 2.30–2.36 (m, 1H), 2.76–2.83 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.91–2.96 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

[化106]



2-carboxy-7-((3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0219] (実施例 1 – 4 2)

2-カルボキシ-7-((3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-74) の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

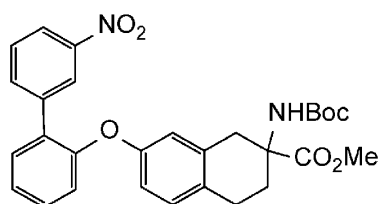
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3'-ニトロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.41 (s, 9H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.43 (brs, 1H), 2.77–2.79 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.01–7.03 (m, 2H), 7.24 (td, $J = 1.0, 6.5$ Hz, 1H),

7.36 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 2.0, 3.0$ Hz, 1H), 8.15–8.17 (m, 1H), 8.44 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[化107]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

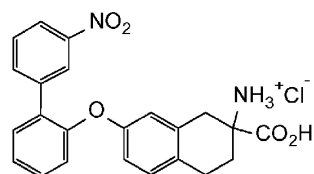
[0220] ステップ2（工程V－V I）

2－カルボキシ－7－（（3'－ニトロ－[1，1'－ビフェニル]－2－イル）オキシ）－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミノウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.01–2.04 (m, 1H), 2.27–2.33 (m, 1H), 2.73–2.79 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.88–2.94 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).

[化108]



2-carboxy-7-((3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0221] (実施例 1 - 4 3)

2-カルボキシ-7-((3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-76) の製造

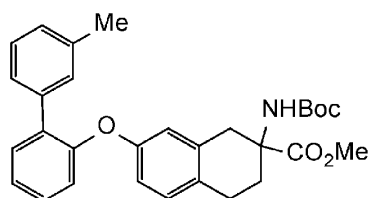
ステップ 1 (工程 I - I V)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3'-メチル-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (brs, 1H), 2.77-2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H).

[化109]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

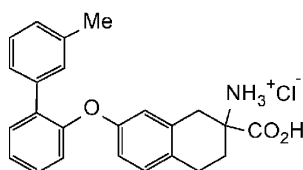
[0222] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.01-2.04 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.80 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.39 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H).

[化110]



2-carboxy-7-((3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0223] (実施例1-44)

2-カルボキシ-7-((8-フルオロナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合

物 1-80) の製造

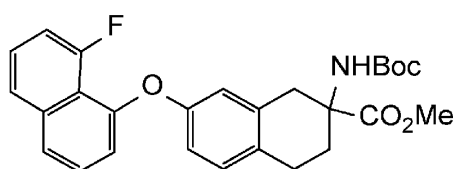
ステップ 1 (工程 I-V)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((8-フルオロナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 1-ブロモ-8-フルオロナフタレンに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.41 (s, 9H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.86 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.80 (brs, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[化111]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((8-fluoronaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

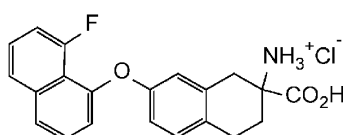
[0224] ステップ 2 (工程 V-VI)

2-カルボキシ-7-((8-フルオロナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-26 のステップ 2、3 と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.13-2.18 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.94 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.45 (d, J = 17.0 Hz

, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.0, 12.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H).

[化112]



2-carboxy-7-((8-fluoronaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0225] (実施例 1 - 4 5)

2-カルボキシ-7-((2', 3'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-88) の製造

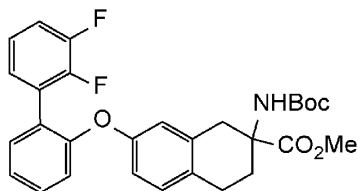
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2', 3'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.86 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (brs, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.18 (td, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H).

[化113]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

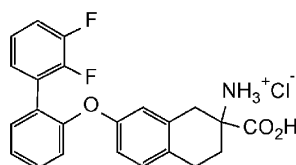
[0226] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((2',3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.00-2.05 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.82 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H).

[化114]



2-carboxy-7-((2',3'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0227] (実施例1-46)

2-カルボキシ-7-((8-メチルナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-86) の製造

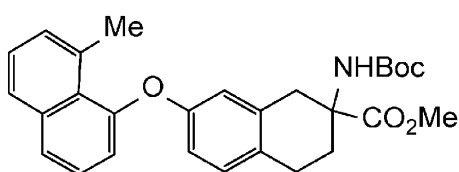
ステップ1（工程Ⅰ－ⅠⅤ）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((8-メチルナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを1-ブロモ-8-メチルナフタレンに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.79-2.82 (m, 5H), 2.86 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[化115]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((8-methylnaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

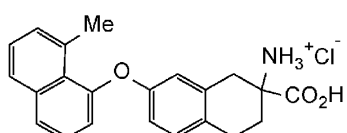
[0228] ステップ2（工程Ⅴ－ⅤⅠ）

2-カルボキシ-7-((8-メチルナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造
ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.13-2.19 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.94 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.44 (

d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

[化116]



2-carboxy-7-((8-methylnaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0229] (実施例 1 – 4 7)

2-カルボキシー-7-((3'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-91) の製造

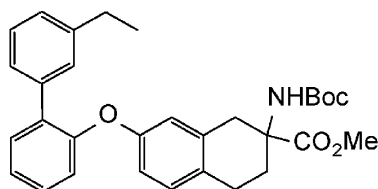
ステップ 1 (工程 I – IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3'-エチル-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.05–2.11 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.76–2.78 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (brs, 1H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.98–7.00 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H).

[化117]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-ethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

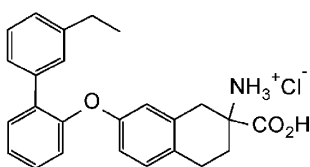
[0230] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((3'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミノウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.79 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.39 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H).

[化118]



2-carboxy-7-((3'-ethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0231] (実施例1-48)

2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレ

ン-2-アミニウムクロリド（化合物1-93）の製造

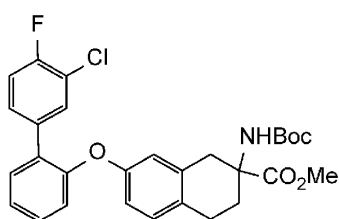
ステップ1（工程I-IV）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ブロモ-3'-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.43 (brs, 1H), 2.77-2.79 (m, 2H), 2.87 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 2.5, 7.5 Hz, 1H).

[化119]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

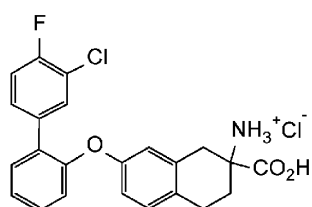
[0232] ステップ2（工程V-VI）

2-カルボキシー-7-((3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.01-2.04 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 1.0$, 6.5 Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 1.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J = 1.0$, 7.0 Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 1.5$, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 2.0$, 7.5 Hz, 1H).

[化120]



2-carboxy-7-((3'-chloro-4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0233] (実施例1-49)

2-カルボキシ-7-((2'-クロロ-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-89)の製造

ステップ1 (工程I-IV)

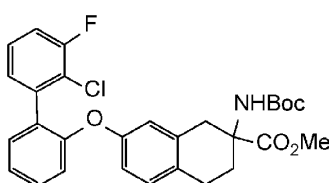
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2'-クロロ-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2'-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から12

0℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05–2.11 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.75–2.78 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.74 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 6.97–6.99 (m, 2H), 7.10–7.12 (m, 2H), 7.16–7.23 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H).

[化121]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2'-chloro-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

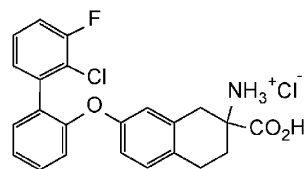
[0234] ステップ2（工程V－V I）

2－カルボキシ－7－（（2'－クロロ－3'－フルオロ－[1, 1'－ビフェニル]－2－イル）オキシ）－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.00–2.04 (m, 1H), 2.29–2.35 (m, 1H), 2.74–2.80 (m, 1H), 2.80 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.90–2.95 (m, 1H), 3.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13–7.23 (m, 3H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.38 (td, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H).

[化122]



2-carboxy-7-((2'-chloro-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0235] (実施例 1 - 50)

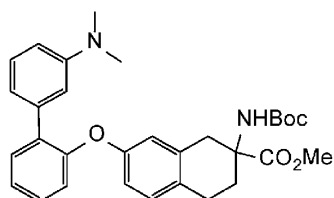
2-カルボキシ-7-((3'-(ジメチルアンモニオ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-67) の製造

ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造
 実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブロモ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-アミンに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 3.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.69-6.70 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.99-7.00 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H).

[化123]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

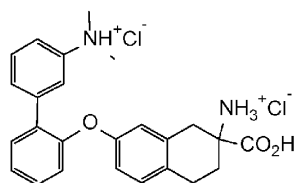
[0236] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((3'-(ジメチルアンモニオ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.12-2.17 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.40 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 1.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

[化124]



2-carboxy-7-((3'-(dimethylammonio)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0237] (実施例1-51)

7-((2'-ブロモ-3-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル

) オキシ) - 2 - カルボキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 1 - 99) の製造

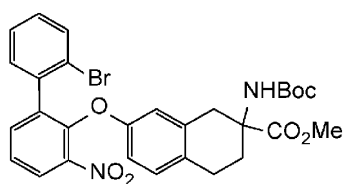
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 7 - ((2' - ブロモ - 3 - ニトロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレートの製造
 methyl 7 - ((2' - bromo - 3 - nitro - [1, 1' - biphenyl] - 2 - yl) oxy) - 2 - ((tert - butoxycarbonyl) amino) - 1, 2, 3, 4 - tetrahydronaphthalene - 2 - carboxylate

実施例 1 - 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2 - ヨードナフタレンを 2' - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロ - 1, 1' - ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.43 (brs, 1H), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.69 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.69 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.47 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H).

[化125]



methyl 7-((2'-bromo-3-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0238] ステップ 2 (工程 V - VI)

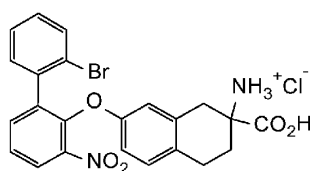
7 - ((2' - ブロモ - 3 - ニトロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) - 2 - カルボキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン -

2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆); 1.99-2.12 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.12-3.39 (a proton overlapped with water protons, 1H), 6.45-6.46 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H).

[化126]



7-((2'-bromo-3-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-2-carboxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0239] (実施例1-52)

2-カルボキシ-7-((3'-(メチルチオ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-94)の製造

ステップ1 (工程I-IV)

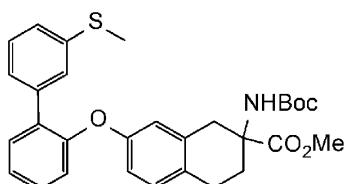
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-(メチルチオ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ブロモ-3'-メチルチオ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (brs, 1H), 2.76-2.78 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H),

6.73 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.99–7.01 (m, 2H), 7.18–7.22 (m, 2H),
7.25–7.32 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H).

[化127]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-(methylthio)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

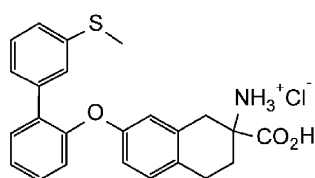
[0240] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((3'-(メチルチオ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.10–2.15 (m, 1H), 2.33–2.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.78–2.85 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.94–2.99 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15–7.18 (m, 1H), 7.23–7.28 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H).

[化128]



2-carboxy-7-((3'-(methylthio)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0241] (実施例1-53)

2-カルボキシ-7-((2',3'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-100)の製造

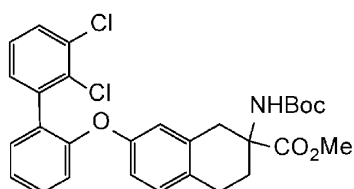
ステップ1(工程I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2',3'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2'-ブromo-2,3-ジクロロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.77-2.78 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (brs, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t d, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H).

[化129]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',3'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

ステップ2(工程V-VI)

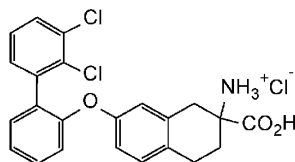
2-カルボキシ-7-((2',3'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同

様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.10–2.15 (m, 1H), 2.34–2.40 (m, 1H), 2.79–2.85 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.94–3.00 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21–7.26 (m, 3H), 7.30 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 1.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.0, 7.0$ Hz, 1H).

[化130]



2-carboxy-7-((2',3'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0242] (実施例 1 – 5 4)

2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物 1-101)の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

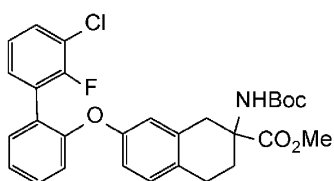
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-クロロ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃から 120℃にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.06–2.12 (m, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.78–2.79 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3

.76 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.95–6.97 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 1.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H).

[化131]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

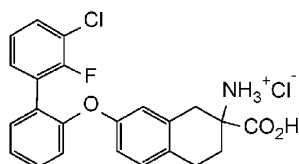
[0243] ステップ2（工程V－V I）

2－カルボキシ－7－（（3'－クロロ－2'－フルオロ－[1, 1'－ビフェニル]－2－イル）オキシ）－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.11–2.16 (m, 1H), 2.35–2.41 (m, 1H), 2.80–2.87 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.97–3.01 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 1.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 3H).

[化132]



2-carboxy-7-((3'-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0244] (実施例 1-55)

2-カルボキシ-7-((2'-フルオロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-102)の製造

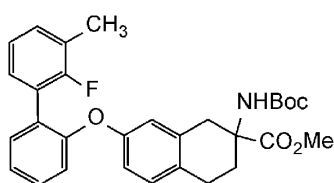
ステップ1 (工程I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2'-フルオロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2'-ブromo-2-フルオロ-3-メチル-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.46 (brs, 1H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H).

[化133]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((2'-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0245] ステップ2 (工程V-VI)

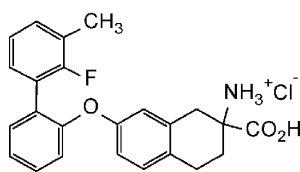
2-カルボキシ-7-((2'-フルオロ-3'-メチル-[1,1'-ビ

フェニル] - 2 - イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミニウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1 - 26 のステップ 2、3 と同様に、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.10-2.16 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.6, 8.2$ Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.21 (td, $J = 0.9, 7.0$ Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H).

[化134]



2-carboxy-7-((2'-fluoro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0246] (実施例 1 - 56)

2 - カルボキシ - 7 - ((3' , 4' - ジフルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 1 - 103) の製造

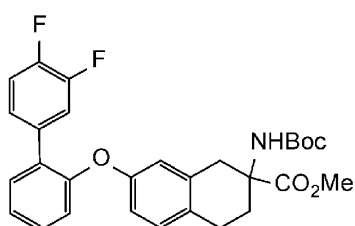
ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - ((3' , 4' - ジフルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキシレートの製造

実施例 1 - 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様に、ただし、実施例のステップ 4 の 2 - ヨードナフタレンを 2 - ブロモ - 3' , 4' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.06–2.12 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.77–2.80 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 1.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12–7.21 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.30 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.37–7.41 (m, 2H).

[化135]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

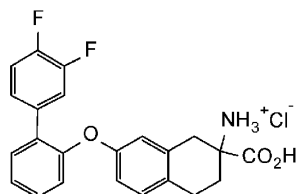
[0247] ステップ2（工程V－VI）

2-カルボキシ-7-((3',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1－26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.05–2.10 (m, 1H), 2.31–2.37 (m, 1H), 2.76–2.83 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.92–2.97 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.36 (td, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H).

[化136]



2-carboxy-7-((3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0248] (実施例 1 - 57)

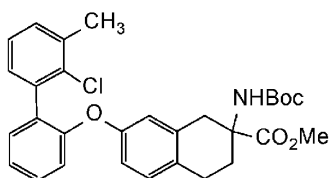
2-カルボキシ-7-((2'-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-104) の製造

ステップ 1 (工程 I - IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2'-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造
 実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブromo-2-クロロ-3-メチル-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (brs, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H).

[化137]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2'-chloro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

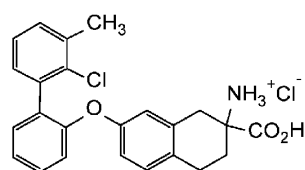
[0249] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((2'-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.09-2.15 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.90 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.41 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36 (td, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H).

[化138]



2-carboxy-7-((2'-chloro-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0250] (実施例1-58)

2-カルボキシ-7-((2',3',4'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-105) の製造

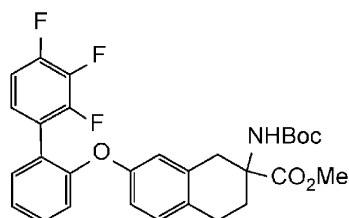
ステップ1（工程Ⅰ－Ⅴ）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2', 3', 4'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート
の製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2'-ブromo-2, 3, 4-トリフルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.87 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.18 (td, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H).

[化139]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',3',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0251] ステップ2（工程Ⅴ－Ⅵ）

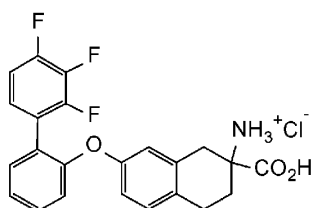
2-カルボキシ-7-((2', 3', 4'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.03-2.07 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H)

), 2.85 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.91–2.97 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 2.6, 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12–7.18 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.37–7.38 (m, 2H).

[化140]



2-carboxy-7-((2',3',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0252] (実施例 1 – 59)

2-カルボキシ-7-((2', 4'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-106) の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

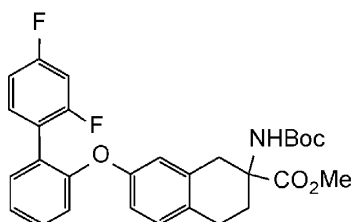
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2', 4'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブromo-2, 4'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.06–2.12 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.77–2.89 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (td, $J = 2.4, 9.3$ Hz, 1H), 6.87–6.91 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 0.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (td, J

= 0.5, 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H).

[化141]



methyl 2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

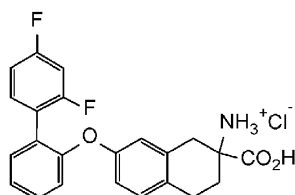
[0253] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((2',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.11-2.16 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.93 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H).

[化142]



2-carboxy-7-((2',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0254] (実施例1-60)

2-カルボキシ-7-((8-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド（化合物1-107）の製造

2-carboxy-7-((8-methoxynaphthalen-1-yl)oxy)-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

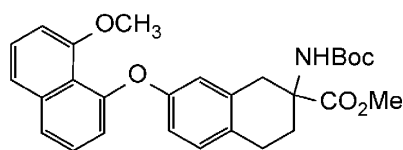
ステップ1（工程I-IV）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((8-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを1-ブロモ-8-メトキシナフタレンに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.41 (s, 9H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.77-2.79 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.79 (brs, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.64 (d, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H).

[化143]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((8-methoxynaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

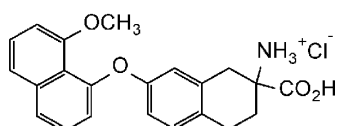
[0255] ステップ2（工程V-VI）

2-カルボキシー-7-((8-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様に、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.11-2.16 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 6.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 2.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 0.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.70 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H).

[化144]



2-carboxy-7-((8-methoxynaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0256] (実施例1-61)

2-カルボキシ-7-((8-フェニルナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物1-108)の製造

2-carboxy-7-((8-phenylnaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

ステップ1 (工程I-IV)

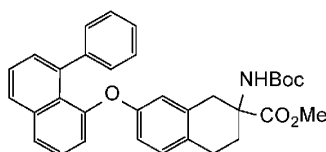
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((8-フェニルナフタレン-1-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様に、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを1-ブロモ-8-フェニルナフタレンに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.43 (s, 9H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.41 (brs, 1H), 2.65-

2.71 (m, 3H), 3.05 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.73 (brs, 1H), 5.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 5H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.44–7.52 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H).

[化145]



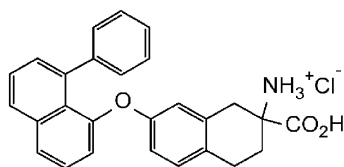
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((8-phenylnaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0257] ステップ2（工程V－V I）

2-カルボキシ-7-（（8-フェニルナフタレン-1-イル）オキシ）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.07–2.12 (m, 1H), 2.30–2.36 (m, 1H), 2.73–2.80 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.87–2.93 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 2.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.11–7.16 (m, 5H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 0.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz, 1H).

[化146]



2-carboxy-7-((8-phenylnaphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0258] (実施例 1-62)

2-カルボキシ-7-((3'-ビニル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-110) の製造

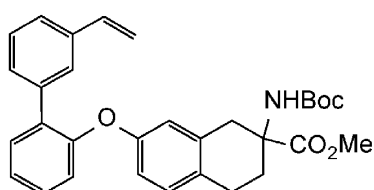
ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-ビニル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3'-ビニル-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 5.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.20 (td, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.43 (dt, J = 1.6, 7.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H).

[化147]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0259] ステップ 2 (工程 V-VI)

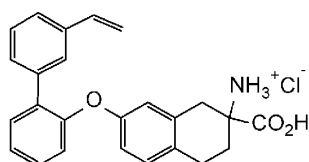
2-カルボキシ-7-((3'-ビニル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウム

ムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.01-2.06 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.67-6.73 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.43 (m, 5H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[化148]



2-carboxy-7-((3'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0260] (実施例1-63)

2-カルボキシ-7-((2', 3', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-111) の製造

ステップ1 (工程I-IV)

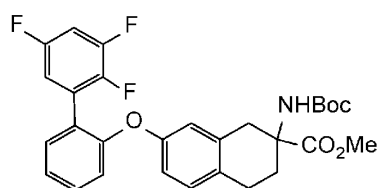
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2', 3', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2'-ブロモ-2, 3, 5-トリフルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.78-

2.81 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.87–6.96 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 2H).

[化149]



methyl 2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',3',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

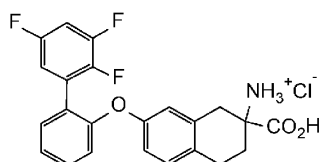
[0261] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((2',3',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.12–2.17 (m, 1H), 2.36–2.42 (m, 1H), 2.81–2.88 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.98–3.02 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.96–7.00 (m, 2H), 7.09–7.15 (m, 2H), 7.26 (td, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.41–7.44 (m, 2H).

[化150]



2-carboxy-7-((2',3',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0262] (実施例1-64)

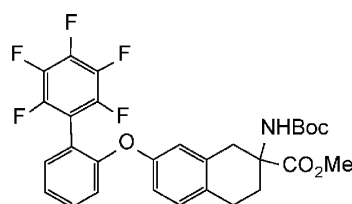
2-カルボキシ-7-((2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-113) の製造
ステップ 1 (工程 I-V)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブromo-2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90 °C から 120 °C にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[化151]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',3',4',5',6'-pentafluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0263] ステップ 2 (工程 V-VI)

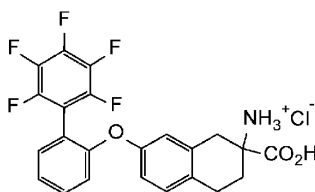
2-カルボキシ-7-((2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1-26 のステップ 2、3 と同

様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.15–2.20 (m, 1H), 2.40–2.46 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.03–3.08 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.93–6.96 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.53 (td, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.80–7.81 (m, 1H).

[化152]



2-carboxy-7-((2',3',4',5',6'-pentafluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0264] (実施例 1 – 6 5)

2-カルボキシ-7-((3', 5'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1-114) の製造

ステップ 1 (工程 I – IV)

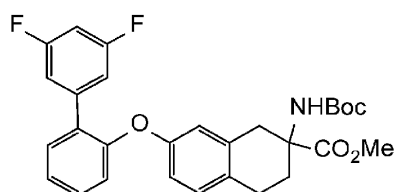
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3', 5'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2-ブロモ-3', 5'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90 °C から 120 °C にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.06–2.13 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.78–2.80 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.72–6.77 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07–7.12 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H).

z, 1H), 7.41 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H).

[化153]



methyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

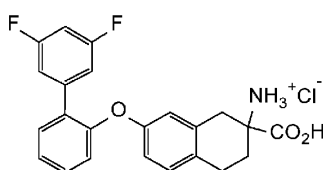
[0265] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((3',5'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.09-2.12 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.90 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.43 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.74 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H).

[化154]



2-carboxy-7-((3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0266] (実施例1-66)

2-カルボキシ-7-((3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

ン-2-アミニウムクロリド（化合物1-115）の製造

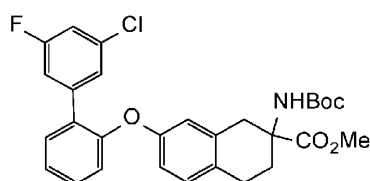
ステップ1（工程I-V）

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを2-ブロモ-3'-クロロ-5'-フルオロ-1,1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を90℃から120℃にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.87 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H).

[化155]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-((3'-chloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0267] ステップ2（工程V-VI）

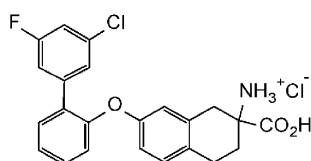
2-カルボキシー-7-((3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.11-2.16 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H)

), 2.93 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.97–3.01 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 1.0, 7.0$ Hz, 1H).

[化156]



2-carboxy-7-((3'-chloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0268] (実施例 1 – 6 7)

2-カルボキシ-7-((2', 3'-ジクロロ-5'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド(化合物 1 – 1 1 6)の製造

ステップ 1 (工程 I – I V)

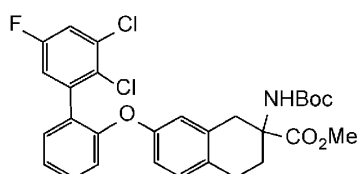
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-((2', 3'-ジクロロ-5'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート

実施例 1 – 1 のステップ 1 からステップ 4 と同様にして、ただし、実施例のステップ 4 の 2-ヨードナフタレンを 2'-ブromo-2, 3-ジクロロ-5-フルオロ-1, 1'-ビフェニルに変えて、さらに、反応温度を 90℃ から 120℃ にして、下記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.42 (s, 9H), 2.05–2.12 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.78–2.79 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.77 (brs, 1H), 6.63 (brs, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99–7.02 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.2

6-7.27 (m, 1H), 7.36 (td, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H).

[化157]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((2',3'-dichloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

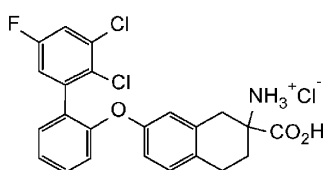
[0269] ステップ2 (工程V-VI)

2-カルボキシ-7-((2',3'-ジクロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-26のステップ2、3と同様にして、下記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); 2.11-2.16 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.93 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.72 (brs, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H).

[化158]



2-carboxy-7-((2',3'-dichloro-5'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0270] (実施例1-68)

2-カルボキシ-7-(4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物1-117) の製造

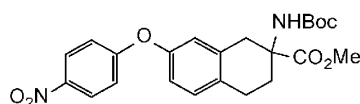
ステップ1 (工程I-IV)

メチル 2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例1-1のステップ3により得られたフェノール体 (2.00 g, 6.22 mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1.05 g, 7.47 mmol)、炭酸セシウム (4.05 g, 12.4 mmol)、DMSO (15 mL) を加えた。100℃にて約1時間反応させた。その後、反応液を氷浴中にて冷却させ、酢酸エチル (50 mL) および蒸留水 (50 mL) を加えた。約5分間攪拌させた後、セライト濾過し、得られた濾液を分液漏斗に移した。水相をさらに酢酸エチル (50 mL) にて抽出させ、得られた有機相を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により除去し、濾過にて得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的物 (2.59 g、収率94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.98 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.83 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H).

[化159]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(4-nitrophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0271] ステップ2 (工程V-VI)

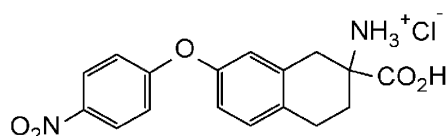
2-カルボキシ-7-(4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ1で得られた上記化合物を、実施例1-1のステップ5、6と同様にして、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.17-2.22 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.05 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.53 (d, J = 17.0 Hz

, 1H), 6.98–7.01 (m, 2H), 7.06–7.09 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21–8.24 (m, 2H).

[化160]



2-carboxy-7-(4-nitrophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

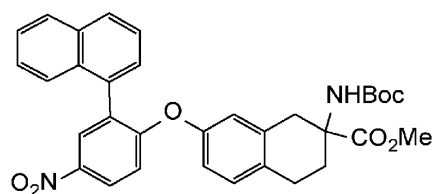
[0272] (実施例 1 – 6 9)

2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)-4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド (化合物 1 – 1 1 8) の製造
ステップ 1 (工程 I-IV)

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-(2-(ナフタレン-1-イル)-4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート
の製造

実施例 1 – 6 8 のステップ 1 と同様にして、ただし、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンを 1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

[化161]



methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(naphthalen-1-yl)-4-nitrophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0273] ステップ 2 (工程 V-VI)

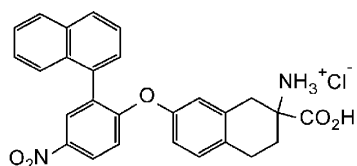
2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)-4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ 1 で得られた上記化合物を、実施例 1 – 1 のステップ 5、6 と同様

にして、下記化合物を合成した。

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{27}H_{23}N_2O_5[M+H]^+$ 455.1607 found 455.1908.

[化162]

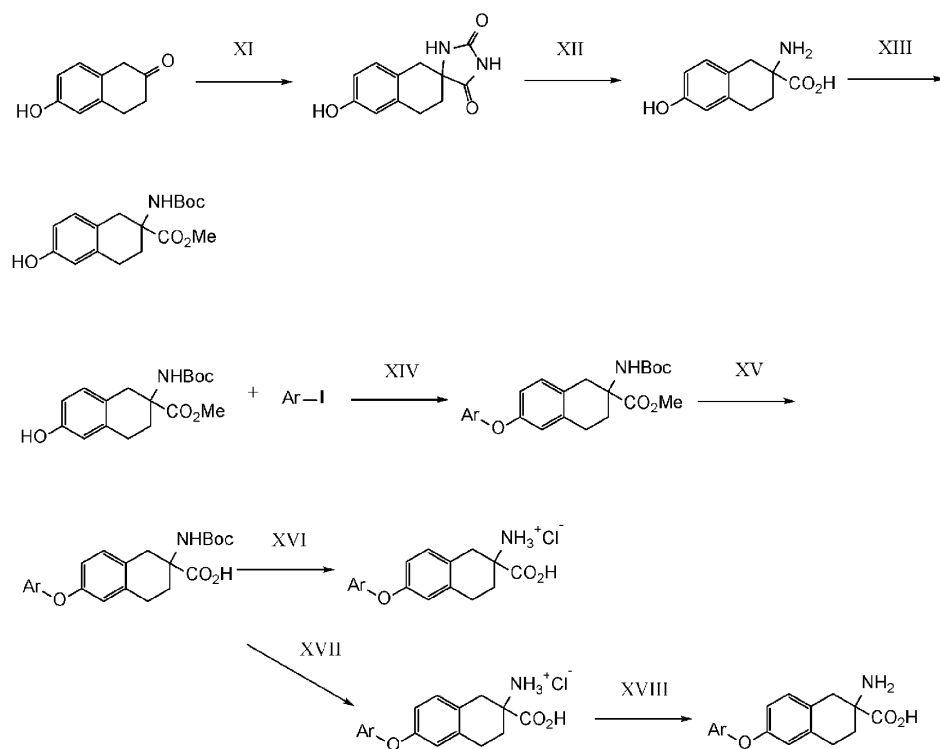


2-carboxy-7-(2-(naphthalen-1-yl)-4-nitrophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0274] (実施例 2 - 1)

2-カルボキシ-6-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-
テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

[化163]



[0275] ステップ1 (工程XⅠ-XⅣ)

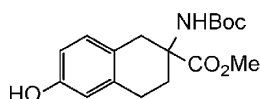
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-ヒドロキ

シー 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート (化合物 2-1) の製造

実施例 1 のステップ 1 からステップ 3 と同様にして、ただし、実施例のステップ 1 の 7-ヒドロキシ-2-テトラロンを 6-ヒドロキシ-2-テトラロンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.50 (brs, 1H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.80 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

[化164]



methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

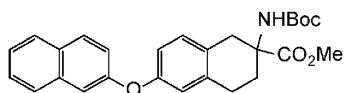
[0276] ステップ 2 (工程 X I V)

メチル 2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートの製造

実施例 1-1 のステップ 4 と同様にして、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H).

[化165]



methyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(naphthalen-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

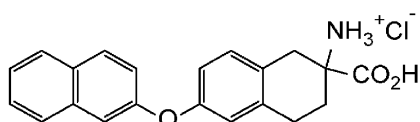
[0277] ステップ3 (工程X V - X V I)

2-カルボキシー-6-(ナフタレン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

ステップ2で得られた上記化合物を、実施例1のステップ5、6と同様にし、下記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.13-2.18 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.04 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H).

[化166]



2-carboxy-6-(naphthalen-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[0278] (実施例2-2)

3-(4-((6-アンモニオ-6-カルボキシー-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)フェニル)ピリジン-1-イウムクロリド (化合物1-22) の製造

ステップ1 (工程I-IV)

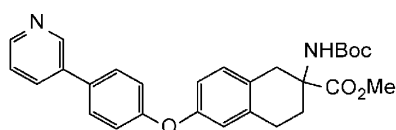
メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-(4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ

レン-2-カルボキシレート

実施例1-1のステップ1からステップ4と同様にして、ただし、実施例のステップ4の2-ヨードナフタレンを3-(3-ヨードフェニル)ピリジンに変えて、下記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.43 (s, 9H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.81 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 2.0, 5.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[化167]



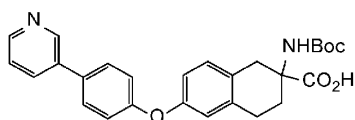
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-(4-(pyridin-3-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[0279] ステップ2 (工程V)

2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-(4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の製造

上記化合物を、実施例1-1のステップ5と同様にして、下記化合物を合成した。また、このカルボン酸化合物を精製せずにそのまま次工程に用いた。

[化168]



2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-(4-(pyridin-3-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

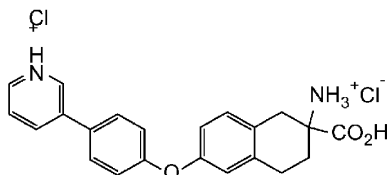
[0280] ステップ3 (工程V I I)

3-(4-((6-アンモニオ-6-カルボキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)フェニル)ピリwジーン-1-イウムクロリドの製造

上記化合物 (300 mg, 0.651 mmol) に、10% 塩酸 (15 mL) を加え、還流下1時間攪拌させた。冷却後得られた析出物を濾取し、目的の下記化合物 (190 mg、収率67%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD); 2.15-2.20 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.06 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.93-6.94 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.0 Hz, 3H), 7.57-7.59 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 6.0, 7.5 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.90-8.93 (m, 1H), 9.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

[化169]



3-((4-((6-ammonio-6-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phenyl)pyridin-1-ium chloride

[0281] (実施例3)

B N C T用テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

B N C Tに用いることができる化合物として、例えば、下記のような化合物を合成することができる。

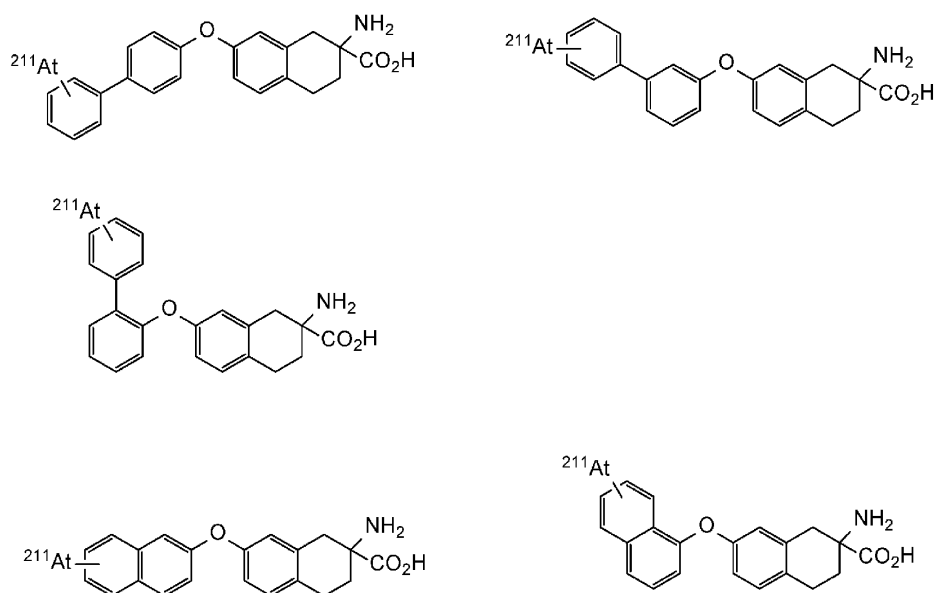
化することができる。また、B-6工程で、アルカリけん化により合成でき、B-7工程で、HCl-ジオキサン等の酸により脱Boc化することができる。

[0285] (実施例4)

²¹¹At 標識化テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

放射性同位体を用いたがん治療に用いることができる化合物として、例えば、下記のような化合物を合成することができる。

[化172]

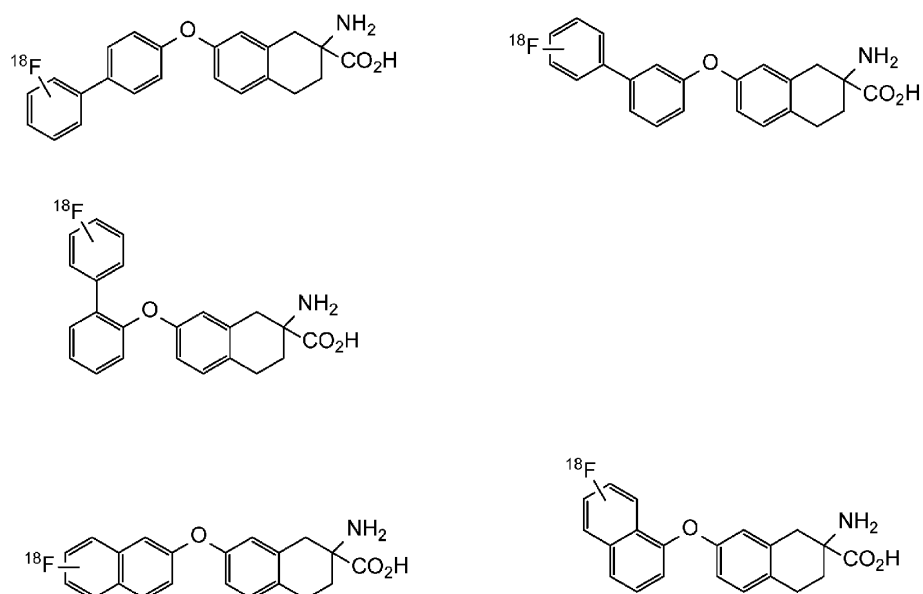


[0286] (実施例5)

F 標識化テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

放射性同位体を用いたがん診断に用いることができる化合物として、例えば、下記のような化合物を合成することができる。

[化173]

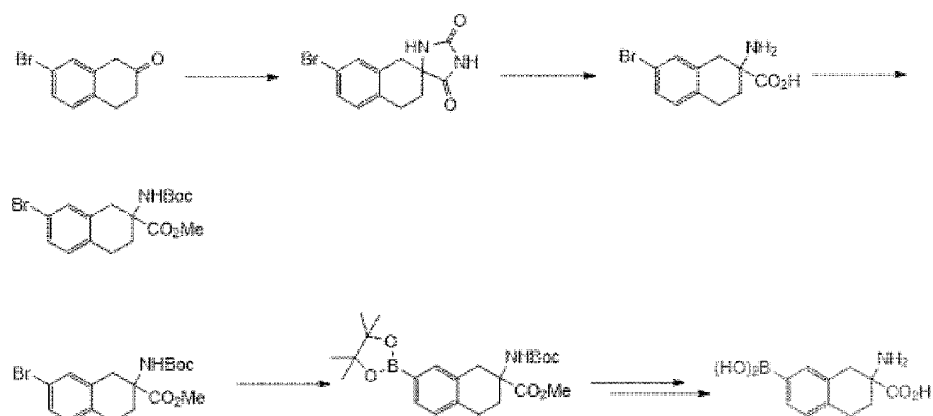


[0287] (実施例6)

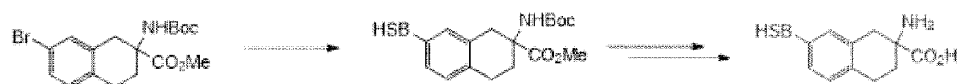
B N C T用テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

B N C Tに用いることができる化合物として、例えば、下記のような化合物を合成することができる。

[化174]



[化175]

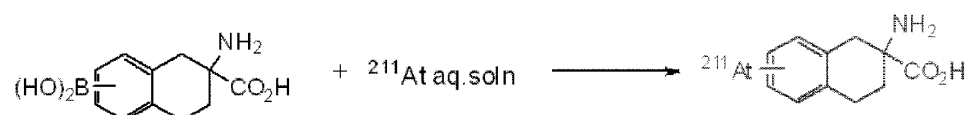


[0288] (実施例7)

 ^{211}At 標識化テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

放射性同位体を用いたがん治療に用いることができる化合物として、例えば、実施例6で得られたボロン酸を有する化合物に ^{211}At を含む溶液を反応させ、同位置にボロン酸の代わりに ^{211}At を導入することができる。

[化176]

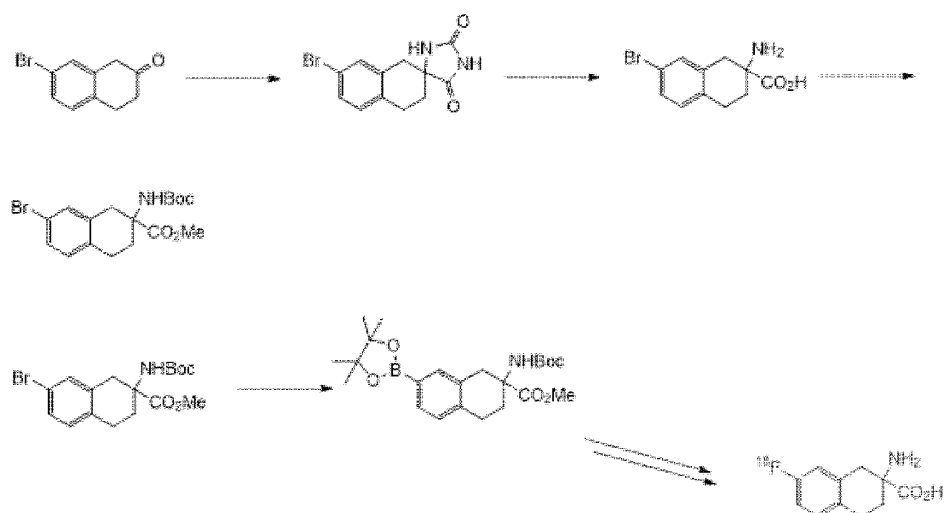


[0289] (実施例8)

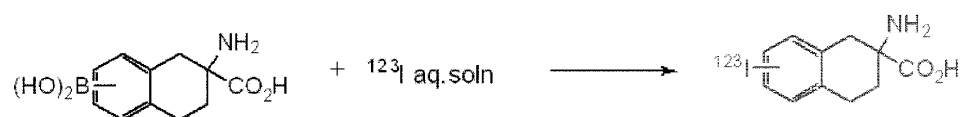
標識化テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

放射性同位体を用いたがん診断に用いることができる化合物として、例えば、下記のような化合物を合成することができる。

[化177]



[化178]



[0290] [試験例]

(1) ヒトLAT1及びLAT2安定発現HEK293細胞株の作製

ヒトLAT1及びLAT2を安定発現するHEK293細胞をそれぞれ作製した。

アンピシリン及びネオマイシン耐性マーカーを有し、ヒトLAT1もしくはLAT2の全長 cDNAをCMV (サイトメガロウィルス) のプロモーター下に挿入した、シャトルベクターDNA (LAT1: pcDNA3.1 (+) -hLAT1、LAT2: pcDNA3.1 (+) -hLAT2; 発現ベクターpcDNA3.1 (+) はインビトロジェン社製) を構築した。このベクターを、HEK293細胞にリポフェクタミン (登録商標) 2000 (インビトロジェン) を用いた方法により、製造者の指示に従って遺伝子導入した。その後0.9 mg/mL Geneticin (登録商標) 存在下限界希釈法にて導入遺伝子の安定発現細胞クローンを選択し、取得した

細胞クローンのなかで $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンの取り込みが高く、かつ10継代の後にも安定した発現を維持した細胞クローンを取得した。この細胞をLAT1及びLAT2への親和性および選択性評価等に用いた。

[0291] <試験例1> ヒトLAT1安定発現HEK293細胞株を用いたL-ロイシン取り込み阻害試験

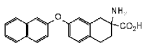
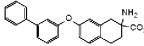
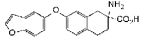
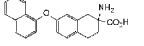
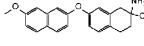
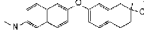
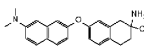
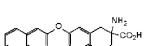
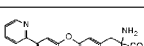
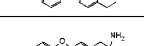
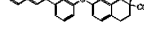
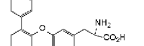
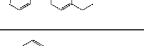
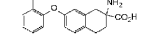
1-1. ヒトLAT1安定発現HEK293細胞株のナトリウムイオン非存在下でのL-ロイシンの取り込みは、LAT1が担っていることが確認されている。ヒトLAT1安定発現HEK293細胞株を24穴プレートに 1×10^5 Cells/Wellで播き、48時間後に化合物による $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンの取り込み阻害試験を行った。培地を除去してナトリウムイオンを含まないHank's balanced salt solution (Na^+ -free HBSS)で細胞を洗った後、 Na^+ -free HBSS中で10分間培養した。その後、ラセミ体である試験化合物（ともに0.1, 1.0, 10, 0 μM ）の存在下で、1 μM の $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンを Na^+ -free HBSS中で1分間取り込ませた後、 Na^+ -free HBSSを氷冷したもので細胞を3回洗った。ウェルに1 M NaOH 500 μL を加え、30分おいて細胞を溶解させ、細胞溶解液を回収した。液体シンチレーターを用い、細胞溶解液の $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシン量を求めた。また、BCA Assay Kit (ThermoFisher Scientific)を用いて細胞溶解液のタンパク量を測定し、細胞のタンパク質1 mg当たりの $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンの1分間当たりの取り込み量を算出した。

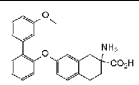
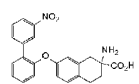
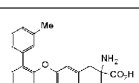
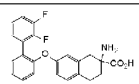
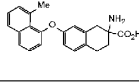
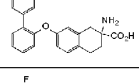
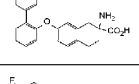
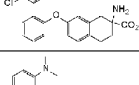
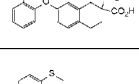
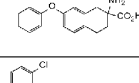
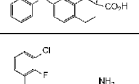
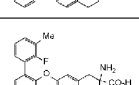
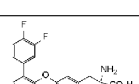
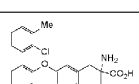
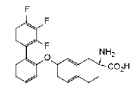
[0292] その結果、ヒトLAT1安定発現HEK293細胞株において実施例の化合物は、 $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンの取り込みを抑制することが明らかになった。ここで、図1Aより分かるように、実施例1-1の化合物（化合物1-5）はヒトLAT1安定発現HEK293細胞株の標識ロイシンの取り込みを濃度依存的に抑制し、その抑制率は化合物（ラセミ体）0.1 μM で約70%と強いものであり、50%抑制濃度（ラセミ体）は0.1 μM 以下であっ

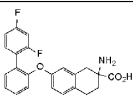
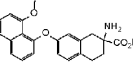
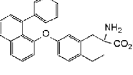
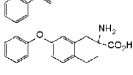
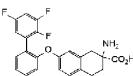
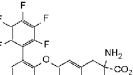
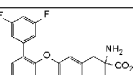
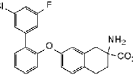
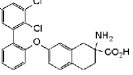
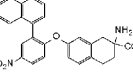
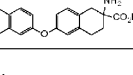
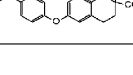
た。

[0293] 実施例の化合物のLAT1阻害の程度について、既存のLAT1阻害物質であるBCH (BCH, 2-aminobicyclo-(2, 2, 1)-heptane-2-carboxylic acid) との比較を行った。上記の [^{14}C] L-ロイシン取り込み阻害試験において、実施例で得られた化合物 (ラセミ体) とBCH (ともに0.1, 1.0, 10, 0 μM) による [^{14}C] L-ロイシン取り込み阻害の程度を比較した。図1Aに示すように、BCH 0.1~10 μM は、LAT1を介する [^{14}C] L-ロイシン取り込み阻害は弱いものであった。表1に、実施例の化合物について、BCHより抑制効果が高いものをA、BCHと同程度の抑制効果を示すものをB、BCHより抑制効果が低いものをCで示した。

[表1]

実施例	構造式	アッセイデータ
実施例 1-1		A
実施例 1-2		A
実施例 1-3		A
実施例 1-4		A
実施例 1-5		A
実施例 1-6		A
実施例 1-7		A
実施例 1-8		A
実施例 1-9		A
実施例 1-10		A
実施例 1-11		A
実施例 1-12		A
実施例 1-13		A
実施例 1-16		A
実施例 1-30		A
実施例 1-32		A
実施例 1-33		A
実施例 1-35		A

実施例 1-39		A
実施例 1-42		A
実施例 1-43		A
実施例 1-45		A
実施例 1-46		A
実施例 1-47		A
実施例 1-48		A
実施例 1-49		A
実施例 1-50		A
実施例 1-52		A
実施例 1-53		A
実施例 1-54		A
実施例 1-55		A
実施例 1-56		A
実施例 1-57		A
実施例 1-58		A

実施例 1-59		A
実施例 1-60		A
実施例 1-61		A
実施例 1-62		A
実施例 1-63		A
実施例 1-64		A
実施例 1-65		A
実施例 1-66		A
実施例 1-67		A
実施例 1-69		A
実施例 2-1		A
実施例 2-2		B

[0294] 実施例 1-14～実施例 1-64 のすべての化合物について、同様の試験を行ったところ、すべての化合物で活性は A ランクであった。さらに、極めて優れた効果を有する化合物も複数見出された。

特に顕著な効果を有する化合物は、例えば、実施例 1-1、実施例 1-4、実施例 1-45、実施例 1-46、実施例 1-53、実施例 1-54、実施例 1-55、実施例 1-57、実施例 1-58、及び実施例 1-63 の化合物であった。

[0295] <試験例 2> ヒト LAT 2 安定発現 HEK 293 細胞株を用いたアラニン取り込み阻害試験

ヒト LAT 2 安定発現 HEK 293 細胞株を用い、実施例 1-1 の化合物による $[^{14}\text{C}]$ L-アラニンの取り込み阻害を行った。ヒト LAT 1 安定発現 HEK 293 細胞株での $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシン取り込み阻害実験と同様に、ヒト LAT 2 安定発現 HEK 293 細胞株を 24 穴プレートに 1×10^5 cells/well で播き、48 時間後に実施例 1-1 のラセミ体である化合物（ともに 0.1, 1.0, 10.0 μM ）の存在下で、1 μM の $[^{14}\text{C}]$ L-アラニンを Na^+ -free HBSS 中で 1 分間取り込ませた後、 $[^{14}\text{C}]$ L-アラニンの取り込み量及び細胞溶解液のタンパク量を測定し、細胞のタンパク質 1 mg 当たりの $[^{14}\text{C}]$ L-アラニンの、1 分間当たりの取り込み量を求めた。その結果、この細胞において化合物は、アラニンの取り込み抑制は、50%抑制濃度 1 μM 程度であり、LAT 1 安定発現 HEK 293 細胞株での $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシン取り込み阻害よりも弱い阻害作用であることが明らかになった（図 1 B）。

[0296] <試験例 3>

化合物除去後のロイシン取り込み持続抑制効果

ヒト LAT 1 高発現細胞株において、あらかじめ実施例の化合物を作用させ、それを除去した後に残存する $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンの取り込みを調べた。

取り込み阻害試験と同様に 24 穴プレートに播種し、化合物（ラセミ体）を 20 μM 含む MEM (Minimum Essential Medium) 培地をウェルに加えて 30 分間作用させた。対照として化合物を含まない MEM 培地を用いた。

[0297] 化合物を作用させた後、細胞を MEM 培地で 3 回洗浄し、MEM 培地中でさらに 30 分間培養した。その後、 Na^+ -free HBSS で 3 回洗浄し、 Na^+ -free HBSS に溶解した 1 μM の $[^{14}\text{C}]$ L-ロイシンを 1 分間取り込ませた。氷冷した Na^+ -free HBSS で細胞を 3 回洗浄し、液体

シンチレーターで、細胞に取り込まれた [^{14}C] L-ロイシンの量を求めた。また他の試験と同様に細胞液のタンパク量を測定し、細胞液のタンパク質 1 mg 当たりの [^{14}C] L-ロイシンの、1 分間当たりの取り込み量を求めた。

[0298] 実施例 1-1 と BHC との比較結果を図 2 に示す。

[0299] さらに、実施例の化合物をそれぞれあらかじめ作用させた細胞において、 [^{14}C] L-ロイシンの取り込みが強く抑制され、その抑制効果が 30 分間持続していることが分かった。

[0300] なお、実施例で合成した化合物はすべて、クライオ電子顕微鏡解析で明らかになった LAT1 の結合ポケットである *distal pocket* (非特許文献 2 参照) に結合するように創製した。

[0301] 試験例 3 で検証された化合物暴露終了後も持続する強い LAT1 抑制効果は、化合物が LAT1 の *distal pocket* に結合することによって賦与される性質と考えられる。

[0302] 同様の試験を他の実施例でも行ったところ、特に実施例 1-1 と比較してもさらに極めて顕著な効果を有する化合物が見出された。このような化合物としては、以下の化合物が挙げられた。

実施例 1-30、実施例 1-33、実施例 1-35、実施例 1-42、実施例 1-43、実施例 1-45、実施例 1-46、実施例 1-48、実施例 1-49、実施例 1-50、実施例 1-52、実施例 1-53、実施例 1-54、実施例 1-55、実施例 1-57、実施例 1-58、実施例 1-59、実施例 1-62、及び実施例 1-63 の化合物。

[0303] <試験例 4> マウス大腸がん細胞を用いた細胞増殖抑制効果

マウス大腸癌由来 CT26 細胞を 0.5×10^4 細胞/mL に調整し、96 ウェルプレートに 1000 細胞/ウェルで播種して、10% 胎児牛血清添加 RPMI 1640 培地で、5% CO_2 、37°C で培養した。培養開始後 24 時間で培地交換し、実施例の化合物を含んだ培地に置き換えることで化合物の細胞増殖に対する作用を検討した。化合物は、0.01, 0.03,

0.1, 0.3, 1, 3, 10, 又は30 μM の濃度を用いた。対照として、化合物を含まない培地で培養した。化合物処理開始後72時間で、CKK-8アッセイ (Cell Counting Kit-8、Dojindo 株式会社) により細胞数を評価し、対照と比較して、50%の増殖抑制率を与える化合物濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

[0304] 化合物の濃度に依存して、細胞増殖の抑制が観察された。対照と比較して、50%の増殖抑制率を与える化合物濃度 (IC_{50} 値) を算出した。実施例の化合物では、低濃度で強い細胞増殖抑制効果を示すことが明らかになった。

表2に、実施例の化合物について、 IC_{50} 値が0.9 $\mu\text{mol/L}$ 以下であるものをA、0.9~5 $\mu\text{mol/L}$ のものをB、それより高いものをCと評価して示した。評価した実施例の化合物のうち、多くの化合物では、0.9 $\mu\text{mol/L}$ 以下の極めて低い IC_{50} 値が得られた。

[表2]

実施例	増殖抑制 IC50 値の評価
実施例 1-1	A
実施例 1-4	A
実施例 1-16	A
実施例 1-30	A
実施例 1-32	B
実施例 1-33	A
実施例 1-35	A
実施例 1-39	A
実施例 1-42	A
実施例 1-43	A
実施例 1-45	A
実施例 1-46	A
実施例 1-47	A
実施例 1-48	A
実施例 1-49	A
実施例 1-50	A
実施例 1-52	A
実施例 1-53	A
実施例 1-54	A
実施例 1-55	A
実施例 1-56	A
実施例 1-57	A
実施例 1-58	A
実施例 1-59	A
実施例 1-60	A
実施例 1-61	A
実施例 1-62	A
実施例 1-63	A
実施例 1-64	A
実施例 1-65	A
実施例 1-66	A
実施例 1-67	A
実施例 1-68	B
実施例 1-69	A

[0305] <試験例 5> L-BPA 閉じ込めによる BNC T 増強効果

・培養細胞を用いたBNC T増強効果の検討

ヒト乳がん細胞MCF7をRPMI培地で48時間平板培養した後、100 μ MのL-[¹⁰B]BPAを含むRPMI培地に交換し、15分間培養することで、L-[¹⁰B]BPAを細胞に取り込ませた。HBSSで洗浄後、RPMI培地中で60分培養し、さらにHBSS洗浄後、細胞を剥がし、HBSS中で室温にて1.5時間保管した(図3A中の(-))。また、L-BPAを細胞に取り込ませ、HBSSで洗浄後、本発明で得られる実施例1-1の化合物(10 μ M)を含んだRPMI培地中で60分培養し、さらにHBSS洗浄後、細胞を剥がし、HBSS中で室温にて1.5時間保管した(図3A中の(+))。また、L-[10B]BPAを含まないRPMI培地で15分間培養し、HBSSで洗浄後、細胞を剥がし、HBSS中で室温にて1.5時間保管した(図3A中の(No BPA Hot control))。これら3つの細胞試料に中性子線を照射した(5MW、4分間)。照射後、生存細胞を測定するため、細胞を平板培養し、2週間後に生成したコロニー数を測定した。生存細胞数は、Surviving fraction (%)として評価した(図3A)。

[0306] L-[¹⁰B]BPAを細胞に取り込ませた後、実施例1-1の化合物で処理しない場合は、L-[¹⁰B]BPAは細胞から漏出し、中性子照射による細胞死はNo BPA Hot control程度であるが、L-[¹⁰B]BPAを細胞に取り込ませた後に本発明で得られる実施例1-1の化合物で処理してLAT1を阻害すると、L-[¹⁰B]BPAは細胞内に保持され、中性子照射効果が増強することで、大きなBNC Tの増強効果が得られた。

[0307] マウスアログラフト腫瘍モデルを用いたBNC T増強効果の検討

マウスのトリプルネガティブ乳がん細胞4T1およびマウスの大腸がん細胞CT26を、平板培養後、BALB/cマウス下肢の皮下へ移植した。1週間後、尾静脈より400mg/kgのL-[¹⁰B]BPAあるいは対照として溶媒を静脈内投与した。第1群は、L-[¹⁰B]BPA投与の1時間後お

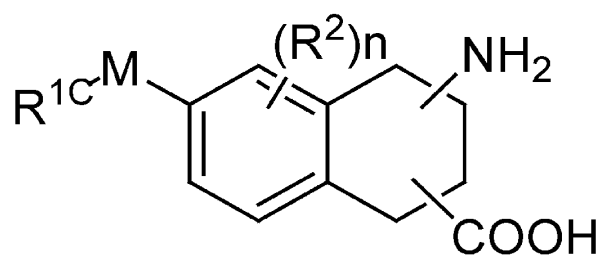
よび1.5時間後に、実施例1-45の化合物を25mg/kgの用量で静脈内投与した。第2群は、L-[¹⁰B]BPAの代わりに溶媒を投与し、その1時間後および1.5時間後に、本発明で得られる実施例1-45の化合物を25mg/kgの用量で静脈内投与した。第3群は、L-[¹⁰B]BPA投与の1時間後および1.5時間後に、実施例1-45の化合物の代わりに溶媒を静脈内投与した。第1群、第2群、第3群に対して、L-[¹⁰B]BPA投与あるいはその対照としての溶媒投与から2.5時間後に、麻酔下で下肢に中性子線を照射した(5MW、30分間)。照射から11日後に腫瘍を摘出し、その容積を比較した。

[0308] その結果を図3Bに示す。L-[¹⁰B]BPAを投与後、実施例1-45の化合物で処理しない場合(第3群)は、L-[¹⁰B]BPAは取り込まれた後で腫瘍細胞から漏出し、中性子照射による抗腫瘍効果は、L-[¹⁰B]BPAを投与しない場合(第2群)と同定程度であった。したがって、第3群では、L-[¹⁰B]BPAを投与しているにもかかわらず、BNCT効果は得られていない。これに対して、L-[¹⁰B]BPAを投与後、実施例1-45の化合物で処理した場合(第1群)は、L-[¹⁰B]BPAは取り込まれた後で腫瘍細胞中に保持され、中性子照射による大きな抗腫瘍効果が得られた。LAT1に対する強い持続抑制効果を有する本発明で得られる化合物は、BNCT増強効果を有することが示された。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化179]



(I)

ここで、式（I）中、

Mは、S、O、又はNHを表し；

R¹Cは、置換基を有する5員～7員芳香族複素環基、置換基を有するC5員～7員芳香族環基、及び置換又は非置換の8員～16員の多環基からなる群より選択される構造のいずれかを表し、

ここで、該置換基を有する5員～7員芳香族複素環基又は該置換基を有するC5員～7員芳香族環基の置換基は、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC1～6アルキル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～6アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、

COOR¹⁰（R¹⁰は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6

アルキルアミノ、又はジ(C 1～6 アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6ハロアルキルスルファニル、C 1～6ハロアルキルスルフィニル、C 1～6ハロアルキルスルホニル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルスルフィニル、C 1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、スルファモイル、¹⁸F、¹²³I、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び β 線放出核種からなる群より独立して選択される1～5個の基であり、

ここで、該多環式基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、ジ(C 1～6アルキル)アミノ、C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシC 1～6アルキル、ニトロ、C 1～6ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C 1～6アルキル)アミノカルボニル、C 1～6アルコキシカルボニル、C 1～6アルキルカルボニル、

COOR¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1～6アルキル、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、又はジ(C 1～6アルキル)アミノ)、

3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6ハロアルキルスルファニル、C 1～6ハロアルキルスルフィニル、C 1～6ハロアルキルスルホニル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルスルフィニル、C 1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、スルファモイル、

¹⁸F、¹²³I、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び β 線放出核種からなる群から独立して選択される1～6個の基であり；

あるいは、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単に単結合を表す）で、 R^{1c} は、 ^{18}F 、 ^{123}I 、ホウ素を含む置換基、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種を表し；

R^2 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシC 1～6アルキル、ニトロ、C 1～6ハロアルキル、カルバモイル、C 1～6アルキルアミノカルボニル、ジ（C 1～6アルキル）アミノカルボニル、C 1～6アルコキシカルボニル、C 1～6アルキルカルボニル、 $COOR^{10}$ （ R^{10} は、H又はC 1～6アルキル、アミノ、C 1～6アルキルアミノ、又はジ（C 1～6アルキル）アミノ）、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C 3～8シクロアルキル、C 3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C 1～6ハロアルキルスルファニル、C 1～6ハロアルキルスルフィニル、C 1～6ハロアルキルスルホニル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルスルフィニル、C 1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される基を表し；そして

nは、0～5のいずれかの整数を表す。

[請求項2] 前記 R^{1c} が、置換又は非置換の8員～16員の多環基であり、該多環基は、C原子の他に、任意にN、O及び／又はSを含んでいても良い環である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] 前記 R^{1c} が、置換基を有する5員～7員芳香族環基であり、該置換基として、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC 1～6アルキル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチ

ル、及び置換又は非置換のビフェニルからなる群より選択される少なくとも1つの基を必ず含み、

ここで、該ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、ピリジル、ナフチル、又はビフェニルが置換されている場合、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～6アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、ベンジルオキシ、ベンジル、フェニル、フェニルC1～6アルキル、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、COOR10(R10は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ、又はジ(C1～6アルキル)アミノ)、3員～8員の非芳香族複素環、モルフォリノカルボニル、C3～8シクロアルキル、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、及びスルファモイルからなる群から独立して選択される1～5個の基で置換されている、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4]

前記R^{1c}が、置換又は非置換のピリジルフェニル、置換又は非置換のビフェニル、置換又は非置換のビフェニル置換フェニル、置換又は非置換のナフチル置換フェニル、置換又は非置換のナフチル、置換又は非置換のキノリン置換フェニル、置換又は非置換のイソキノリン、置換又は非置換のイソキノリン置換フェニル、置換又は非置換のアントラセン、置換又は非置換のアントラセン置換フェニル、置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノナフチル、置換又は非置換のジ

チアゾールイリデンアミノビフェニル、置換又は非置換のベンゾフラニル、置換又は非置換のベンゾチオフェニル、置換又は非置換のアセナフテン、及び置換又は非置換のジチアゾールイリデンアミノフェニルからなる群より選択される1種であり、

該置換の場合の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～4アルキル)アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、C1～6アルコキシC1～6アルキル、ニトロ、C1～6ハロアルキル、カルバモイル、C1～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C1～6アルキル)アミノカルボニル、C1～6アルコキシカルボニル、C1～6アルキルカルボニル、COOR¹⁰(R¹⁰は、H又はC1～6アルキル、アミノ、C1～6アルキルアミノ)、モルフォリノカルボニル、C1～6ハロアルキルスルファニル、C1～6ハロアルキルスルフィニル、C1～6ハロアルキルスルホニル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルスルフィニル、C1～6アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、C3～8シクロアルキル、3～8員非芳香族複素環、C3～8シクロアルキルアミノ、3～8員非芳香族複素環置換アミノ、ジアルキルアミノ、及びスルファモイルからなる群から選択される1～5個の基である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5]

式(1)中、

MはOを表し、

R¹⁰は、置換基を有する5員～7員芳香族環基であり、該置換基として、置換又は非置換のベンジルオキシ、置換又は非置換のベンジル、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のフェニルC1～6アルキル、置換又は非置換のピリジル、置換又は非置換のナフチル、及び置換又は非置換のビフェニルからなる群より選択される少なくとも1つの基を必ず含み、

該置換の場合の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C 1 ～ 6 アルキルアミノ、C 1 ～ 6 アルキル、C 2 ～ 6 アルケニル、C 2 ～ 6 アルキニル、C 1 ～ 6 アルコキシ、C 1 ～ 6 アルコキシC 1 ～ 6 アルキル、ニトロ、C 1 ～ 6 ハロアルキル、カルバモイル、C 1 ～ 6 アルキルアミノカルボニル、ジ (C 1 ～ 6 アルキル) アミノカルボニル、C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル、C 1 ～ 6 アルキルカルボニル、C O O R¹⁰ (R¹⁰は、H又はC 1 ～ 6 アルキル、アミノ、C 1 ～ 6 アルキルアミノ)、モルフォリノカルボニル、C 1 ～ 6 ハロアルキルスルファニル、C 1 ～ 6 ハロアルキルスルフィニル、C 1 ～ 6 ハロアルキルスルホニル、C 1 ～ 6 アルキルチオ、C 1 ～ 6 アルキルスルフィニル、C 1 ～ 6 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、スルホ、C 3 ～ 8 シクロアルキル、3 ～ 8 員非芳香族複素環、C 3 ～ 8 シクロアルキルアミノ、3 ～ 8 員非芳香族複素環置換アミノ、ジアルキルアミノ、及びスルファモイルからなる群から選択される 1 ～ 5 個の基であり、

n は、0 を表す、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

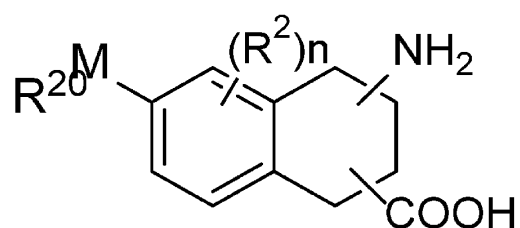
[請求項6] 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、L 型アミノ酸トランスポーター L A T 1 選択的阻害剤。

[請求項7] 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がん治療用医薬組成物。

[請求項8] 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、L-B P A を細胞内に保持する為の組成物。

[請求項9] 下記式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化180]



(I I)

ここで、式 (I I) 中、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単結合）を表し；

R²⁰は放射性同位体を表す；

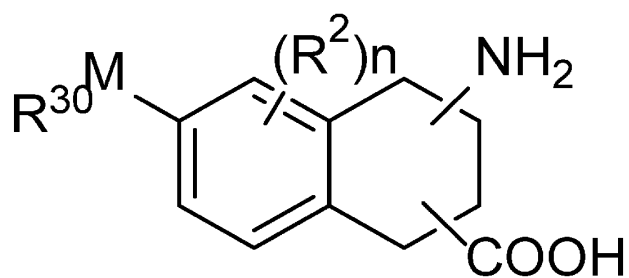
を含有するがん治療用組成物。

[請求項10] 前記 R²⁰は、 α 線放出核種及び／又は β 線放出核種を表す、請求項9に記載のがん治療用組成物。

[請求項11] 前記 α 線放出核種が、²¹¹Atであり、前記 β 線放出核種が、¹³¹Iである、請求項10に記載のがん治療用組成物。

[請求項12] 下記式 (I I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化181]



(I I I)

ここで、式 (I I I) 中、

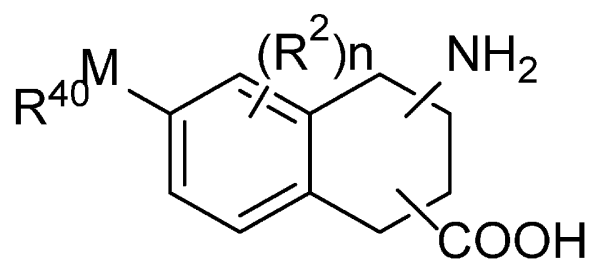
Mは、S、O、NH、又は不存在（単結合）を表し；

R³⁰は、ホウ素を含む置換基を表す

を含有するB N C T用薬剤。

[請求項13] 前記 R^{30} は、ボロン酸（ $-B(OH)_2$ ）、ボロン酸エステル、ボロン酸アミド、又はホウ素クラスターを表す、請求項12に記載のB N C T用薬剤。

[請求項14] 下記式（IV）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：
[化182]



（IV）

ここで、式（IV）中、

Mは、S、O、NH、又は不存在（単結合）を表し；

R^{40} は、放射性同位体を表す、

を含有するがん診断薬。

[請求項15] 前記 R^{40} は、 ^{18}F 又は ^{123}I である、請求項14に記載のがん診断薬。

[請求項16] 前記がん診断薬が、PET用プローブ又はSPECT用プローブである、請求項14又は15に記載のがん診断薬。

[請求項17] 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、LAT1の持続的抑制剤。

[請求項18] 請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、B N C T効果増強用組成物。