(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年10月5日(05.10.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/190878 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 229/50 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01) *C07D 213/24* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *C07D 215/20* (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) *C07D 307/83* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A61K 101/02* (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/013197

(22) 国際出願日： 2023年3月30日(30.03.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

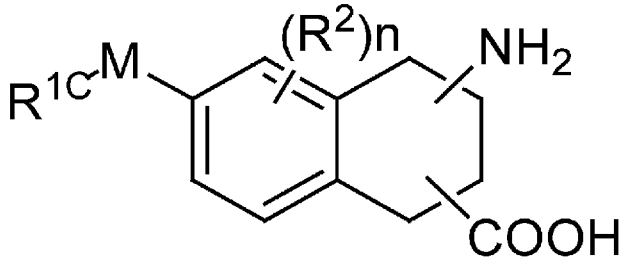
(30) 優先権データ：
特願 2022-058114 2022年3月31日(31.03.2022) JP

(71) 出願人：Ａｔｒａｎｓｅｎ Ｐｈａｒｍａ 株式会社(**ATRANSEN PHARMA LTD.**) [JP/JP]; 〒5410048 大阪府大阪市中央区瓦町４丁目３番１４号 Osaka (JP). ステラファーマ株式会社(**STELLA PHARMA CORPORATION**) [JP/JP]; 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋３丁目２番７号 Osaka (JP). 国立大学法人大阪大学(**OSAKA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者：金 井 好 克 (**KANAI,Yoshikatsu**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 上原 幸樹(**UEHARA,Kohki**); 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋３丁目２番７号 ステラフ

(54) **Title:** TETRAHYDRONAPHTHALENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称： テトラヒドロナフタレン誘導体



（Ｉ）

(57) **Abstract:** Provided is a tetrahydronaphthalene derivative that can be used as an LAT1-selective inhibitor and an LAT1-selective substrate. The present invention relates to a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In formula (I), M represents S, O, NH or the like; R^{1C} represents any one structure selected from the group consisting of a 5- to 7-membered aromatic heterocyclic group having a substituent, a C5- to 7-membered aromatic cyclic group having a substituent and a substituted or unsubstituted 8- to 16-membered polycyclic group, or the like; and n represents an integer of 0 to 5. The present invention also relates to a composition for treating cancer, a medicine for BNCT, a diagnostic drug for cancer, an LAT1-selective inhibitor, or a composition for enhancing a BNCT effect, each containing the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約：ＬＡＴ１選択的阻害剤およびＬＡＴ１選択的基質として用いられ得るテトラヒドロナフタレン誘導体を提供する。 本発明は、下記式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学的 ここで、式（Ｉ）中、 Ｍは、Ｓ、Ｏ、又はＮＨ等を表し、 R^{1C}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等を表し、 ｎは、０～５のいずれかの整数を表す。 さらに、このような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組成物、ＢＮＣＴ用薬剤、がん診断薬、ＬＡＴ１選択的阻害剤、又はＢＮＣＴ効果増強用組成物に関する。

WO 2023/190878 A1

［続葉有］

ファーマ株式会社内 Osaka (JP). 大田 洋一郎 (OHTA,Yoichiro); 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋３丁目２番７号 ステラファーマ株式会社内 Osaka (JP). 竹中 宏誌 (TAKENAKA,Hiroshi); 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋３丁目２番７号 ステラファーマ株式会社内 Osaka (JP). 増井 新 (MASUI,Shin); 〒5410048 大阪府大阪市中央区瓦町４丁目３番１４号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人ユニアス国際特許事務所 (UNIUS PATENT ATTORNEYS OFFICE); 〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島５丁目１３－９ 新大阪ＭＴビル１号館２階 Osaka (JP).

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

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

添付公開書類:

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 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, Endou 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 211At-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 (211At)-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

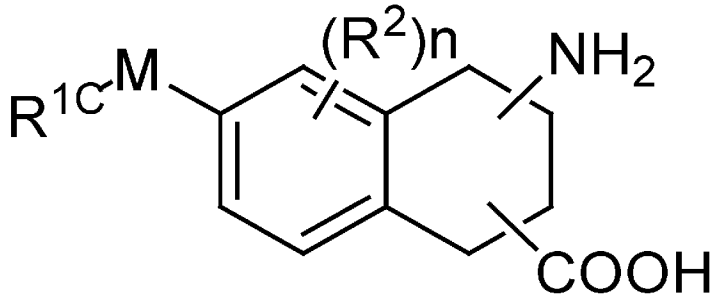
[0013] 本発明者らは前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、新たなテトラヒドロナフタレン誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明は、下記化合物を提供する。

［１］

下記式（Ｉ）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（Ｉ）中、

Ｍは、Ｓ、Ｏ、又はＮＨを表し、R^{1C}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、

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、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、^{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^{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、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；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^{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）、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、

Ｒ^{1C}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、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）、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。

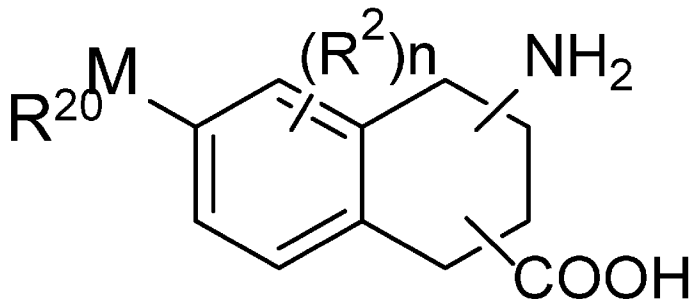
［８］

［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（ＩＩ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩:

[化2]



（ＩＩ）

ここで、式（ＩＩ）中、

Ｍは、Ｓ、Ｏ、ＮＨ、又は不存在（単結合）を表し；

R^{20}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R^{20}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。

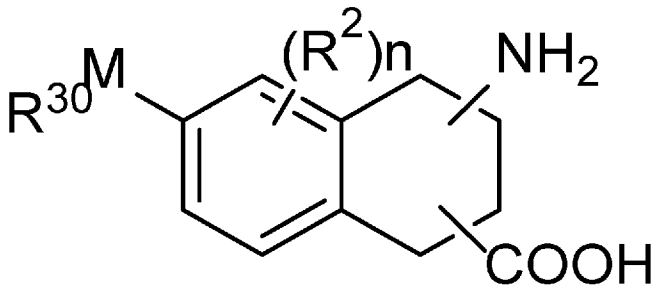
［１１］

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

［１２］

下記式（ＩＩＩ）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；

Ｒ^{30}は、ホウ素を含む置換基を表す

を含有するＢＮＣＴ用薬剤。

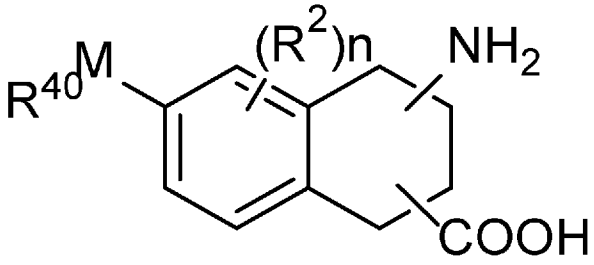
［１３］

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、［１２］に記載のＢＮＣＴ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；

Ｒ^{40}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、ＢＮＣＴ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、ＢＮＣＴ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ＢＮＣＴ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ＢＮＣＴ増強効果の検討結果を示す。

発明を実施するための形態

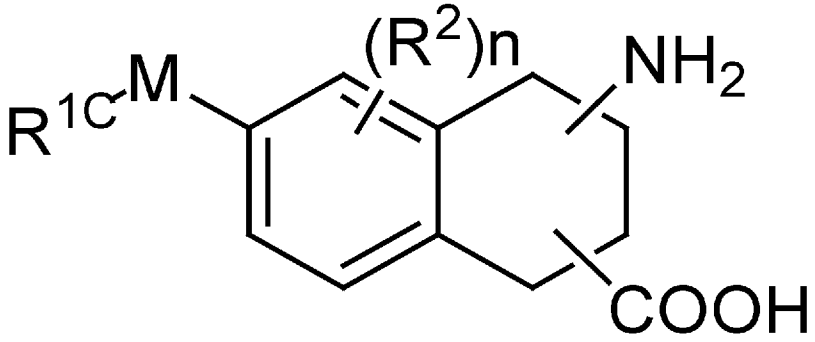
[0017] 本発明は、新たなテトラヒドロナフタレン誘導体に関する。

[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、

R^{1C}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、Ｃ

１～６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、

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、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、^{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^{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、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、ナフタ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、

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、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が挙げられる。

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

[0027] 本明細書において、Ｃ１～６のアルキルアミノとは、直鎖状又は分岐状のＣ１～６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Ｃ１－Ｃ４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（Ｃ１～６アルキル）アミノとは、直鎖状又は分岐状のＣ１～６の飽和炭化水素基を２個有するアミノをいう。ジ（Ｃ１～６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Ｃ１－Ｃ４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、Ｃ１～６のアルキルとは、直鎖状又は分岐状のＣ１～６の飽和炭化水素基をいう。Ｃ１～６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Ｃ１－Ｃ４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、Ｃ２～６のアルケニルとは、直鎖状又は分岐状のＣ２－Ｃ６の不飽和炭化水素基のうち、二重結合を含む基をいう。Ｃ２－６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、Ｃ２～６アルキニルとは、直鎖状又は分岐状のＣ２－Ｃ６の不飽和炭化水素基のうち、三重結合を含む基をいう。Ｃ２－６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、Ｃ１～６ハロアルキルとは、１つ以上のハロゲン置換基を有するＣ１～６アルキル基を指す。Ｃ１～６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、Ｃ１～６アルコキシルとは、直鎖状又は分岐状のＣ１～６アルキル基と酸素分子を有する基を表す。Ｃ１～６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Ｃ１－Ｃ４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、Ｃ１～６アルコキシＣ１～６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、Ｃ１～６アルキルアミノ、又はジ(Ｃ１～６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Ｃ１～６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、Ｃ１～６アルキルアミノカルボニル、又はジ（Ｃ１～６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Ｃ１～６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、Ｃ１～６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、Ｃ１～６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、ＣＯＯＲ^{10}（Ｒ^{10}は、Ｈ又はＣ１～６アルキル、アミノ、アルキルアミノ（ＮＲ^{11}Ｒ^{12}（Ｒ^{11}Ｒ^{12}は、それぞれ独立して、Ｈ又はＣ１～６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、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、及びＣ１～６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、Ｃ１～６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、Ｃ１～６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、Ｃ１～６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Ｃ１～６アルキルとしては、限定はされないが、例えば、１か所～３カ所の水素原子が他の基で置換された直鎖又は分岐Ｃ１～６アルキルが含まれる。

[0045] 本明細書において、置換されたＣ１～６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Ｃ１～６アルコキシが含まれる。

[0046] 本明細書において、置換されたＣ１～６アルコキシＣ１～６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Ｃ１～６アルコキシＣ１～６アルキルが含まれる。

[0047] 本明細書において、Ｃ３～８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、Ｃ３～８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。

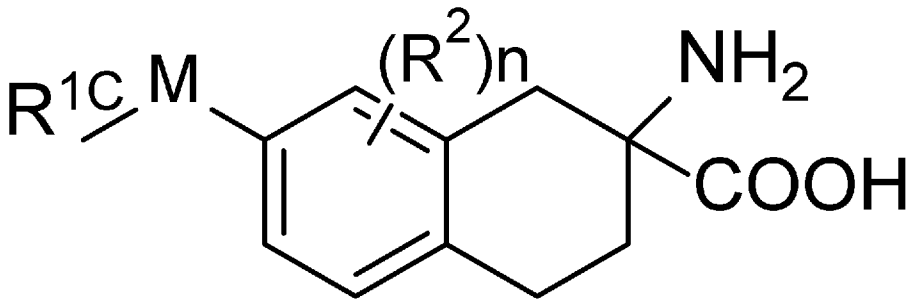
[0051] 本明細書において、ホウ素を含む置換基とは、例えば、ボロン酸（－Ｂ（ＯＨ）$_2$）、ボロン酸エステル、ボロン酸アミド、又はホウ素クラスター等が挙げられる。ホウ素クラスターには、限定はされないが、ＢＳＨ（ボロカプテイトナトリウム）、ドデカボレート、デカボレート、又はカルボランが含

まれる。

[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。

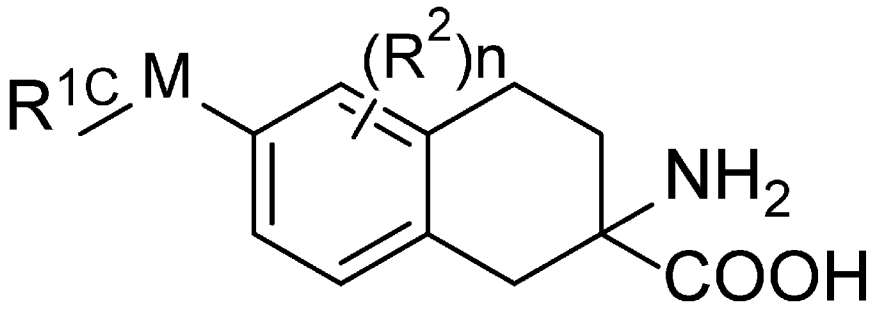
[0053] 前記化合物中、式(Ｉ)は、限定はされないが、

[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、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）、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、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、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）、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、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）、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Ｒ^{1C}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、Ｃ１～４アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～４アルキル）アミノ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ２～４アルキニル、Ｃ１～４アルコキシ、ベンジルオキシ、ベンジ

ル、フェニル、フェニルＣ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシＣ１～４アルキル、ニトロ、Ｃ１～４ハロアルキル、カルバモイル、Ｃ１～４アルキルアミノカルボニル、ジ（Ｃ１～４アルキル）アミノカルボニル、Ｃ１～４アルコキシカルボニル、Ｃ１～４アルキルカルボニル、ＣＯＯＲ^{10}（Ｒ^{10}は、Ｈ又はＣ１～４アルキル、アミノ、Ｃ１～４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－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、フマール酸、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Ｒ^{1c}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ｄｉｓｔａｌｐｏｃｋｅｔと呼ばれる箇所に容易に入る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、ＢＮＣＴに有用な物質の細胞外放出を阻止することで、ＢＮＣＴ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、ＢＮＣＴ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。

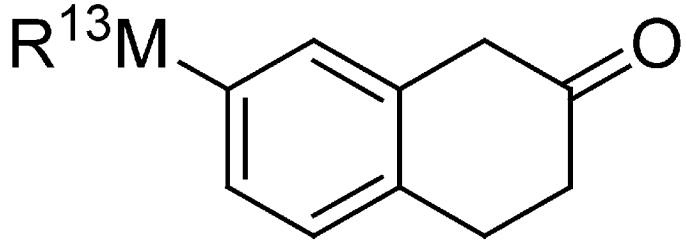
あるいは、本発明の化合物のさらに別の態様では、ＰＥＴやＳＰＥＣＴによるがんの検出、診断に用いられる放射性化合物ともなり得る。

[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。

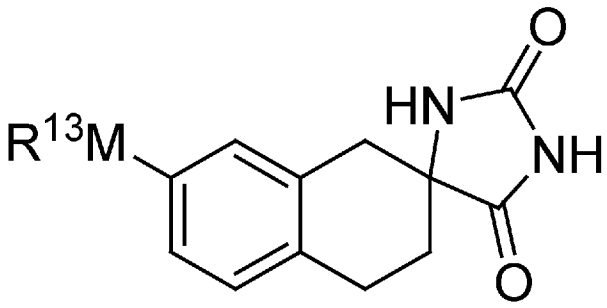
まず、例えば、下記一般式（ＩＩ）で表されるテトラロンタイプの化合物から、下記一般式（ＩＩＩ）のヒダントイン化合物を調製し、その後アミノ酸（式（ＩＶ））を調製する。得られるアミノ酸のアミノ基及びカルボキシル基を保護し、Ｍに結合する基を修飾又は置換することで本発明の化合物を調製することができる。

[0068] [化8]



（ＩＩ）

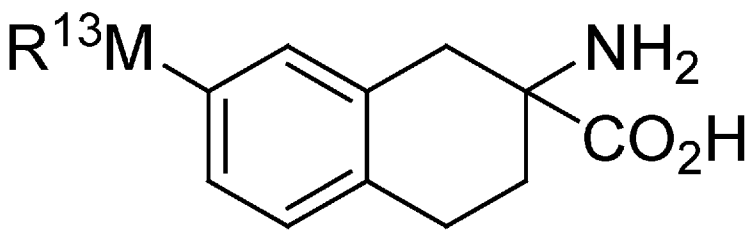
[0069] [化9]



（ＩＩＩ）

[0070]

[化10]



（ＩＶ）

[0071] 式中、ＭＲ13は、例えば、ＯＨを表す。

ここで、式（ＩＩ）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、Ｒ13Ｍ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。

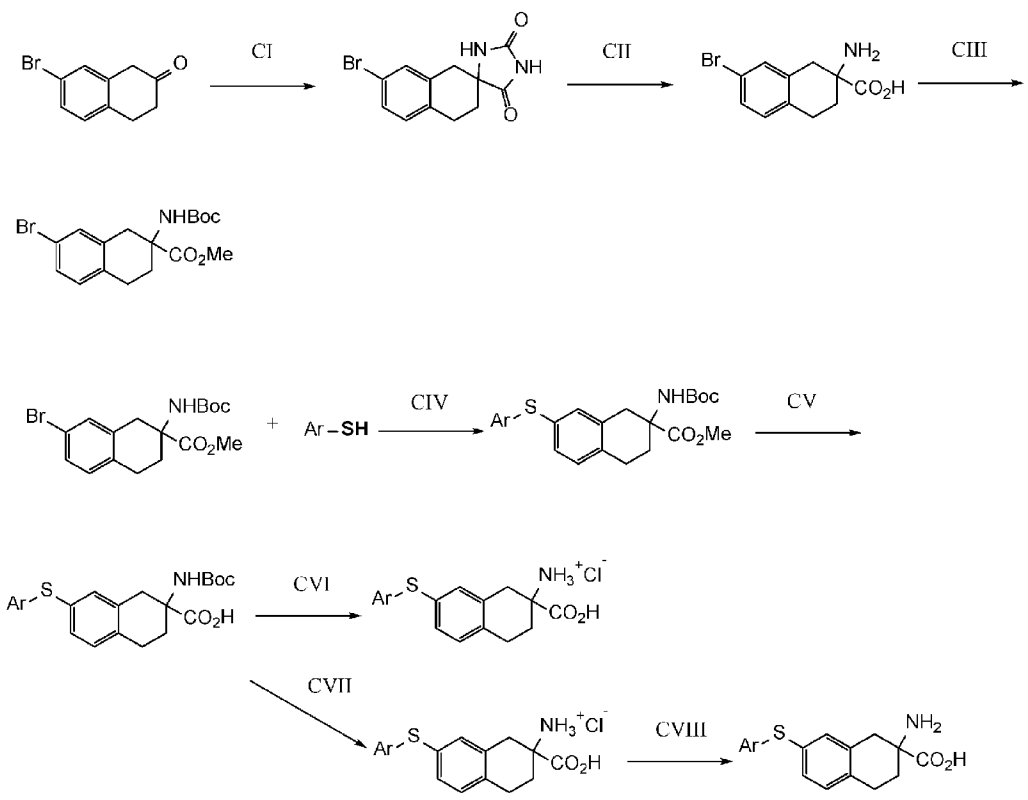
[0075] この時、使用される塩基としては、炭酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムエトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、ｎ－ブチルリチウム等が挙げられる。

[0076] この時、使用される触媒としては、酢酸パラジウム（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。

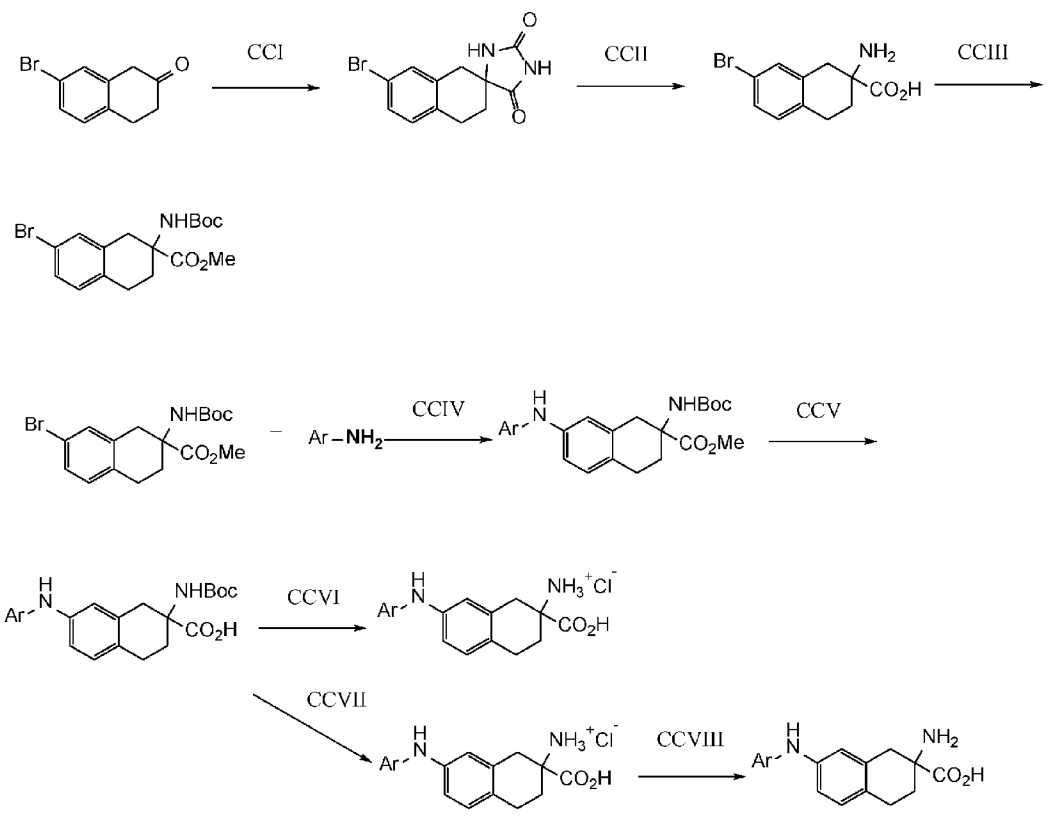
[0078] 化学式（Ｉ）で表される化合物中、ＭがＳの場合には、以下の製造方法を採用することも好ましい。

[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、ＣＩとＣＣＩ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、ＣＩＶ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、ヨウ化銅当の銅触媒、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］ウンデカン等のビサイクリッ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－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した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、がんに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ＢＮＣＴ、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] [ＢＮＣＴ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ＢＮＣＴ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、ＢＮＣＴの効果を増強することができ、ＢＮＣＴ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、ＢＮＣＴ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－トリスハイ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、ＪＩＳＫ０１１６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(Ｉ)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）$_2$Ｂ－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）$_2$Ｂ－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、ＲＩ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、頚動脈を介する）、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ピエント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 ＳＣＩＥ

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、「治療的有効量」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。治療的有効用量の決定は十分に当業者に知られている。

[0117] 治療的有効量とは、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ＥＤ$_{50}$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。

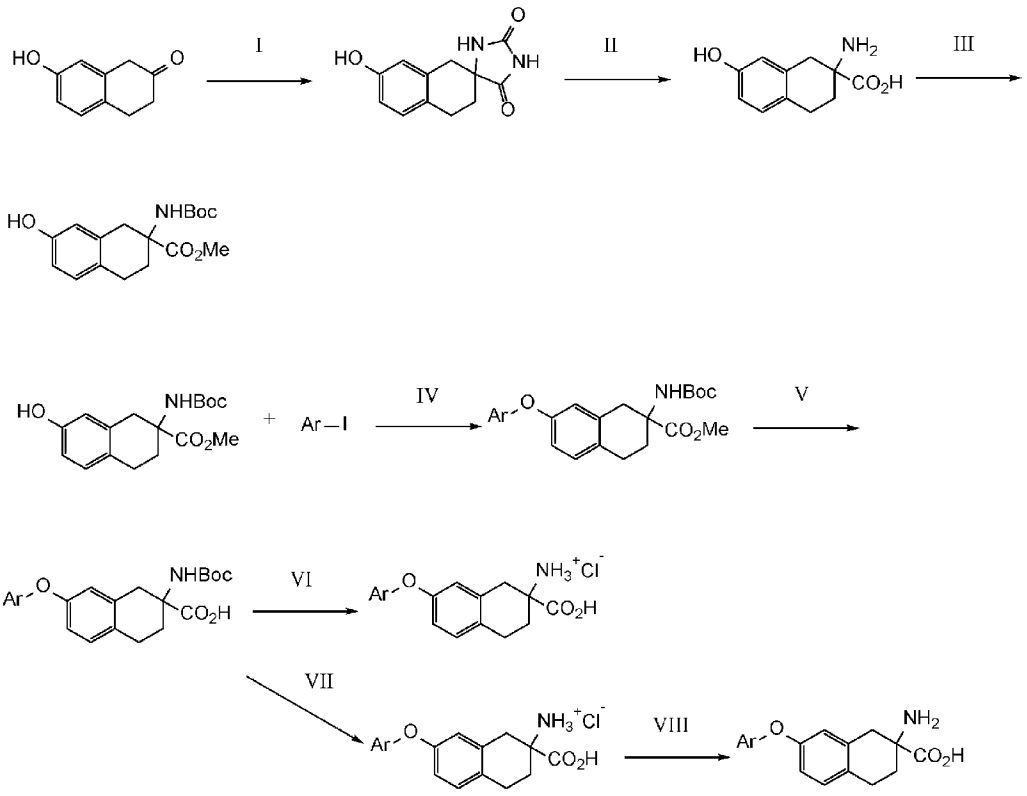
[0120] ・ＮＭＲスペクトル：

（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

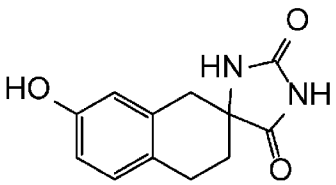
[化13]



[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

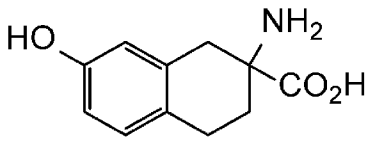
[0123] ７－ヒドロキシ－２－テトラロン（２．９０ ｇ，１７．９ ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１３．７ ｇ，１４３ ｍｍｏｌ）、シアン化ナトリウム（１．３２ ｇ，２６．９ ｍｍｏｌ）を５０％エタノール水（７３ ｍＬ）に溶解させ、１８時間攪拌させた。その後、冷却し、得られた

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ＩＩ）

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]



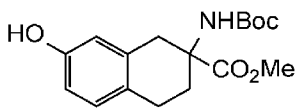
2-amino-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[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（２．６７ｇ）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ＩＩＩ）

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）

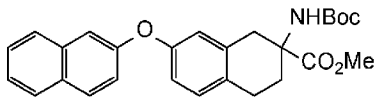
を、メタノール（５４　ｍＬ）に懸濁させ、冷却させた後、チオニルクロライド（１．４０　ｍＬ，　１９．４　ｍｍｏｌ）を滴下した。滴下終了後、昇温させ、３時間還流させた。その後、溶媒のメタノールを減圧留去させた。この反応液に再度メタノール（５４　ｍＬ）に懸濁させ、トリエチルアミン（７．２　ｍＬ，　５１．６　ｍｍｏｌ），Boc_2O（４１．５　ｍＬ，　１８．１　ｍｍｏｌ）を添加し、１８時間、室温にて攪拌させた。その後、減圧留去させ、この残渣を酢酸エチル（５４　ｍＬ）に溶解させた。得られた有機相を、１Ｎ　ＨＣｌ、純水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により除去し、濾過にて得られ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（２．７８ｇ，総収率４８％）を得た。

^{1}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ＩＶ）

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（

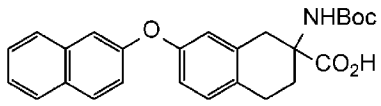
５　ｍＬ）を加えた。シールした後、９０℃にて約１８時間反応させた。その後、反応液を氷浴中にて冷却させ、酢酸エチル（５０　ｍＬ）および蒸留水（２５　ｍＬ）を加えた。約５分間撹拌させた後、セライト濾過し、得られた濾液を分液漏斗に移した。水相をさらに酢酸エチル（２５　ｍＬ）にて抽出させ、得られた有機相を合わせ、飽和食塩水（４９　ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過により除去し、濾過にて得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し目的物（２５０　ｍｇ、収率６４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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 (dd, 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

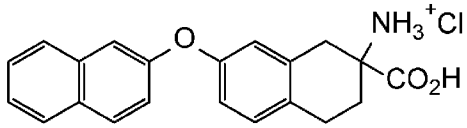
[0129]　ステップ２で得られたジアリールエーテル化合物（２５０　ｍｇ，　０．５５９　ｍｍｏｌ）をメタノール（１０　ｍＬ）に溶解させ、これに、水酸化ナトリウム（０．２２ｇ，　５．５９　ｍｍｏｌ）を純水（２．２　ｍＬ）に溶解させておいた水酸化ナトリウム水溶液を添加した。５５℃、にて１．５時間反応させた後、溶媒を減圧留去させた。これに１Ｎ　塩酸水にてｐＨを７以下とし、酢酸エチル（５０　ｍＬ）にて抽出した。水相をさらに酢

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ＶＩ）

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，　０．４１５ｍｍｏｌ）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（９１ｍｇ、収率５９％）を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

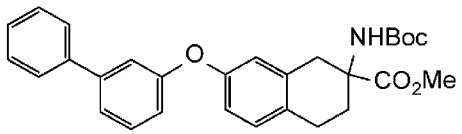
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

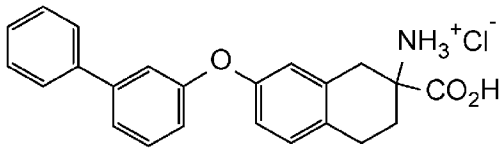
[0133] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

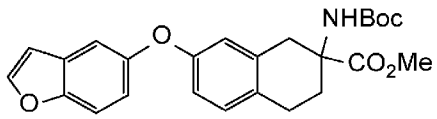
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

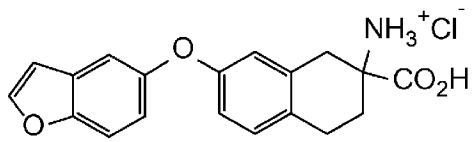
[0135] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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）

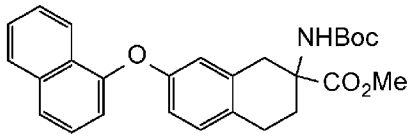
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（ナフタレン－１－イルオキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

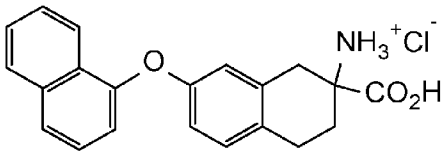
[0137] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

２－カルボキシ－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}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

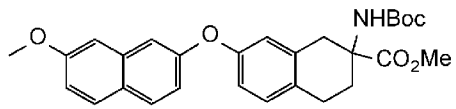
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

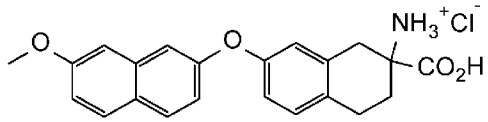
２－カルボキシ－７－（（７－メトキシナフタレン－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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 (dd, 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

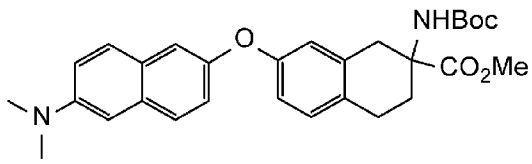
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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}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]



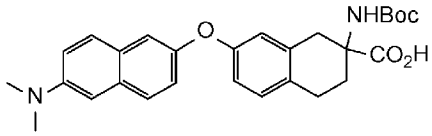
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((6-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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ＶＩＩ－ＶＩＩＩ）

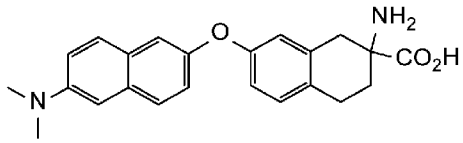
２－アミノ－７－（（６－（ジメチルアミノ）ナフタレン－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸の製造

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。

^{1}H-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

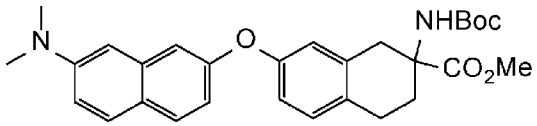
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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}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]



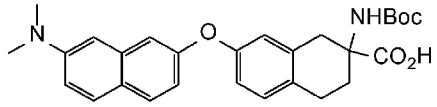
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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

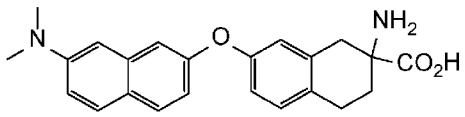
[0145] ステップ３（工程ＶＩＩ－ＶＩＩＩ）

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}H-NMR (DMSO-d6); 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

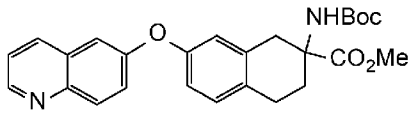
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

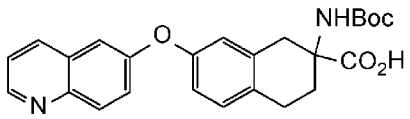
[0147] ステップ２（工程Ｖ）

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

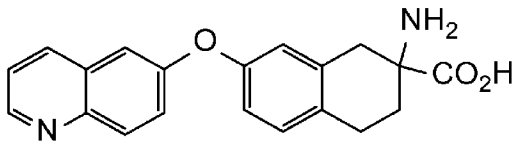
[0148] ステップ３

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。

^{1}H-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

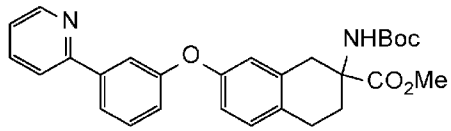
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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]



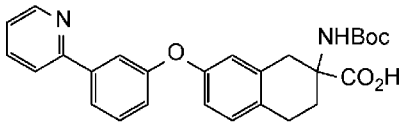
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(3-(pyridin-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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

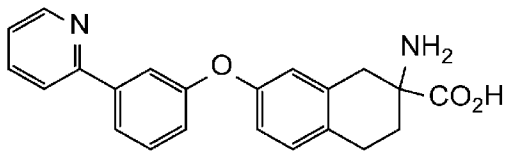
[0151] ステップ３

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。

^{1}H-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－アミニウムクロリド（化合物１－３１）の製造

ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

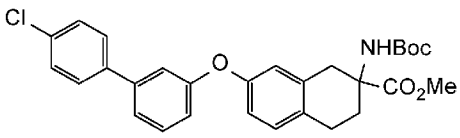
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（４’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

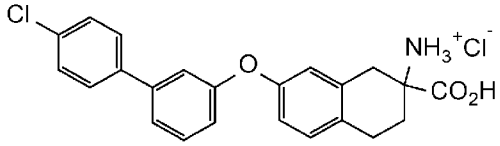
[0153] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

２－カルボキシ－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}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

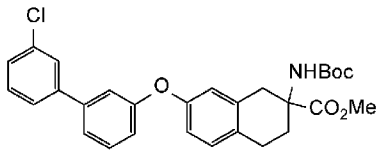
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

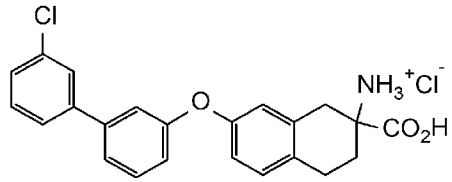
２－カルボキシ－７－（（３’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}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 = 18.0 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１－１２）

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１－１９）の製造

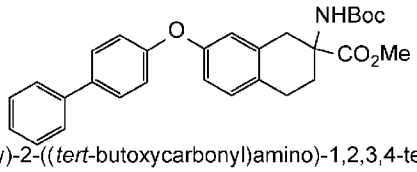
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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]



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

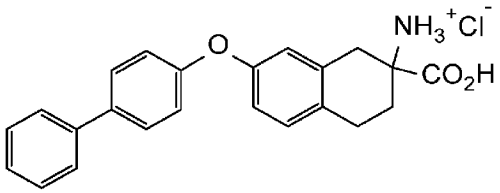
[0157] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

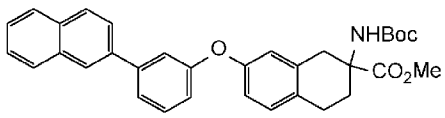
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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}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

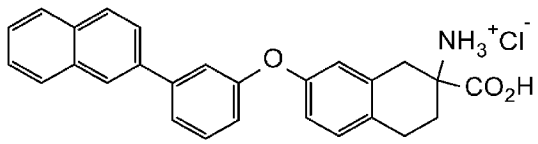
[0159] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

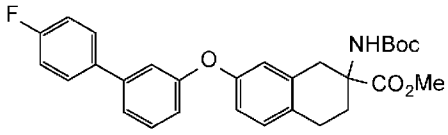
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.92 (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]



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

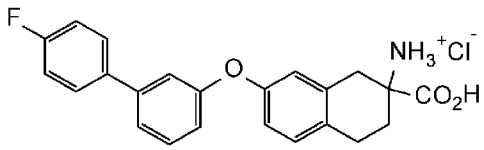
[0161] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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１－１５）

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

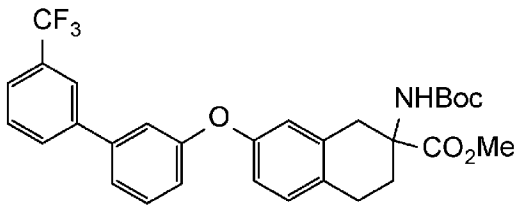
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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］－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}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

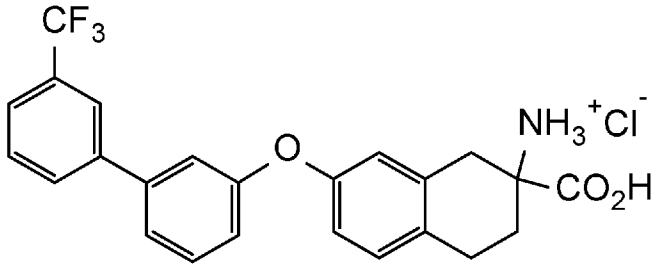
[0163] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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’－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１－３４）の製造

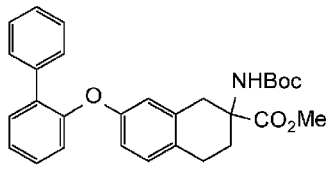
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

メチル　７－（［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

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’－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}H-NMR ($CDCl_3$); 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

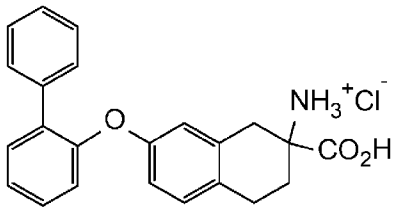
[0165] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

７－（［１，１’－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１－１のステップ５、６と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}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１－１７）

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１－３５）の製造

ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

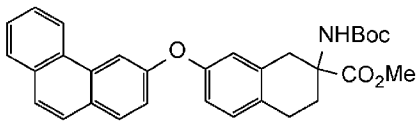
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（フェナントレン－３－イルオキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

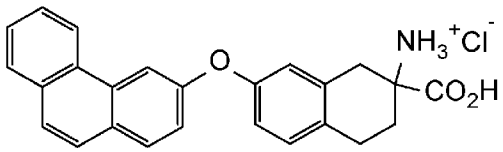
[0167] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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）

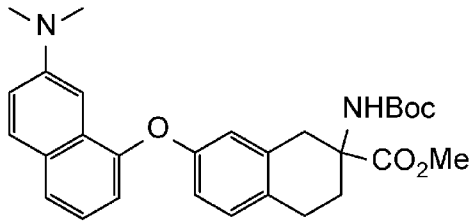
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（７－

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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]



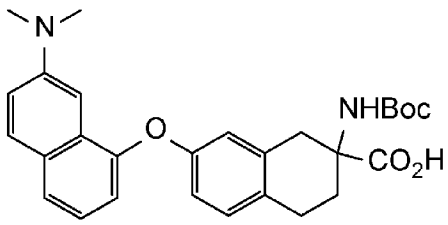
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((7-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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

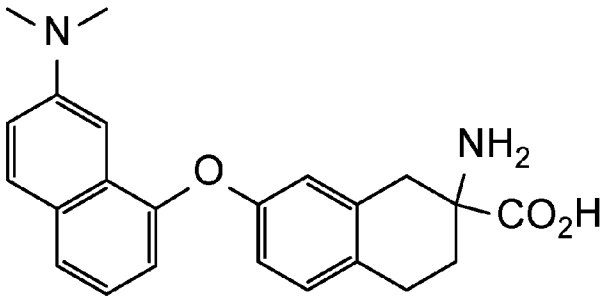
[0170] ステップ３

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。

^{1}H-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

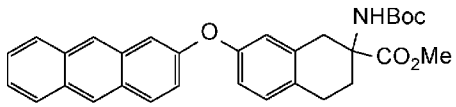
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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－ＶＩ）

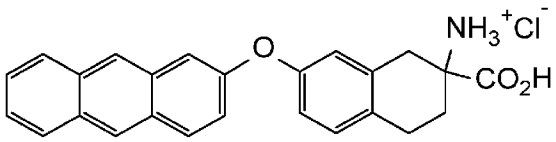
７－（アントラセン－２－イルオキシ）－２－カルボキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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１－２０）

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

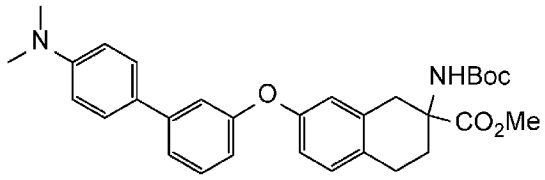
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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}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]



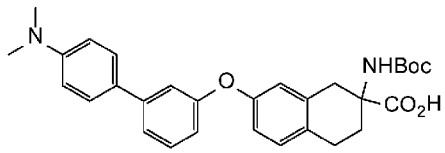
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-((4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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

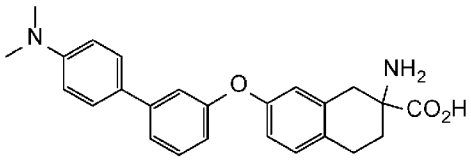
２－アミノ－７－（（４’－（ジメチルアミノ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸の製造

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。

^{1}H-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１－２１）

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

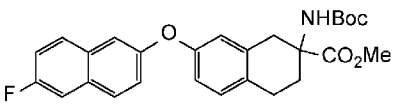
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

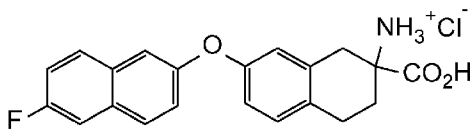
[0177] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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１－２２）

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）

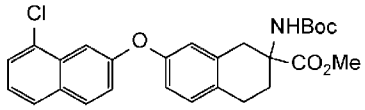
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（８－クロロナフタレン－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

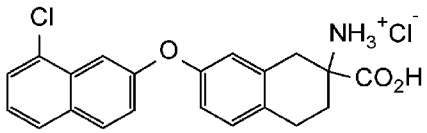
[0179] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

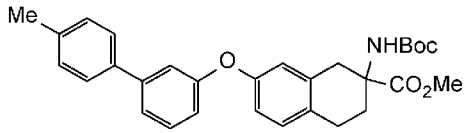
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 1.42 (s, 9H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (brs, 1H), 2.82-2.83 (m, 2H), 2.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 17.0 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 Hz, 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）

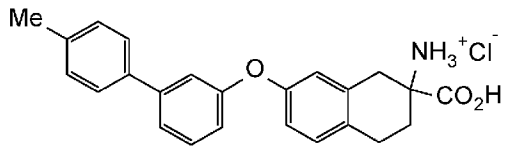
２－カルボキシ－７－（（４’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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}H-NMR (CD_3OD); 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１－２４）

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

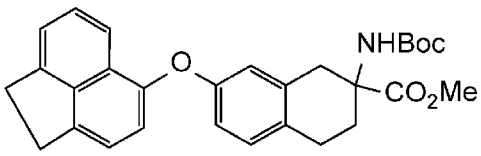
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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}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

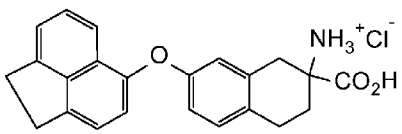
[0183] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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）

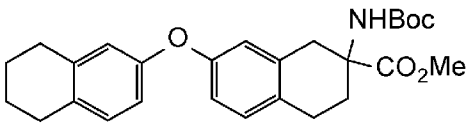
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（５，

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－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレンに変えて、下記化合物を得た。

^{1}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

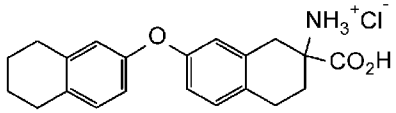
[0185] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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１－２６）

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

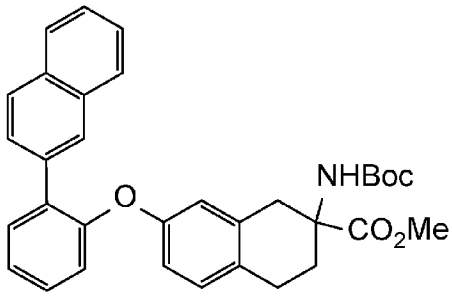
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（２－（ナフタレン－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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]



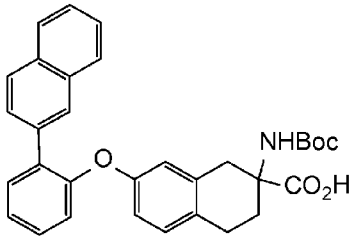
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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]



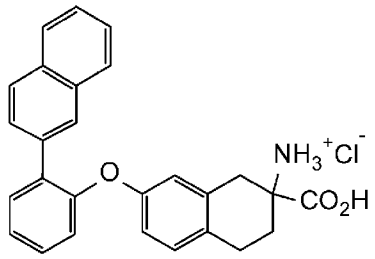
2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-(2-(naphthalen-2-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid

[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－ＣＰＭＥ（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}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）

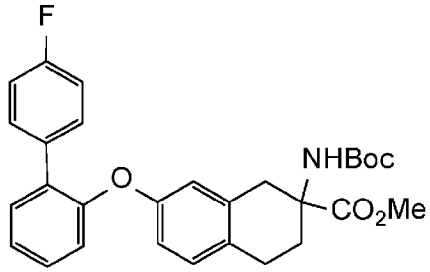
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（４’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

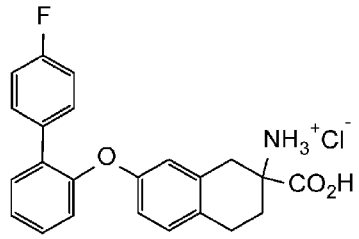
[0190] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}H-NMR (CD_3OD); 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

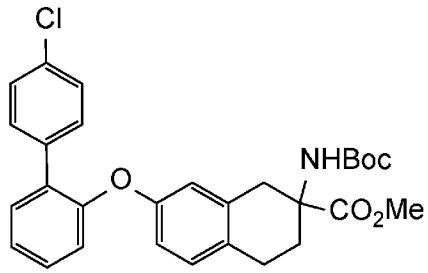
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

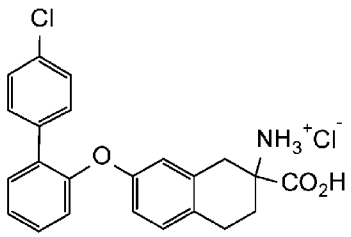
[0192] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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（化合物１－６３）の製造

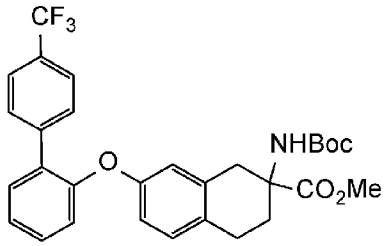
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（４’－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。

^{1}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 = 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）

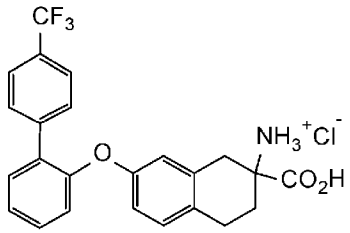
２－カルボキシ－７－（（４’－トリフルオロメチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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}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１－３０）

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）

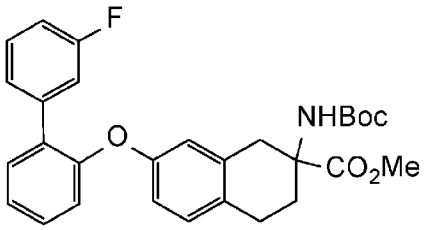
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（３’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

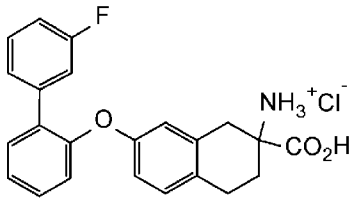
[0196] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

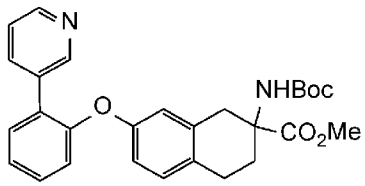
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 1.42 (s, 9H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.44 (brs, 1H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.86 (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）

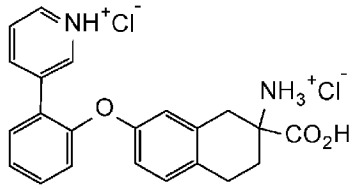
３－（２－（（７－アンモニオ－７－カルボキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）オキシ）フェニル）ピリジン－１－イウムクロリドの製造

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}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１－３２）

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１－６６）の製造

ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

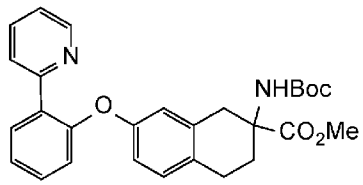
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（２－（ピリジン－２－イル）フェノキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

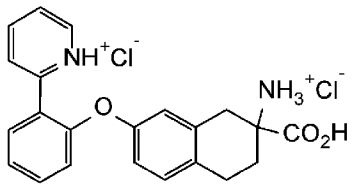
[0200] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}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-(2-((7-ammonio-7-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phenyl)pyridin-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

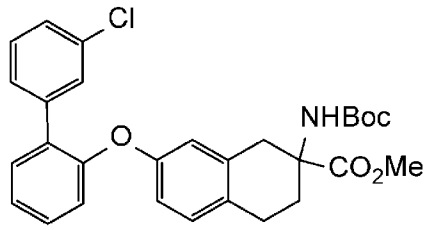
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

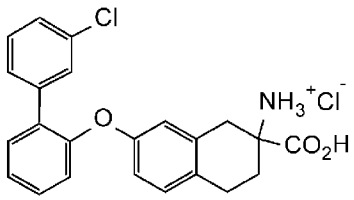
[0202] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}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）

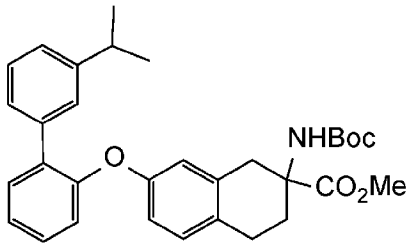
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（３’－イソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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’－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}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

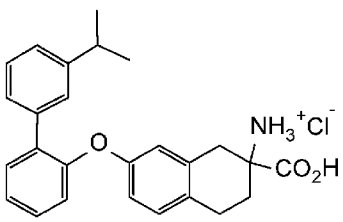
[0204] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}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）

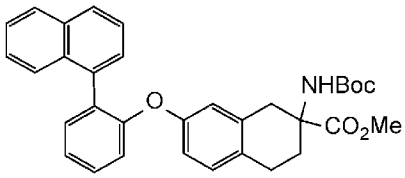
２－カルボキシ－７－（２－（ナフタレン－１－イル）フェノキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリド（化合物１－６８）の製造

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

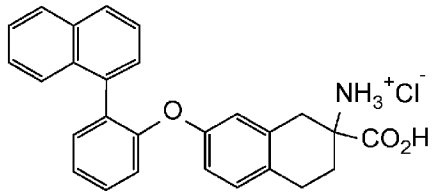
[0206] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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１－３６）

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

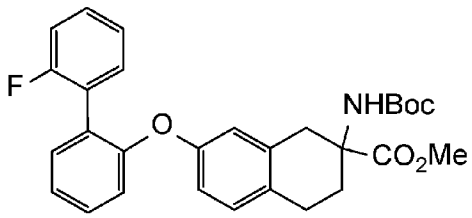
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

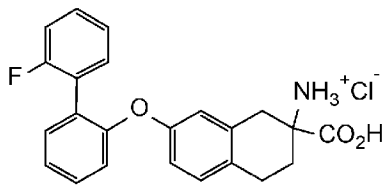
２－カルボキシ－７－（（２’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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}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－アミニウムクロリド（化合物１－５７）の製造

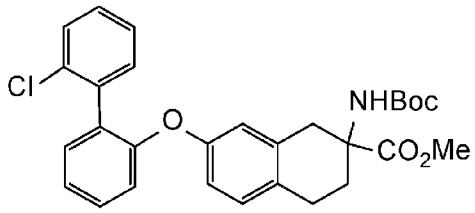
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

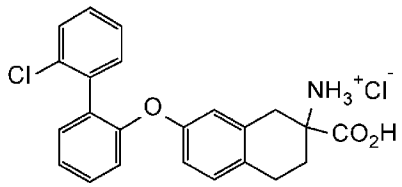
[0210] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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）

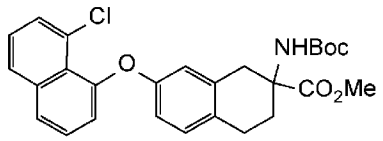
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（８－クロロナフタレン－１－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

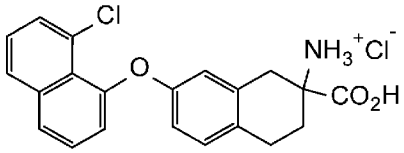
[0212] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

２－カルボキシ－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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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－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－アミニウムクロリド（化合物１－５９）の製造

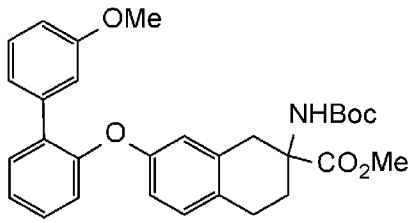
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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, 1H).

[化101]



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

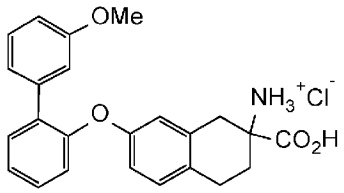
[0214] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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）

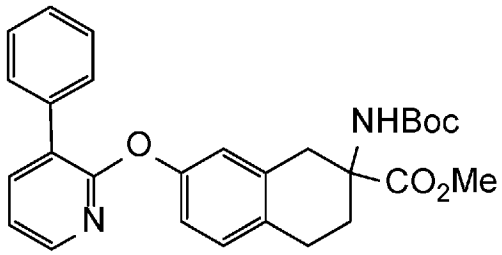
２－（（７－アンモニオ－７－カルボキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）オキシ）－３－フェニルピリジン－１－イウムクロリド（化合物１－６９）の製造

ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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

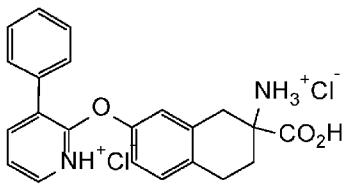
[0216] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

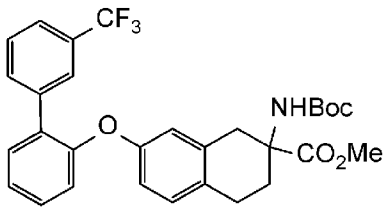
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

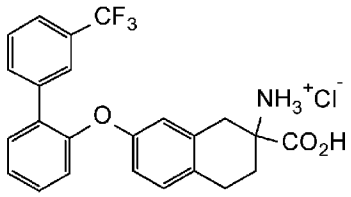
[0218] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

２－カルボキシ－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}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１－４２）

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）

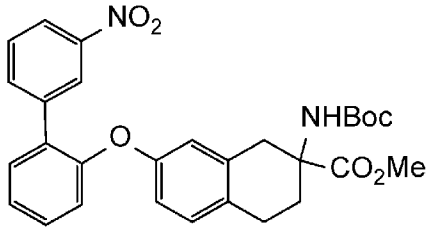
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（３’－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

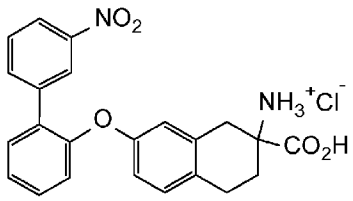
[0220] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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１－４３）

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

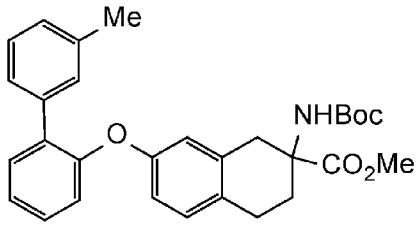
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

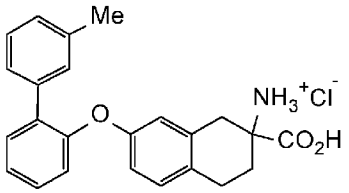
[0222] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

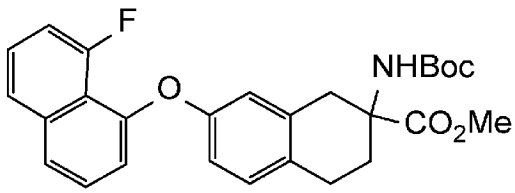
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

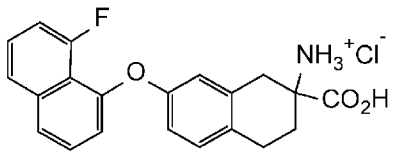
２－カルボキシ－７－（（８－フルオロナフタレン－１－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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１－４５）

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

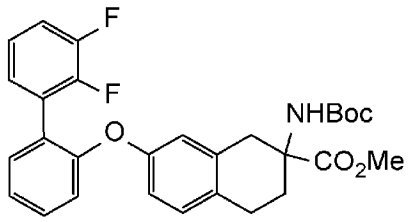
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

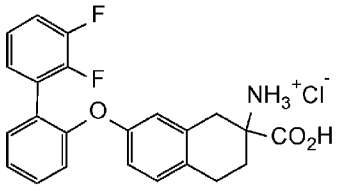
[0226] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

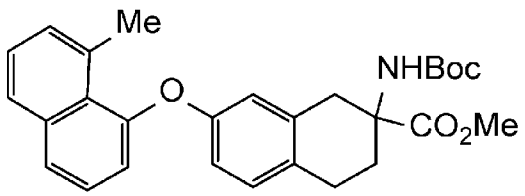
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

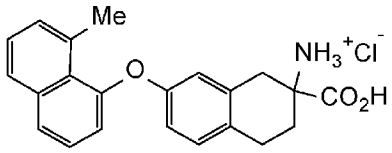
２－カルボキシ－７－（（８－メチルナフタレン－１－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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１－４７）

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

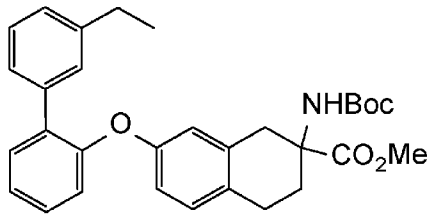
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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}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

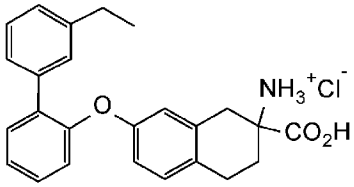
[0230] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}H-NMR (CD_3OD); 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

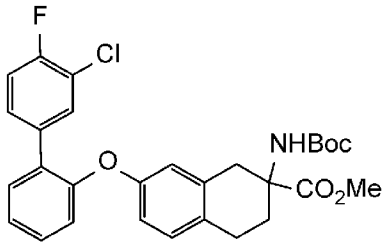
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

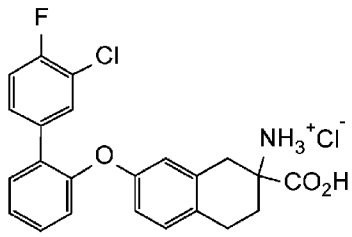
[0232] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

２－カルボキシ－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}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）

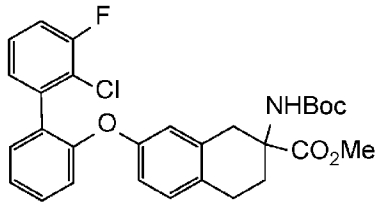
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（２’－クロロ－３’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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’－ブロモ－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

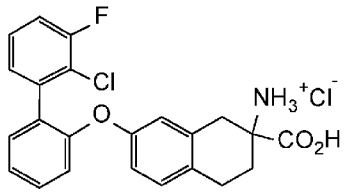
[0234] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

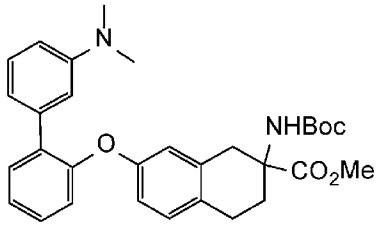
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

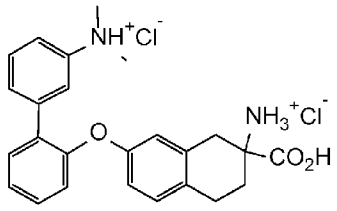
[0236] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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）

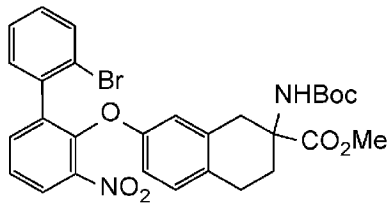
メチル　７－（（２’－ブロモ－３－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

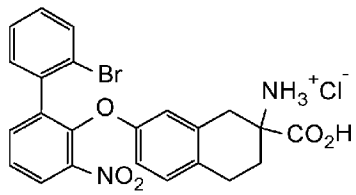
７－（（２’－ブロモ－３－ニトロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－２－カルボキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－

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。

^{1}H-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）

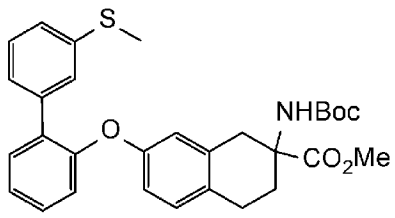
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（３’－（メチルチオ）－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

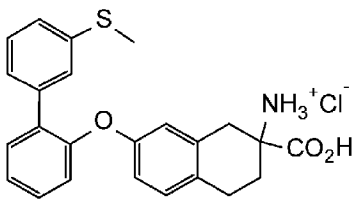
[0240] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

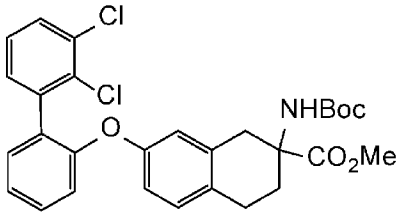
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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’－ブロモ－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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 (td, 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）

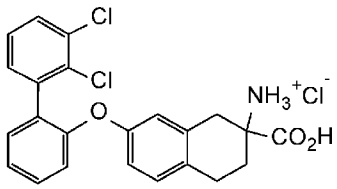
２－カルボキシ－７－（（２’，３’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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}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 (dd, 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１－５４）

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）

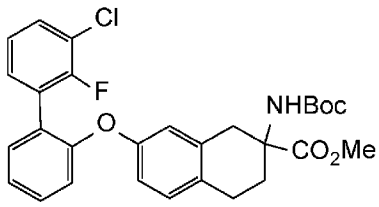
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（３’－クロロ－２’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

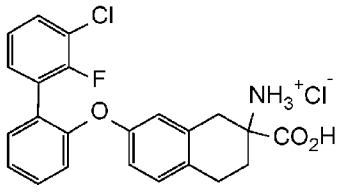
[0243] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

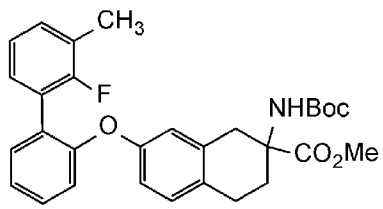
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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’－ブロモ－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

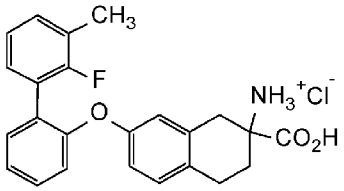
２－カルボキシ－７－（（２’－フルオロ－３’－メチル－［１，１’－ビ

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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}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

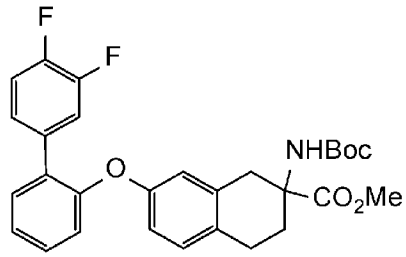
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

メチル　２－（（ｔｅｒｔ－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’，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}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

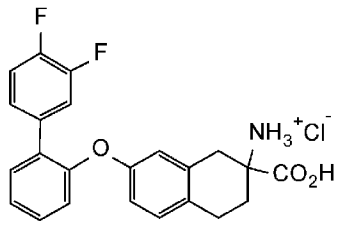
[0247] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

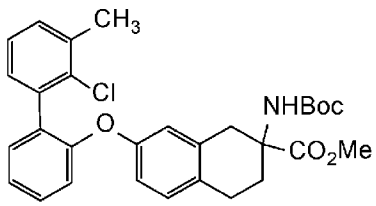
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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’－ブロモ－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

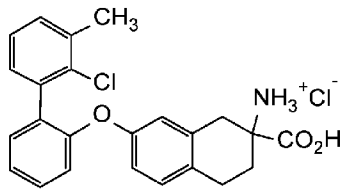
[0249] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

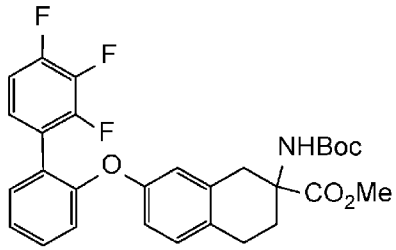
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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’－ブロモ－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

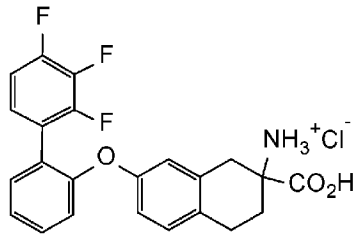
２－カルボキシ－７－（（２’，３’，　４’－トリフルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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）

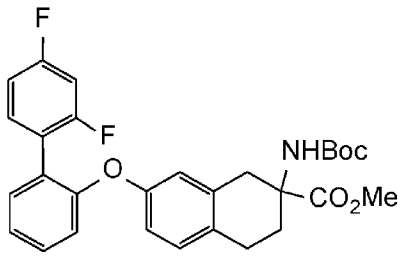
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（２’，４’－ジフルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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’－ブロモ－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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

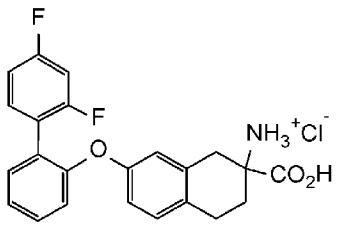
[0253] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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

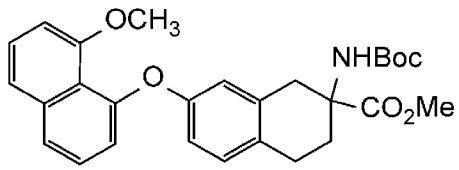
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

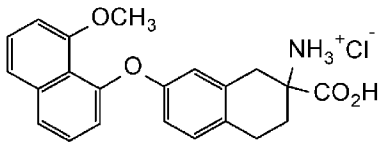
[0255] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

２－カルボキシ－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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}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）

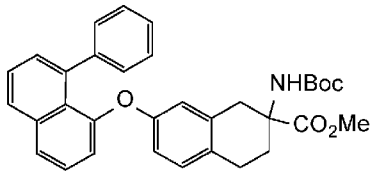
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（８－フェニルナフタレン－１－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

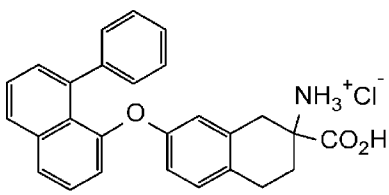
[0257] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

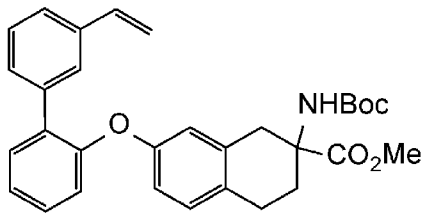
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

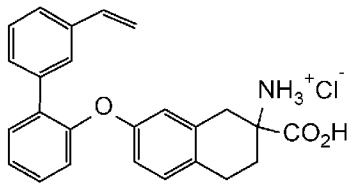
２－カルボキシ－７－（（３’－ビニル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウ

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}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）

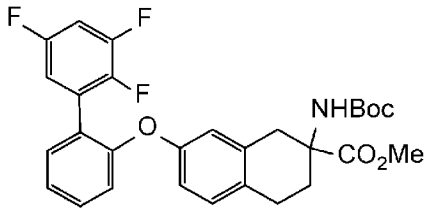
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（２’，３’，５’－トリフルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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}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

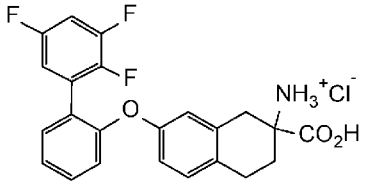
[0261] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

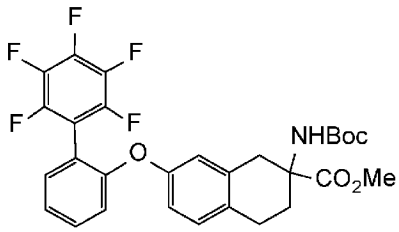
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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’－ブロモ－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℃から１２０℃にして、下記化合物を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

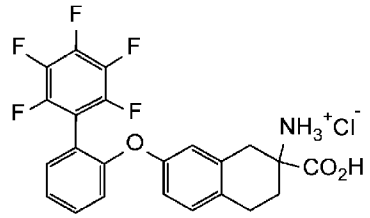
２－カルボキシ－７－（（２’，３’，４’，５’，６’－ペンタフルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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}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１－６５）

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）

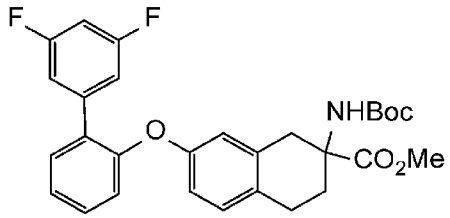
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（３’，５’－ジフルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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℃から１２０℃にして、下記化合物を得た。

^{1}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 H

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

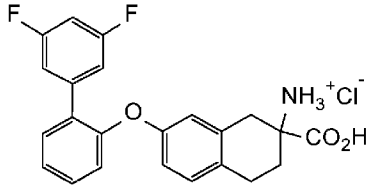
[0265] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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－２－アミニウムクロリド（化合物１－１１５）の製造

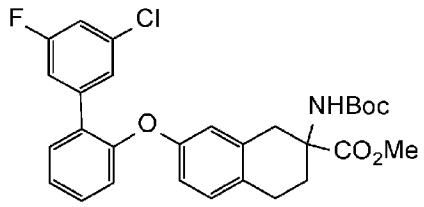
ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

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。

^{1}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 = 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）

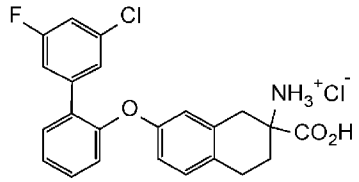
２－カルボキシ－７－（（３’－クロロ－５’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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１－６７）

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１－１１６）の製造

ステップ１（工程Ｉ－ＩＶ）

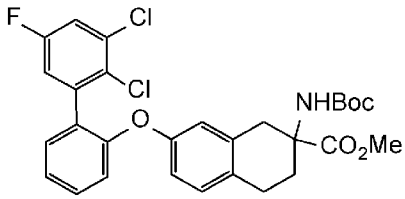
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（（２’，３’－ジクロロ－５’－フルオロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキシレートの製造

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－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}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

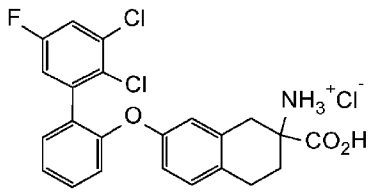
[0269] ステップ２（工程Ｖ－ＶＩ）

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}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

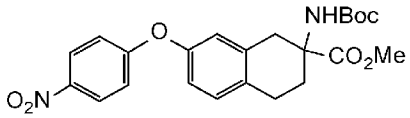
ステップ１（工程I-IV）

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分間撹拌させた後、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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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）

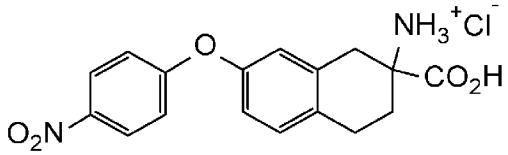
2-カルボキシ-7-(4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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１－６９）

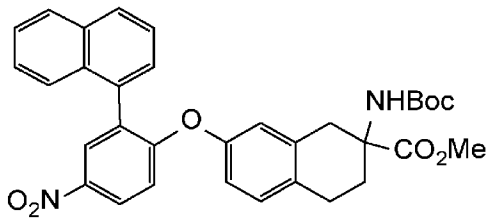
2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)-4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリド（化合物１－１１８）の製造

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１－６８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）

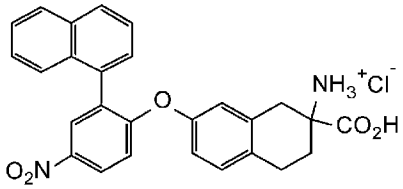
2-カルボキシ-7-(2-(ナフタレン-1-イル)-4-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミニウムクロリドの製造

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]

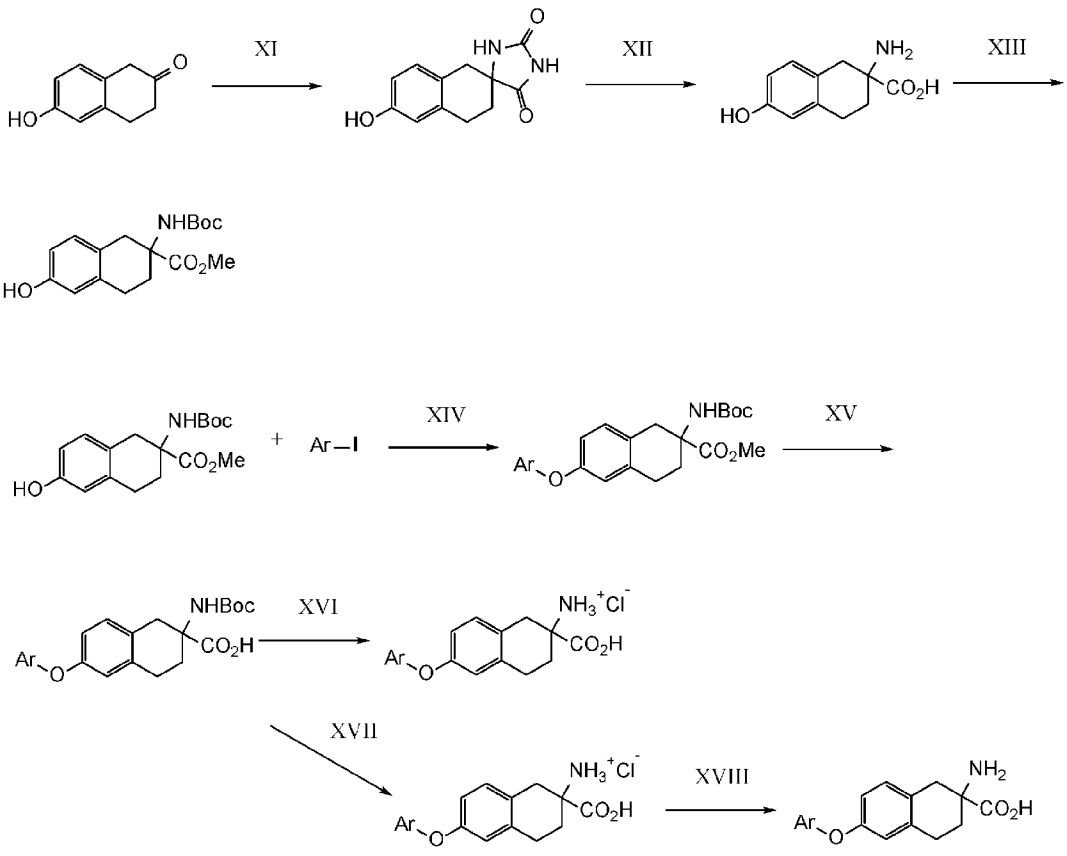


2-carboxy-7-(2-(naphthalen-1-yl)-4-nitrophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-aminium chloride

[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－ＸＩＩＩ）

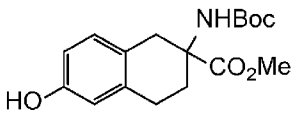
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－６－ヒドロキ

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（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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

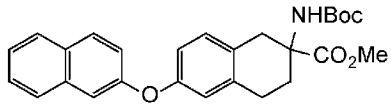
[0276] ステップ２（工程ＸＩＶ）

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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

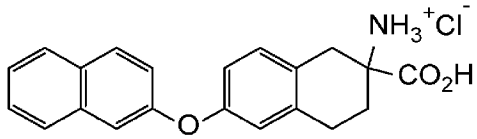
[0277] ステップ３（工程ＸＶ－ＸＶＩ）

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

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と同様にして、下記化合物を合成した。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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－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）

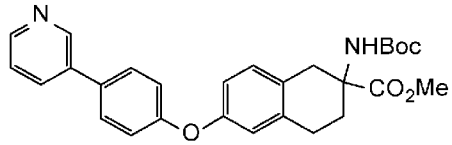
メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－６－（４－（ピリジン－３－イル）フェノキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタ

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。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); 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]



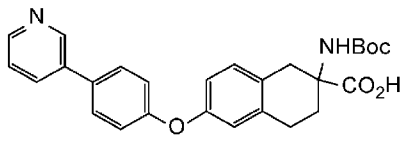
methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-(4-(pyridin-3-yl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate

[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

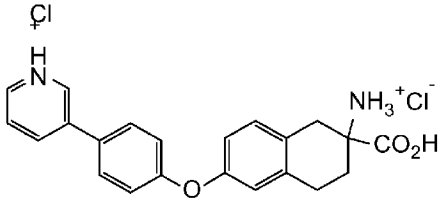
[0280] ステップ３（工程ＶＩＩ）

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。

^{1}H-NMR (CD_3OD); 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]



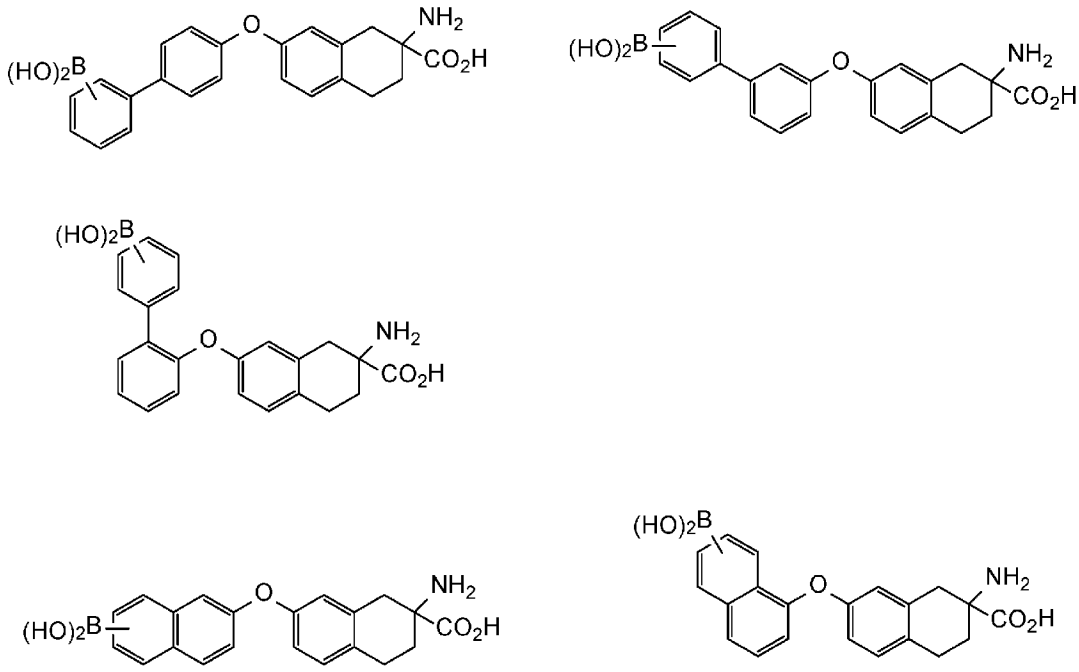
3-(4-((6-ammonio-6-carboxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phenyl)pyridin-1-ium chloride

[0281] （実施例３）

ＢＮＣＴ用テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

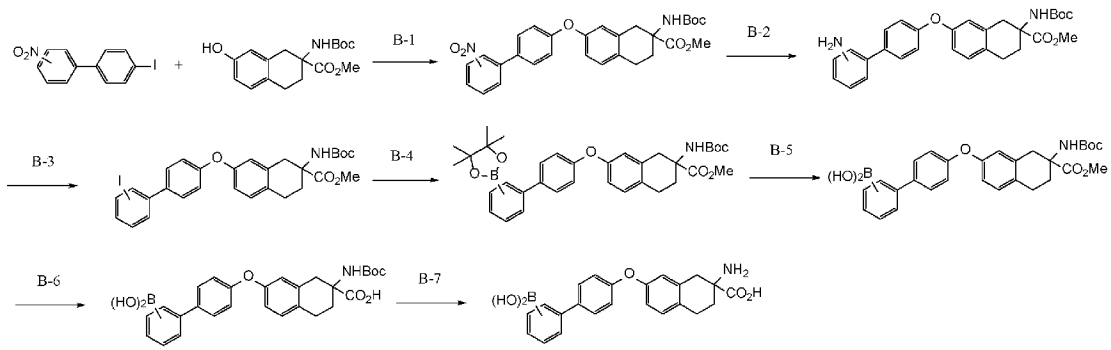
ＢＮＣＴに用いることができる化合物として、例えば、下記のような化合物を合成することができる。

[化170]



[0282] 合成のルートとしては、以下のプロトコールを採用することができる。

[化171]



[0283] ここで、Ｂ－１工程は、実施例１－１のステップ４（工程ＩＶ）と同じ方法を採用し得る。

[0284] Ｂ－２工程は、Ｐｄ－Ｃ存在下水添等の定法により還元する工程であり、Ｂ－３工程は、Ｓａｎｄｍｅｙｅｒタイプの合成法でヨウ素化する工程である。さらに、Ｂ－４工程では、塩基、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$等のＰｄ触媒存在下、ビス（ピナコラト）ジボロンと反応する工程である。このようにして得ることができる化合物は、Ｂ－５工程に示す通り、定法により、脱ピナコール

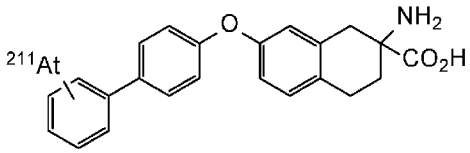
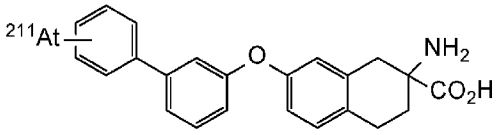
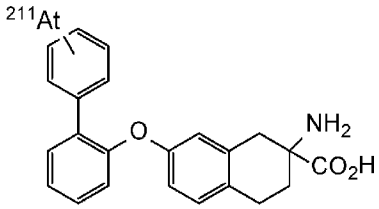
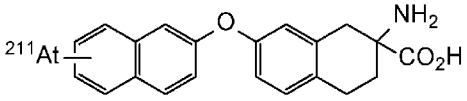
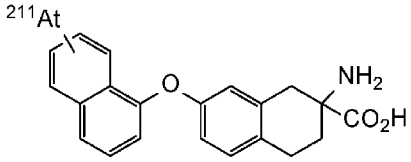
化することができる。また、Ｂ－６工程で、アルカリけん化により合成でき、Ｂ－７工程で、ＨＣｌ－ジオキサン等の酸により脱Ｂｏｃ化することができる。

[0285]（実施例４）

^{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、下記のような化合物を合成することができる。

[化172]

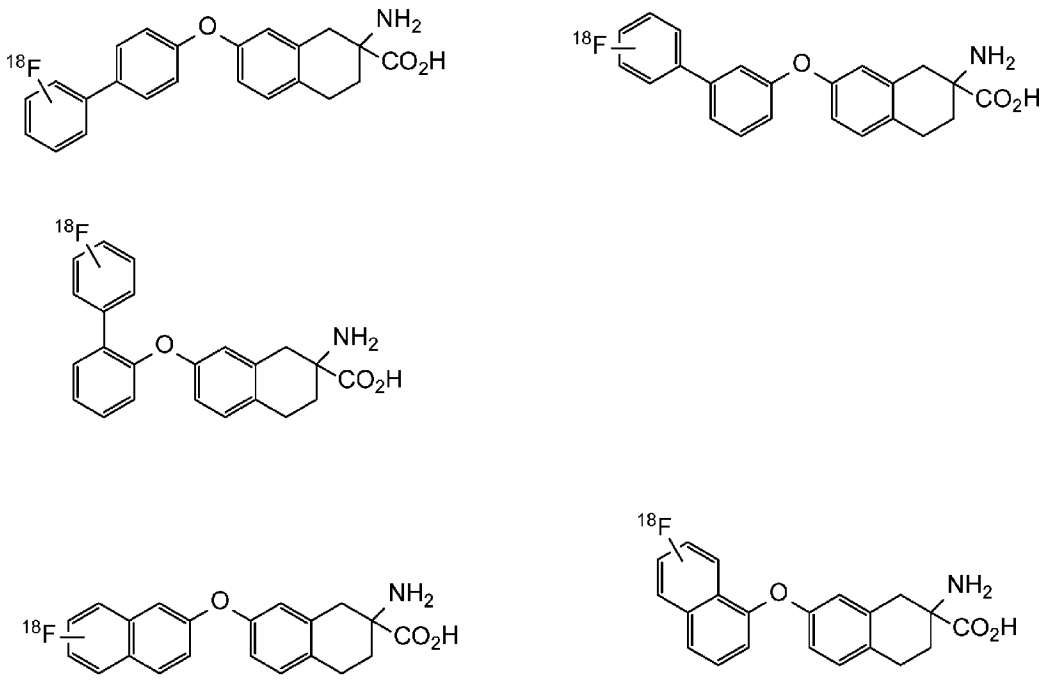






[0286]（実施例５）

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]

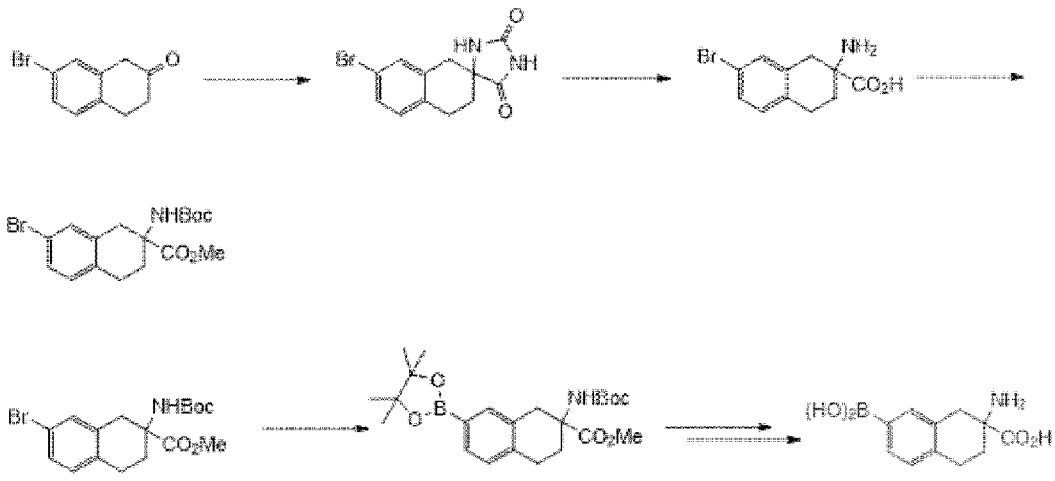


[0287]（実施例６）

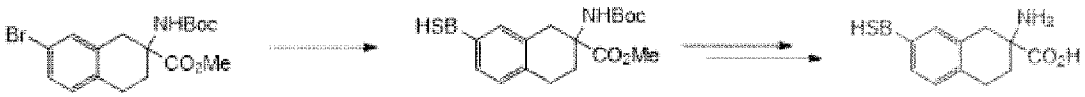
ＢＮＣＴ用テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

ＢＮＣＴ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]

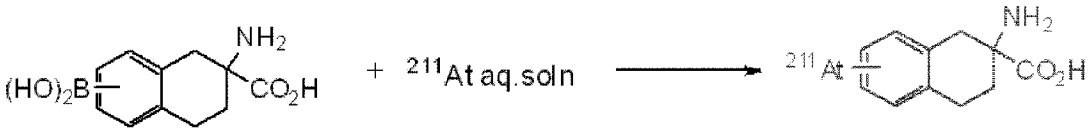


[0288] （実施例７）

^{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]

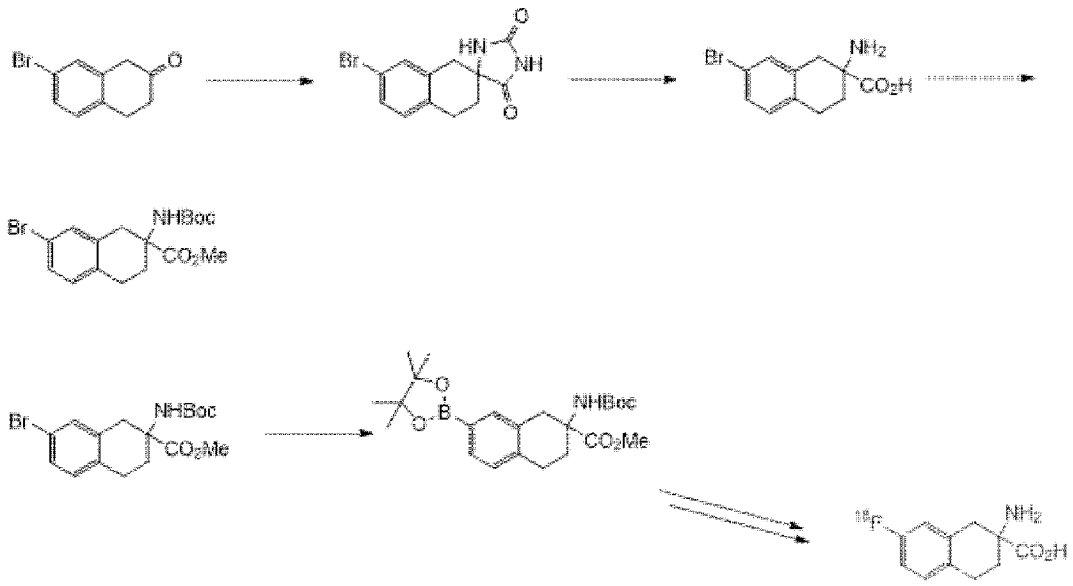


[0289] （実施例８）

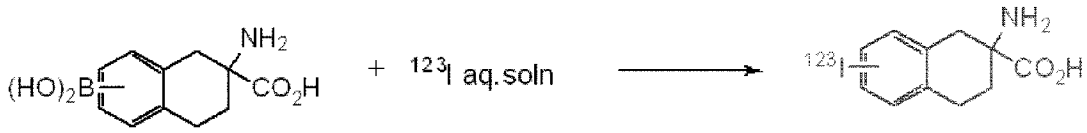
標識化テトラヒドロナフタレン誘導体の合成

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}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

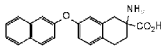
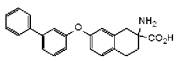
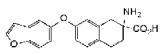
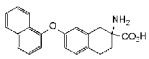
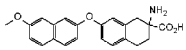
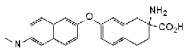
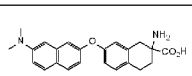
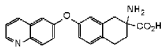
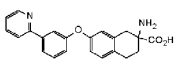
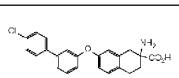
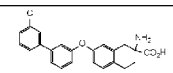
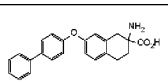
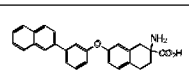
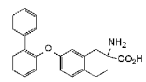
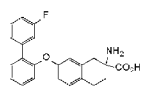
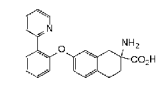
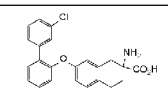
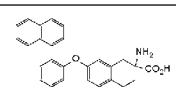
１－１．　ヒトＬＡＴ１安定発現ＨＥＫ２９３細胞株のナトリウムイオン非存在下でのＬ－ロイシンの取り込みは、ＬＡＴ１が担っていることが確認されている。ヒトＬＡＴ１安定発現ＨＥＫ２９３細胞株を２４穴プレートに１×１０^{5}Ｃｅｌｌ／Ｗｅｌｌで播き、４８時間後に化合物による［^{14}Ｃ］Ｌ－ロイシンの取り込み阻害試験を行った。培地を除去してナトリウムイオンを含まないＨａｎｋ‘ｓ　ｂａｌａｎｃｅｄ　ｓａｌｔ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｎａ$^{+}$－ｆｒｅｅ　ＨＢＳＳ）で細胞を洗った後、Ｎａ$^{+}$－ｆｒｅｅ　ＨＢＳＳ中で１０分間培養した。その後、ラセミ体である試験化合物（ともに０．１，１．０，１０，０μＭ）の存在下で、１μＭの［^{14}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１ＭＮａＯＨ５００μＬ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}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１ｍｇ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。

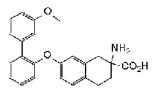
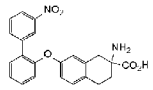
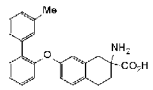
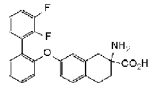
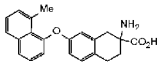
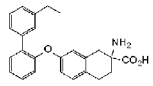
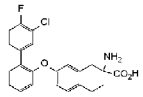
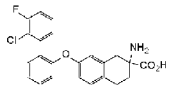
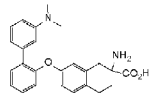
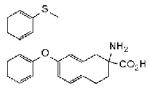
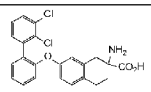
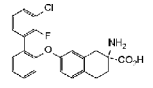
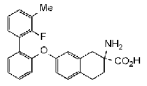
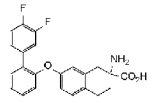
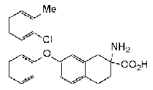
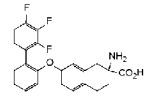
[0292] その結果、ヒトＬＡＴ１安定発現ＨＥＫ２９３細胞株において実施例の化合物は、［^{14}Ｃ］Ｌ－ロイシンの取り込みを抑制することが明らかになった。ここで、図１Ａより分かるように、実施例１－１の化合物（化合物１－５）はヒトＬＡＴ１安定発現ＨＥＫ２９３細胞株の標識ロイシンの取り込みを濃度依存的に抑制し、その抑制率は化合物（ラセミ体）０．１μＭで約７０％と強いものであり、５０％抑制濃度（ラセミ体）は０．１μＭ以下であっ

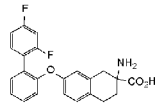
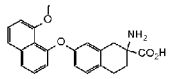
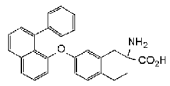
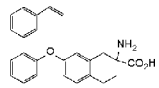
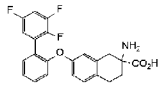
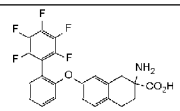
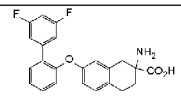
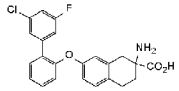
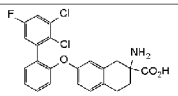
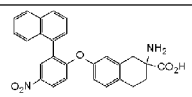
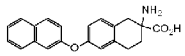
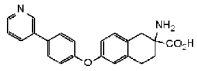
た。

[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０．１，１．０，１０，０μＭ）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　０．１～１０μＭ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ＬＡＴ２安定発現ＨＥＫ２９３細胞株を用いたアラニン取り込み阻害試験

ヒトＬＡＴ２安定発現ＨＥＫ２９３細胞株を用い、実施例１－１の化合物による［^{14}Ｃ］Ｌ－アラニンの取り込み阻害を行った。ヒトＬＡＴ１安定発現ＨＥＫ２９３細胞株での［^{14}Ｃ］Ｌ－ロイシン取り込み阻害実験と同様に、ヒトＬＡＴ２安定発現ＨＥＫ２９３細胞株を２４穴プレートに１×１０^{5}Ｃｅｌｌ／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０．１，１．０，１０，０μＭ）の存在下で、１μＭの［^{14}Ｃ］Ｌ－アラニンをＮａ$^{+}$－ｆｒｅｅ　ＨＢＳＳ中で１分間取り込ませた後、［^{14}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１ｍｇ当たりの［^{14}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１μＭ程度であり、ＬＡＴ１安定発現ＨＥＫ２９３細胞株での［^{14}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１Ｂ）。

[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ＬＡＴ１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}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２０μＭ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１μＭの［^{14}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１ｍｇ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３０μＭ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、ＣＣＫ－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０．９μｍｏｌ／Ｌ以下であるものをＡ、０．９～５μｍｏｌ／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、０．９μｍｏｌ／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ＢＮＣＴ増強効果

・培養細胞を用いたＢＮＣＴ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、１００μＭのＬ－［^{10}Ｂ］ＢＰＡを含むＲＰＭＩ培地に交換し、１５分間培養することで、Ｌ－［^{10}Ｂ］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（１０μＭ）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－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］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ＢＮＣＴ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ＢＮＣＴ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－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］ＢＰＡ投与の１時間後お

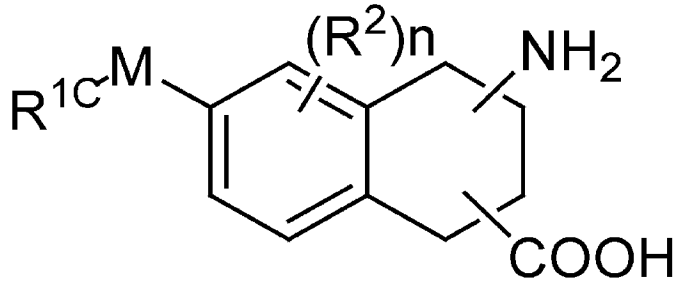
よび１．５時間後に、実施例１－４５の化合物を２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与した。第２群は、Ｌ－［^{10}Ｂ］ＢＰＡの代わりに溶媒を投与し、その１時間後および１．５時間後に、本発明で得られる実施例１－４５の化合物を２５ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与した。第３群は、Ｌ－［^{10}Ｂ］ＢＰＡ投与の１時間後および１．５時間後に、実施例１－４５の化合物の代わりに溶媒を静脈内投与した。第１群、第２群、第３群に対して、Ｌ－［^{10}Ｂ］ＢＰＡ投与あるいはその対照としての溶媒投与から２．５時間後に、麻酔下で下肢に中性子線を照射した（５ＭＷ、３０分間）。照射から１１日後に腫瘍を摘出し、その容積を比較した。

[0308] その結果を図３Ｂに示す。Ｌ－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］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－［^{10}Ｂ］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；

Ｒ^{1C}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、

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、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、

^{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^{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、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；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、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、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）、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（Ｉ）中、

ＭはＯを表し、

Ｒ^{1C}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、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）、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。

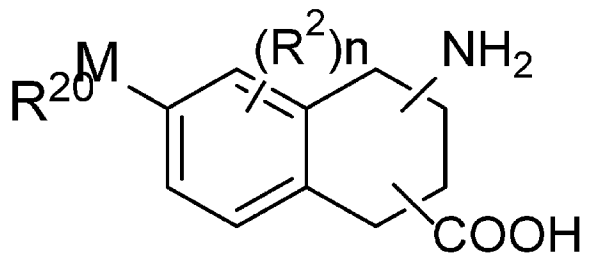
[請求項6] 請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、Ｌ型アミノ酸トランスポーターＬＡＴ１選択的阻害剤。

[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-ＢＰＡを細胞内に保持する為の組成物。

[請求項9] 下記式（ＩＩ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩:

[化180]



（ＩＩ）

ここで、式（ＩＩ）中、

Ｍは、Ｓ、Ｏ、ＮＨ、又は不存在（単結合）を表し；

Ｒ^{20}は放射性同位体を表す；

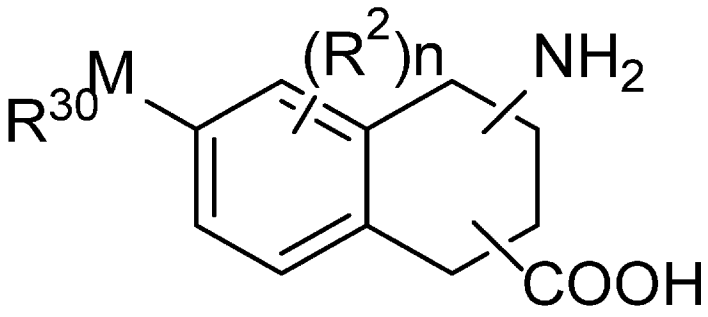
を含有するがん治療用組成物。

[請求項10] 前記Ｒ^{20}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、^{211}Ａｔであり、前記β線放出核種が、^{131}Ｉ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（ＩＩＩ）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

[化181]



（ＩＩＩ）

ここで、式（ＩＩＩ）中、

Ｍは、Ｓ、Ｏ、ＮＨ、又は不存在（単結合）を表し；

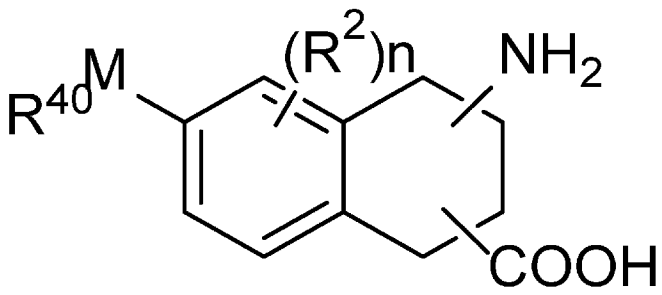
Ｒ^{30}は、ホウ素を含む置換基を表す

を含有するＢＮＣＴ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ＢＮＣＴ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。

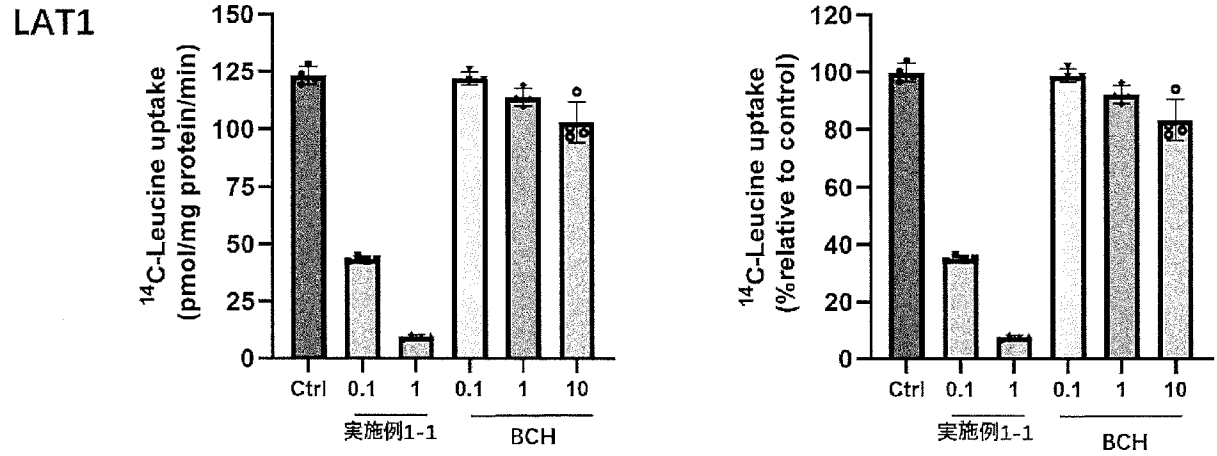
[請求項15] 前記R^{40}は、^{18}Ｆ又は^{123}Ｉである、請求項１４に記載のがん診断薬。

[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。

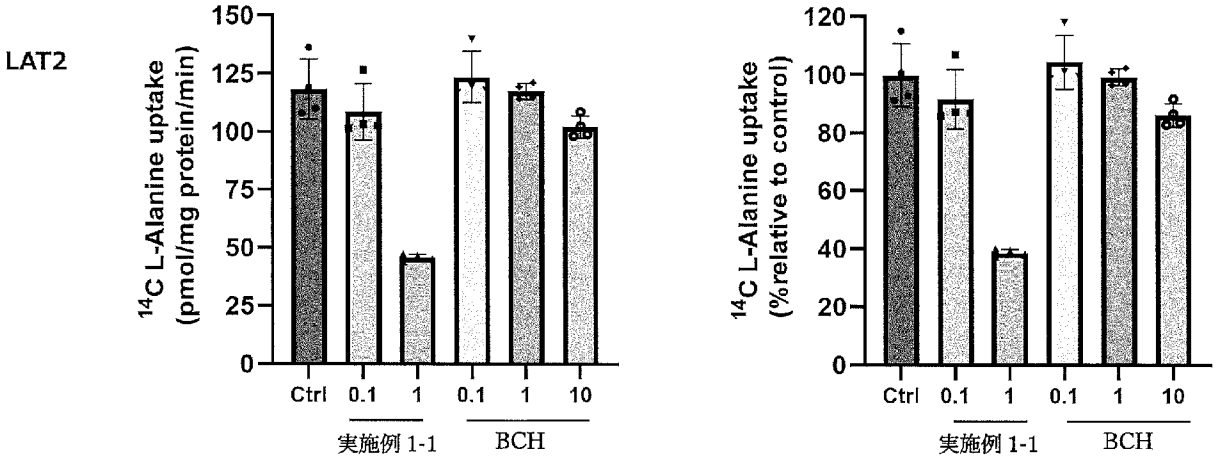
[請求項17] 請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、ＬＡＴ１の持続的抑制剤。

[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、ＢＮＣＴ効果増強用組成物。

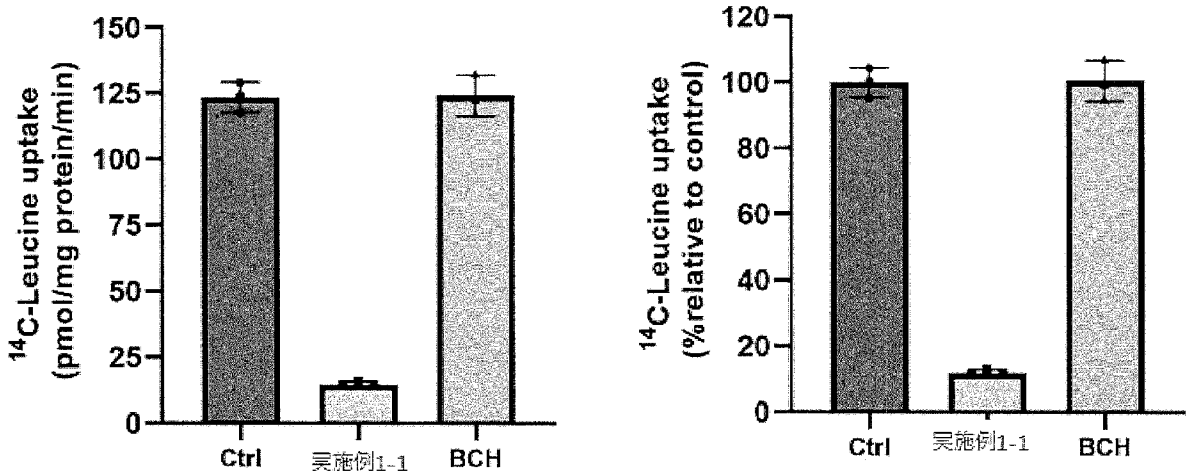
[図1A]


LAT1
^{14}C-Leucine uptake (pmol/mg protein/min)
150
125
100
75
50
25
0
Ctrl
0.1
1
0.1
1
10
実施例1-1
BCH
^{14}C-Leucine uptake (%relative to control)
120
100
80
60
40
20
0
Ctrl
0.1
1
0.1
1
10
実施例1-1
BCH

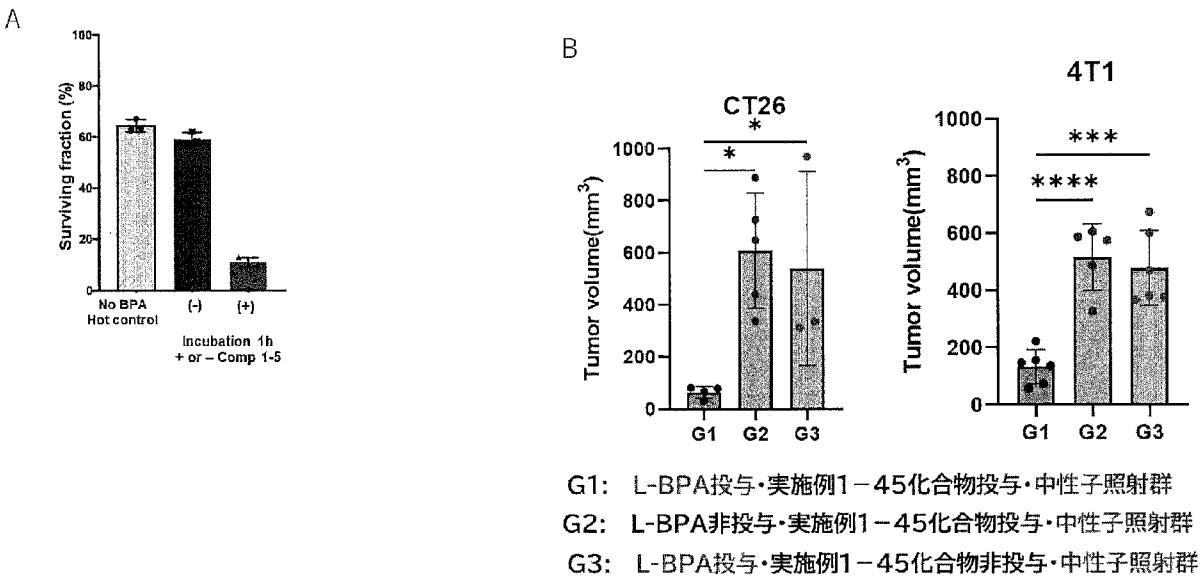
[図1B]


LAT2
^{14}C L-Alanine uptake (pmol/mg protein/min)
150
125
100
75
50
25
0
Ctrl
0.1
1
0.1
1
10
実施例 1-1
BCH
^{14}C L-Alanine uptake (%relative to control)
120
100
80
60
40
20
0
Ctrl
0.1
1
0.1
1
10
実施例 1-1
BCH

[図2]


^{14}C-Leucine uptake (pmol/mg protein/min)
150
125
100
75
50
25
0
Ctrl
実施例1-1
BCH
^{14}C-Leucine uptake (%relative to control)
120
100
80
60
40
20
0
Ctrl
実施例1-1
BCH

[図3]



G1: L-BPA投与・実施例1－45化合物投与・中性子照射群

G2: L-BPA非投与・実施例1－45化合物投与・中性子照射群

G3: L-BPA投与・実施例1－45化合物非投与・中性子照射群

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/013197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 229/50(2006.01)i; ***A61K 31/136***(2006.01)i; ***A61K 31/343***(2006.01)i; ***A61K 31/4418***(2006.01)i; ***A61K 31/47***(2006.01)i; ***A61K 51/00***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***C07D 213/24***(2006.01)i; ***C07D 215/20***(2006.01)i; ***C07D 307/83***(2006.01)i; *A61K 101/02*(2006.01)n

FI: C07C229/50 CSP; A61K51/00 100; A61K51/00 200; A61P35/00; A61K31/136; C07D215/20; C07D213/24; A61K31/343; A61K31/4418; A61K31/47; C07D307/83; A61K101:02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C229/50; A61K31/136; A61K31/343; A61K31/4418; A61K31/47; A61K51/00; A61P35/00; C07D213/24; C07D215/20; C07D307/83; A61K101/02

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101768086 A (BEIJING FUKA BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 07 July 2010 (2010-07-07) examples 14, 18, 24	1, 3, 5
A		2, 4, 6-18
X	PL 215215 B1 (UNIWERSYTET MIKOLAJA KOPERNIKA) 29 November 2013 (2013-11-29) page 3, second paragraph, chemical formula 1	1, 12-13, 18
A		2-11, 14-17
A	WO 2012/018015 A1 (STELLA PHARMA CORP.) 09 February 2012 (2012-02-09) entire text, all drawings	1-18
A	WO 2019/027059 A1 (OSAKA UNIV.) 07 February 2019 (2019-02-07) entire text, all drawings	1-18

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 May 2023	**13 June 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIM, C. S. et al. BCH, an Inhibitor of System L Amino Acid Transporters, Induces Apoptosis in Cancer Cells. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2008, vol. 31, no. 6, 1096-1100 entire text, all drawings	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/013197

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 101768086 A	07 July 2010	WO 2010/078711 A1	
PL 215215 B1	29 November 2013	(Family: none)	
WO 2012/018015 A1	09 February 2012	US 8907128 B2 entire text, all drawings EP 2602261 A1	
WO 2019/027059 A1	07 February 2019	US 2020/0369578 A1 entire text, all drawings EP 3663307 A1 AU 2018312327 A1	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/013197

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07C 229/50(2006.01)i; A61K 31/136(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 51/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 213/24(2006.01)i; C07D 215/20(2006.01)i; C07D 307/83(2006.01)i; A61K 101/02(2006.01)n
FI: C07C229/50 CSP; A61K51/00 100; A61K51/00 200; A61P35/00; A61K31/136; C07D215/20; C07D213/24; A61K31/343; A61K31/4418; A61K31/47; C07D307/83; A61K101:02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07C229/50; A61K31/136; A61K31/343; A61K31/4418; A61K31/47; A61K51/00; A61P35/00; C07D213/24; C07D215/20; C07D307/83; A61K101/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	CN 101768086 A (BEIJING FUKA BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 07.07.2010 (2010-07-07) 実施例１４、１８、２４	1,3,5
A		2,4,6-18
X	PL 215215 B1 (UNIWERSYTET MIKOLAJA KOPERNIKA) 29.11.2013 (2013-11-29) ３頁２段落目、化学式１	1,12-13,18
A		2-11,14-17
A	WO 2012/018015 A1 (ステラファーマ株式会社) 09.02.2012 (2012-02-09) 全文、全図	1-18
A	WO 2019/027059 A1 (国立大学法人大阪大学) 07.02.2019 (2019-02-07) 全文,全図	1-18

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08.05.2023	13.06.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
奥谷　暢子 4H 6118

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	KIM,C.S. et al, BCH, an inhibitor of system L amino acid transporters, induces apoptosis in cancer cells, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2008, Vol.31, No.6, 1096-1100 全文,全図	1-18

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/013197

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 101768086 A	07.07.2010	WO 2010/078711 A1	
PL 215215 B1	29.11.2013	（ファミリーなし）	
WO 2012/018015 A1	09.02.2012	US 8907128 B2 全文、全図 EP 2602261 A1	
WO 2019/027059 A1	07.02.2019	US 2020/0369578 A1 全文,全図 EP 3663307 A1 AU 2018312327 A1	