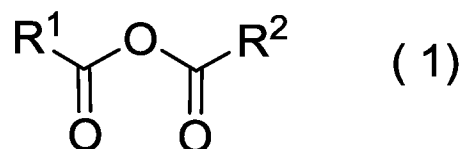


## 請求の範囲

[請求項1] (補正後) 下記式 (1)

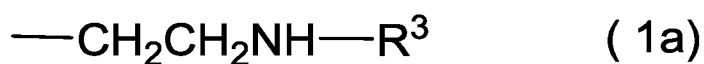
[化1]



[式中、

R<sup>1</sup>は、下記式 (1a)

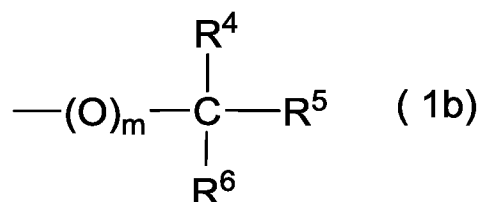
[化2]

(式中、R<sup>3</sup>は、アミノ基の保護基である。)

で示される基である保護アミノ基であり、

R<sup>2</sup>は、下記式 (1b)

[化3]

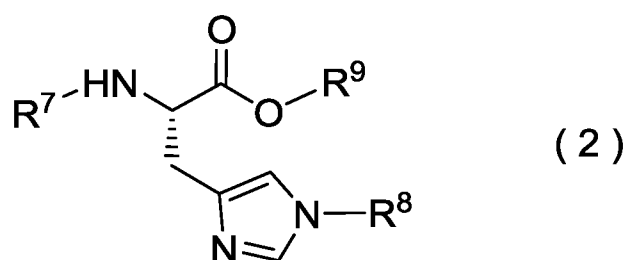


(式中、mは0又は1の整数であり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ、水素原子、又は炭素数1～6のアルキル基であり、ただし、mが0である場合、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>の少なくとも2つの基が炭素数1～6のアルキル基である。)

で示される分岐基である。} で示される酸無水物と、

下記式 (2)

[化4]



{式中、

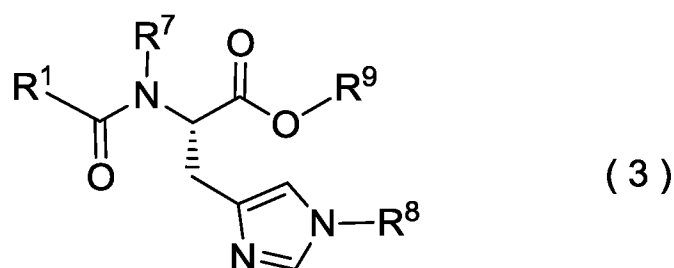
$R^7$ 、および $R^8$ は、水素原子、又はアミノ基の保護基であり、

$R^9$ は、水素原子、又はカルボキシル基の保護基である。}

で示されるL-ヒスチジン誘導体とを反応させることにより、

下記式(3)

[化5]



{式中、

$R^1$ は、前記式(1)のものと同義であり、

$R^7$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は、前記式(2)におけるものと同義である。

}で示される保護L-カルノシン誘導体を製造する工程(a1)を含む、

を、

保護L-カルノシン誘導体を製造する方法。

[請求項2]

前記 $R^9$ が、置換基を有していてもよい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、トリフルオロアセチル基、t-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、又はホルミル基であり、

前記 $R^7$ 、および前記 $R^8$ が、水素原子、又はトリアルキルシリル基であり、

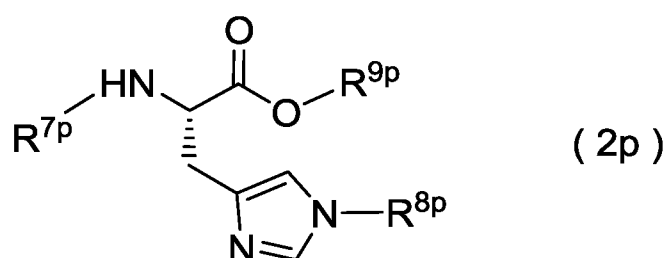
前記R<sup>9</sup>が、水素原子、又はトリアルキルシリル基である、  
請求項1に記載の保護L-カルノシン誘導体を製造する方法。

[請求項3]

前記工程(a1)が、有機溶媒中、前記酸無水物と前記L-ヒスチジン誘導体とを反応させて前記保護L-カルノシン誘導体を製造する工程であり、

前記L-ヒスチジン誘導体が、下記式(2p)

[化6]



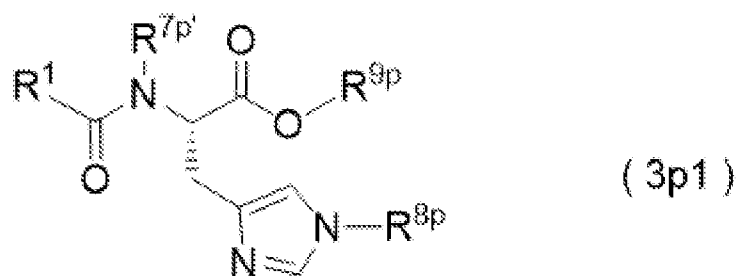
(式中、

R<sup>7p</sup>、およびR<sup>8p</sup>は、アミノ基の保護基であり、

R<sup>9p</sup>は、カルボキシル基の保護基である。)で示されるL-ヒスチジン誘導体(I)であり、

前記保護L-カルノシン誘導体が、下記式(3p1)

[化7]



(式中、

R<sup>1</sup>は、前記式(1)におけるものと同義であり、

R<sup>7p'</sup>は、水素原子、又はアミノ基の保護基であり、

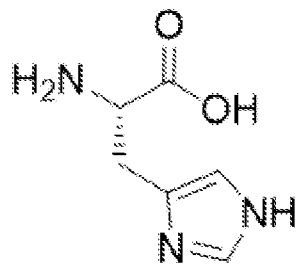
R<sup>8p</sup>、およびR<sup>9p</sup>は、前記式(2p)におけるものと同義である。)で示される保護L-カルノシン誘導体(I)である

請求項 1 または 2 に記載の保護 L-カルノシン誘導体を製造する方法  
。

[請求項4] 前記工程 (a 1) が、塩基、および水の存在下、前記酸無水物と前記 L-ヒスチジンとを反応させて前記保護 L-カルノシン誘導体を製造する工程であり、

前記 L-ヒスチジン誘導体が、下記式

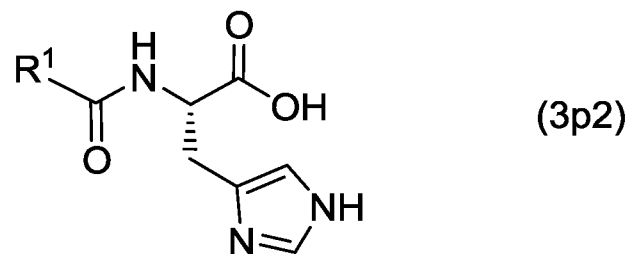
[化 8]



で示される L-ヒスチジンであり、

前記式保護 L-カルノシン誘導体が、下記式 (3 p 2)

[化 9]



(式中、R<sup>1</sup> は、前記式 (1) におけるものと同義である。)

で示される保護 L-カルノシン誘導体 (I I) である

請求項 1 または 2 に記載の保護 L-カルノシン誘導体を製造する方法  
。

[請求項5] 前記酸無水物 1 モルに対し、前記 L-ヒスチジン誘導体を 0. 2 5 ~ 0. 9 9 モル用いる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の保護 L-カルノシン誘導体を製造する方法。

[請求項6] 前記工程 (a 1) が、前記保護 L-カルノシン誘導体をその酸性水

溶液として製造する工程であり、

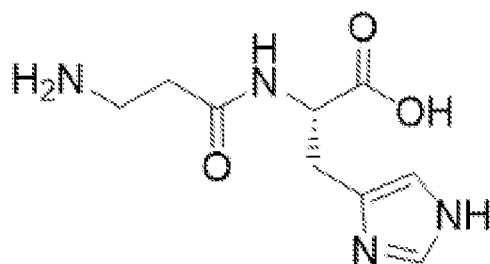
前記工程（a 1）の後に、前記酸性水溶液と有機溶媒とを接触させる工程（a 2）をさらに含む

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の保護 L-カルノシン誘導体を製造する方法。

[請求項7] 請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法により保護 L-カルノシン誘導体を製造する工程（A）、および

前記保護 L-カルノシン誘導体の脱保護反応を行うことにより、下記式

[化 10]



で示される L-カルノシンを製造する工程（b 1）

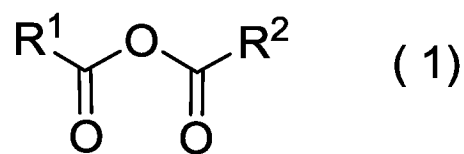
を含む L-カルノシンを製造する方法。

[請求項8] 前記工程（A）が、前記保護 L-カルノシン誘導体をその溶液として製造する工程であり、前記工程（b 1）が、該溶液中で前記保護 L-カルノシン誘導体の脱保護反応を行う工程である、請求項 7 に記載の L-カルノシンを製造する方法。

[請求項9] 前記工程（b 1）の後に、アルコールと水の混合溶媒にて前記 L-カルノシンの再結晶化を行う工程（b 2）をさらに含む、請求項 7 または 8 に記載の L-カルノシンを製造する方法。

[請求項10] （補正後）下記式（1）

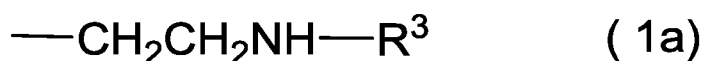
[化 11]



{式中、

R<sup>1</sup> は、下記式 (1 a)

[化12]



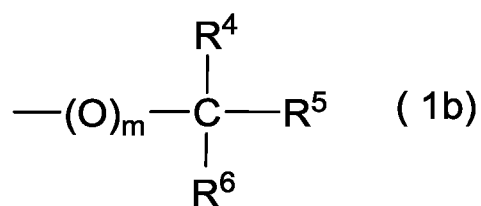
(式中、

R<sup>3</sup> は、アミノ基の保護基である。)

で示される基である保護アミノ基であり、

R<sup>2</sup> は、下記式 (1 b)

[化13]



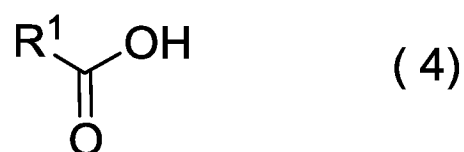
(式中、mは0又は1の整数であり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ、水素原子、又は炭素数1～6のアルキル基であり、ただし、mが0である場合、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>の少なくとも2つの基が炭素数1～6のアルキル基である。)

で示される分岐基である。} で示される酸無水物。

[請求項11]

(補正後) 下記式 (4)

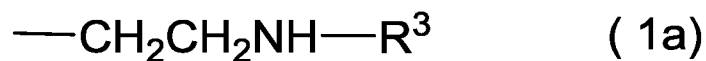
[化14]



{式中、

R<sup>1</sup> は、下記式 (1 a)

[化15]



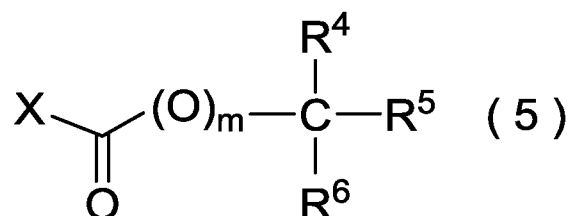
(式中、

R<sup>3</sup> は、アミノ基の保護基である。)

で示される基である保護アミノ基である] で示されるN-保護-β-アラニン誘導体と、

下記式 (5)

[化16]



(式中、

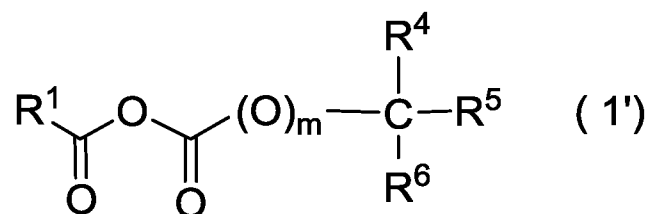
Xは、ハロゲン原子であり、mは0又は1の整数であり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ、水素原子、又は炭素数1～6のアルキル基であり、ただし、mが0である場合、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>の少なくとも2つの基が炭素数1～6のアルキル基である。) で示されるハロゲン化物と

を、有機塩基の存在下で反応させる、

下記式 (1')

[化17]



(式中

$R^1$  は、前記式 (4) におけるものと同義であり、  
 $m$  は 0 又は 1 の整数であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および  $R^6$  は、前記式 (5)  
 ) におけるものと同義である。)

で示される酸無水物 (I) を製造する方法。

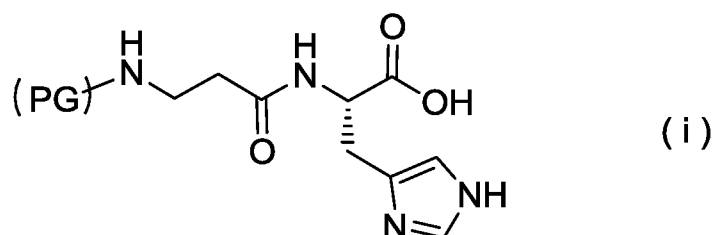
[請求項12] (削除)

[請求項13] 請求項 7 または 8 に記載の方法で L-カルノシンを製造する工程 (B)、および

前記 L-カルノシンから結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する工程 (c) を含み、

前記保護 L-カルノシン誘導体が下記式 (i)

[化 18]



(式中、PG は、アミノ基の保護基である。)

で示され、

前記工程 (b1) が、前記保護 L-カルノシン誘導体の脱保護反応を該保護 L-カルノシン誘導体が溶解する溶媒中で行い、前記 L-カルノシンを前記 L-カルノシンおよび前記溶媒を含む混合液として製造する工程であり、

前記工程 (c) が、前記混合液中の L-カルノシンを、結晶として単離することなく亜鉛塩化することにより結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する工程である、

結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する方法。

[請求項14] 前記工程 (c) が、前記混合液と、少なくとも水酸化アルカリとを混合し、次いで、得られた混合溶液と酢酸亜鉛とを混合することにより、該 L-カルノシンを亜鉛塩化して結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体



を製造する工程である、請求項 13 に記載の結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する方法。

[請求項15] 前記式 (i) におけるアミノ基の保護基である PG が、置換基を有してもよいベンジルオキシカルボニル基、又は t-ブトキシカルボニル基であり、

前記脱保護反応を、パラジウム系触媒、および水素源の存在下で実施するか、又は酸により実施する請求項 13 又は 14 に記載の結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する方法。

[請求項16] 前記混合液が、前記 L-カルノシン 1 質量部当たり、前記溶媒を 1 ~ 100 質量部含む請求項 14 又は 15 に記載の結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する方法。

[請求項17] 前記工程 (b1) が、前記脱保護反応を酸により実施する工程であり、

前記工程 (c) が、前記混合液と、少なくとも水酸化アルカリとを混合して pH が 7.0 ~ 9.0 である前処理溶液を調製し、該前処理溶液に含まれる溶媒を炭素数 1 ~ 3 のアルコールに置換した後、さらに、少なくとも水酸化アルカリを混合して混合溶液とし、次いで、得られた混合溶液と酢酸亜鉛とを混合することにより、該 L-カルノシンを亜鉛塩化して結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する工程である、請求項 13 に記載の結晶性 L-カルノシン亜鉛錯体を製造する方法。