

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5423905号
(P5423905)

(45) 発行日 平成26年2月19日(2014.2.19)

(24) 登録日 平成25年12月6日(2013.12.6)

(51) Int.Cl.		F I	
C07C 229/36	(2006.01)	C07C 229/36	CSP
A61K 31/24	(2006.01)	A61K 31/24	
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/16	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111

請求項の数 33 (全 97 頁)

(21) 出願番号	特願2012-546945 (P2012-546945)	(73) 特許権者	000185983
(86) (22) 出願日	平成23年12月1日(2011.12.1)		小野薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2011/077834		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(87) 国際公開番号	W02012/074069	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成24年6月7日(2012.6.7)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成25年7月23日(2013.7.23)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	特願2010-269046 (P2010-269046)		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成22年12月2日(2010.12.2)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 福本 積
早期審査対象出願		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物及びその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸、その塩又はその溶媒和物。

【請求項2】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩、又は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶である請求項2記載の化合物。

【請求項4】

融点が、177.0 乃至 181.9 である請求項3記載の化合物。

【請求項5】

粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも4.03、7.21、9.98、10.72、17.93、及び19.20度² にピークを有する請求項3記載の化合物。

【請求項6】

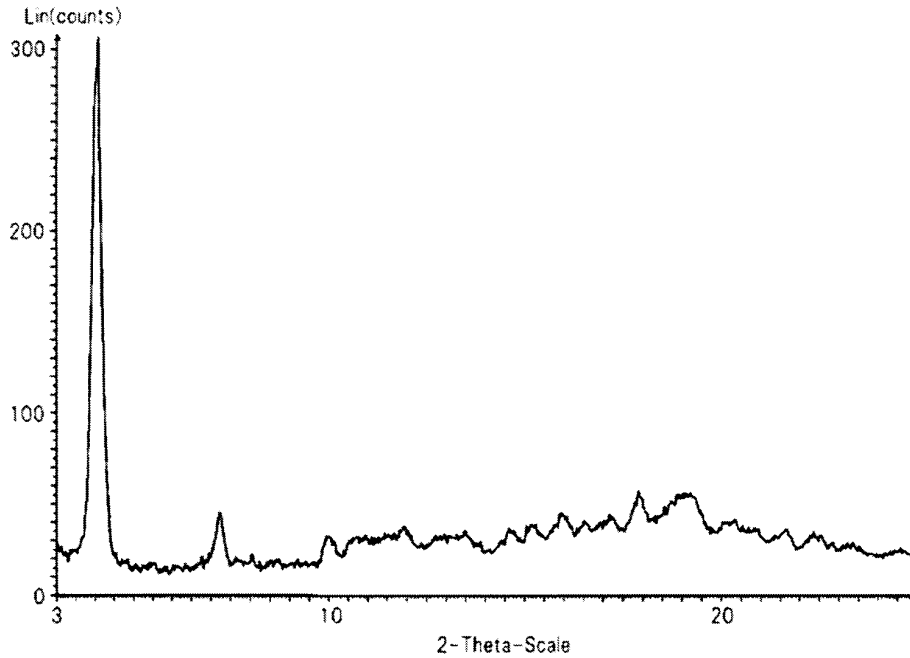
10

20

粉末X線回折スペクトルにおいて、4.03、7.21、9.98、10.72、11.93、12.90、13.48、14.65、15.23、15.99、16.56、17.23、17.93、19.20、20.88、21.66、22.36、22.50、及び24.58度 2θ にピークを有する請求項5記載の化合物。

【請求項7】

以下に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする請求項6記載の化合物。



10

20

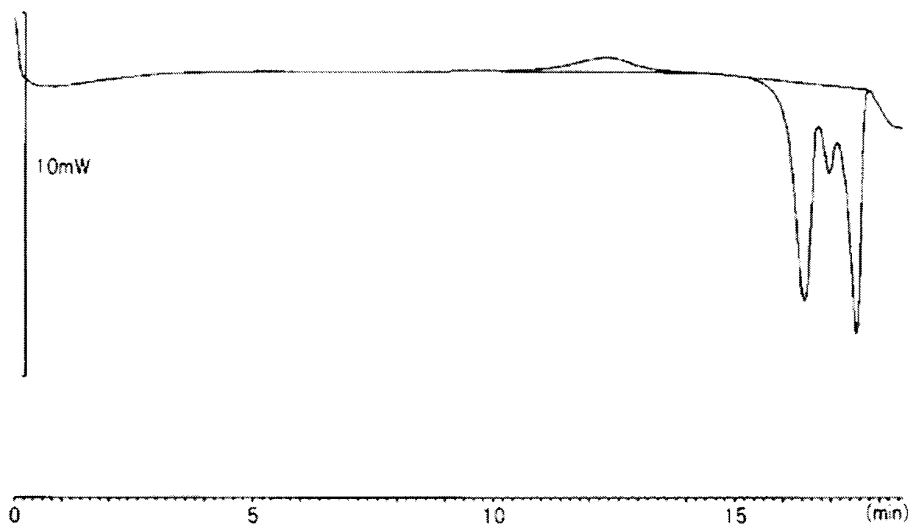
【請求項8】

示差走査熱量測定において、148.7の発熱ピーク、ならびに184.7、194.7、及び200.3の吸熱ピークを有する請求項3記載の化合物。

30

【請求項9】

以下に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする請求項8記載の化合物。



40

【請求項10】

50

融点が、174.7 乃至 179.0 である請求項3記載の化合物。

【請求項11】

粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも4.62度² にピークを有する請求項3記載の化合物。

【請求項12】

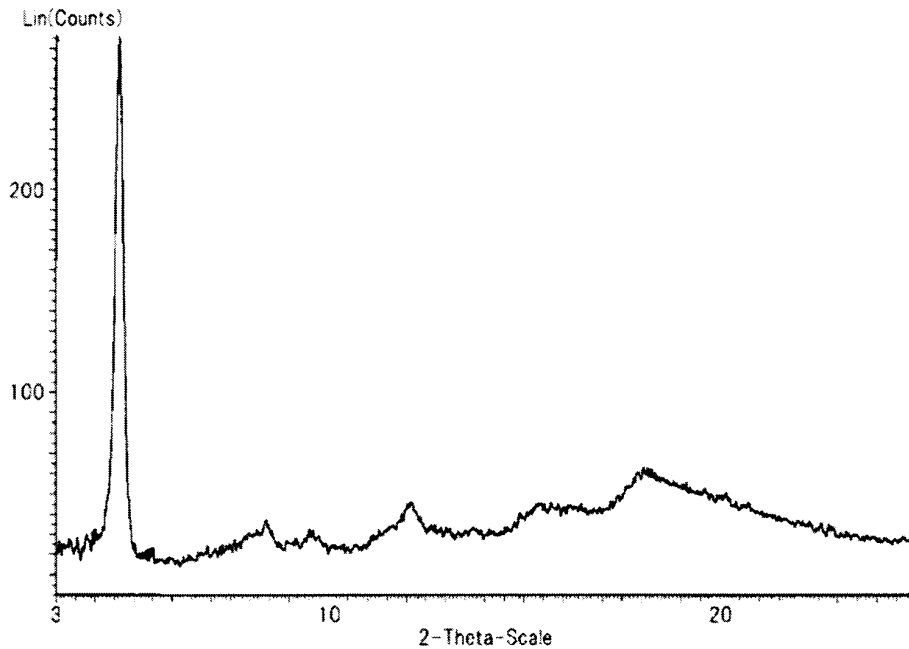
粉末X線回折スペクトルにおいて、4.62、8.40、9.54、12.08、15.38、及び18.16度² にピークを有する請求項11記載の化合物。

【請求項13】

以下に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする請求項12記載の化合物

。

10



20

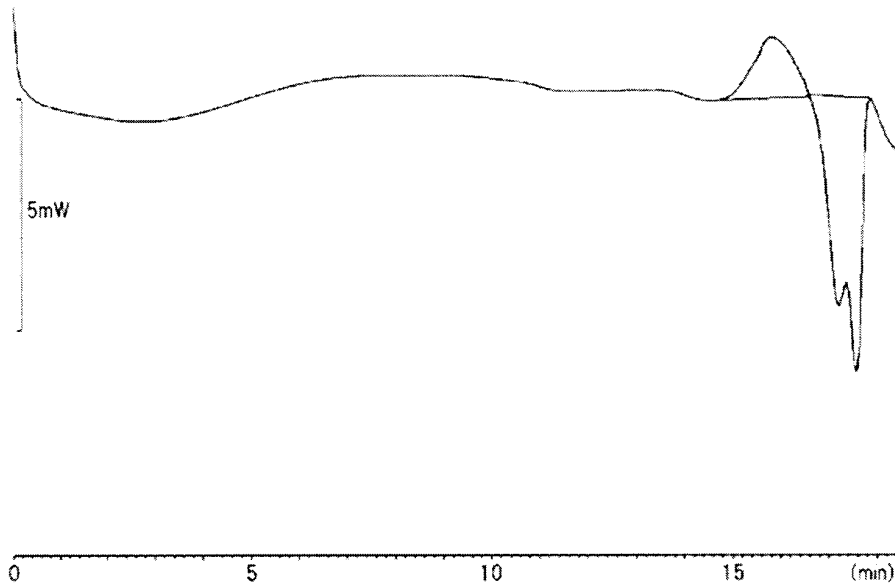
30

【請求項14】

示差走査熱量測定において、183.3 の発熱ピーク、ならびに192.2、及び200.8 の吸熱ピークを有する請求項3記載の化合物。

【請求項15】

以下に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする請求項14記載の化合物。



10

【請求項 16】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶である請求項2記載の化合物。

20

【請求項 17】

融点が、132.0 乃至 136.0 である請求項16記載の化合物。

【請求項 18】

粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも10.97、11.58、14.83、16.36、16.70、19.42、20.58、及び21.69度² にピークを有する請求項16記載の化合物。

【請求項 19】

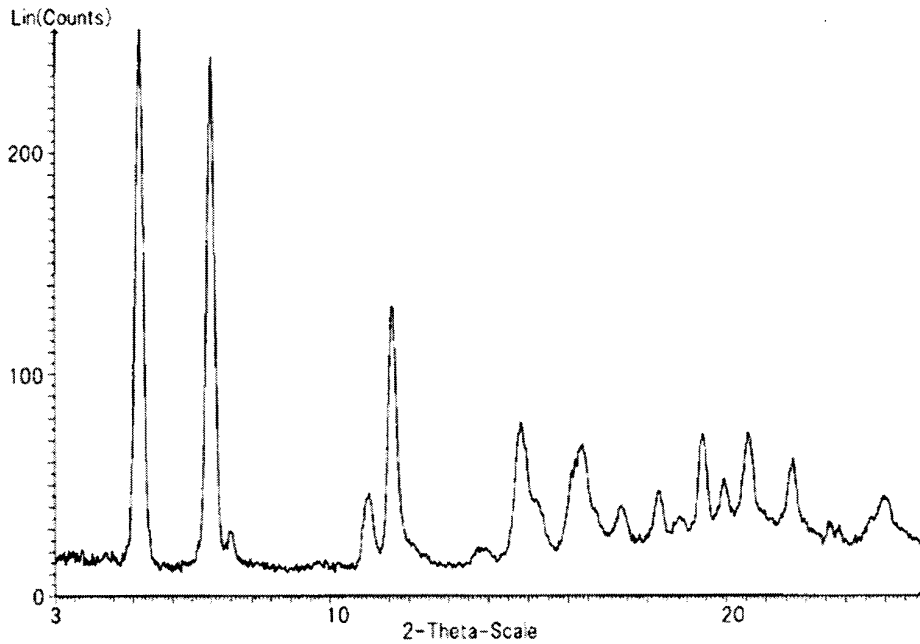
粉末X線回折スペクトルにおいて、5.15、6.97、7.46、10.97、11.58、13.74、14.83、15.20、16.10、16.36、16.70、17.35、18.30、18.83、19.42、19.95、20.58、21.69、22.63、22.84、及び24.00度² にピークを有する請求項18記載の化合物。

30

【請求項 20】

以下に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする請求項19記載の化合物

。



10

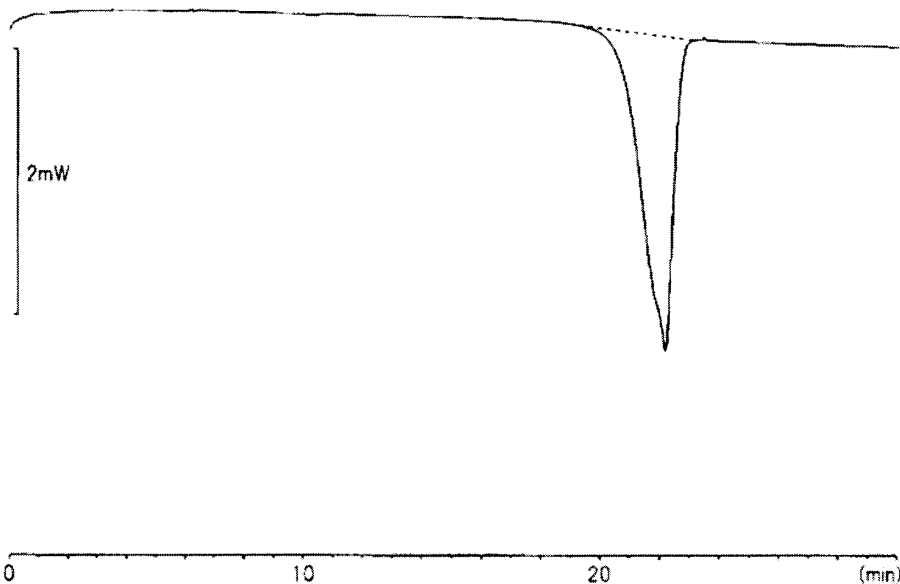
20

【請求項 2 1】

示差走査熱量測定において、135.95 の吸熱ピークを有する請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 2 2】

以下に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする請求項 2 1 記載の化合物。



30

40

【請求項 2 3】

融点が、132.3 乃至 135.3 である請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 2 4】

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、少なくとも 10.01、11.88、13.87、15.01、15.87、16.07、17.81、18.65、19.17、及び 22.11 度にピークを有する請求項 1 6 記載の化合物。

50

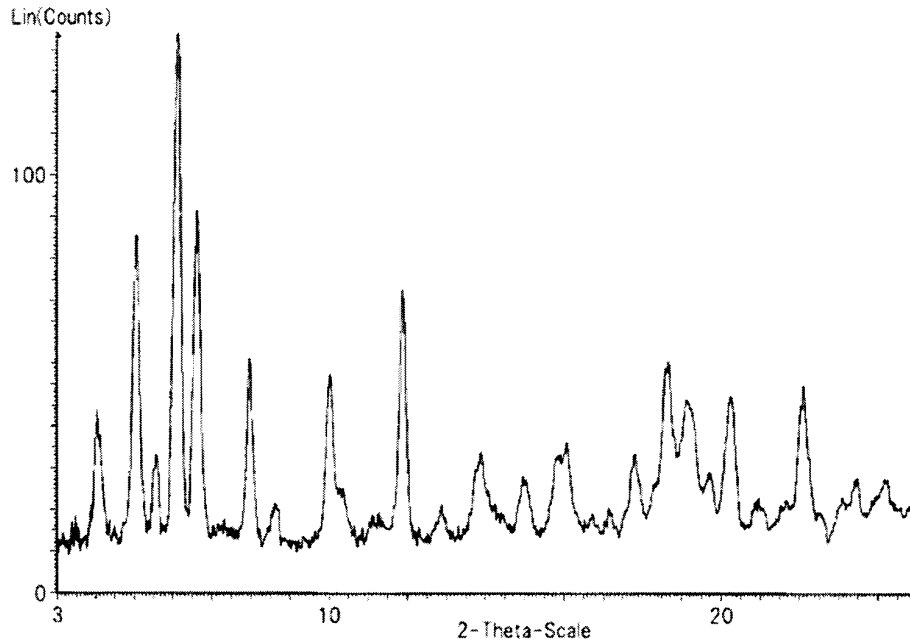
【請求項 2 5】

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、4.04、5.04、5.54、6.11、6.60、7.96、8.62、10.01、10.32、11.88、12.88、13.87、15.01、15.87、16.07、16.74、17.17、17.81、18.65、19.17、19.72、20.27、20.93、21.67、22.11、22.56、23.11、23.47、及び 24.21 度 2θ にピークを有する請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 6】

以下に示される粉末 X 線回折スペクトルチャートの特徴とする請求項 2 5 記載の化合物

。



【請求項 2 7】

示差走査熱量測定において、134.54 に吸熱ピークを有する請求項 1 6 記載の化合物。

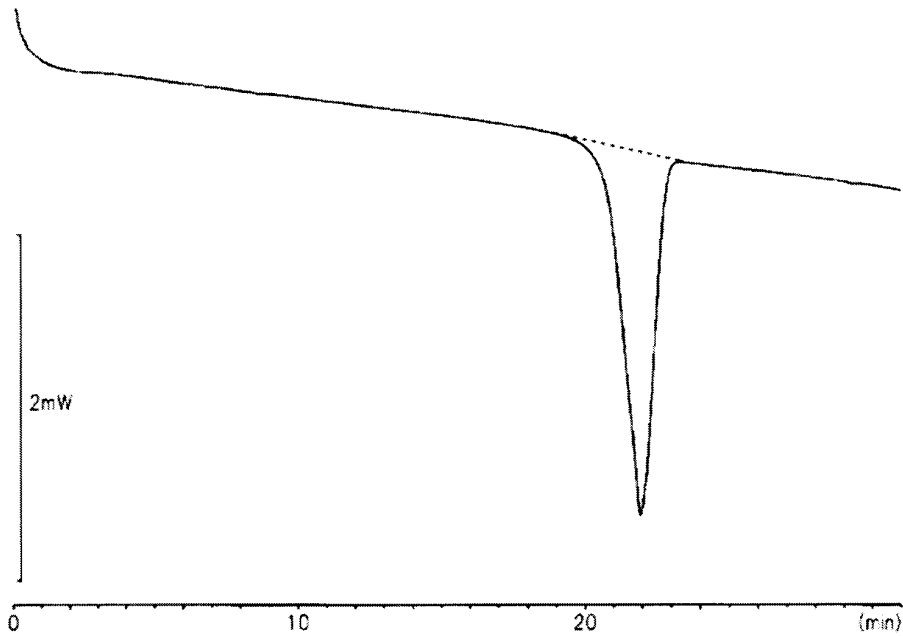
【請求項 2 8】

以下に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする請求項 2 7 記載の化合物。

10

20

30



10

20

【請求項 29】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶である請求項2記載の化合物。

【請求項 30】

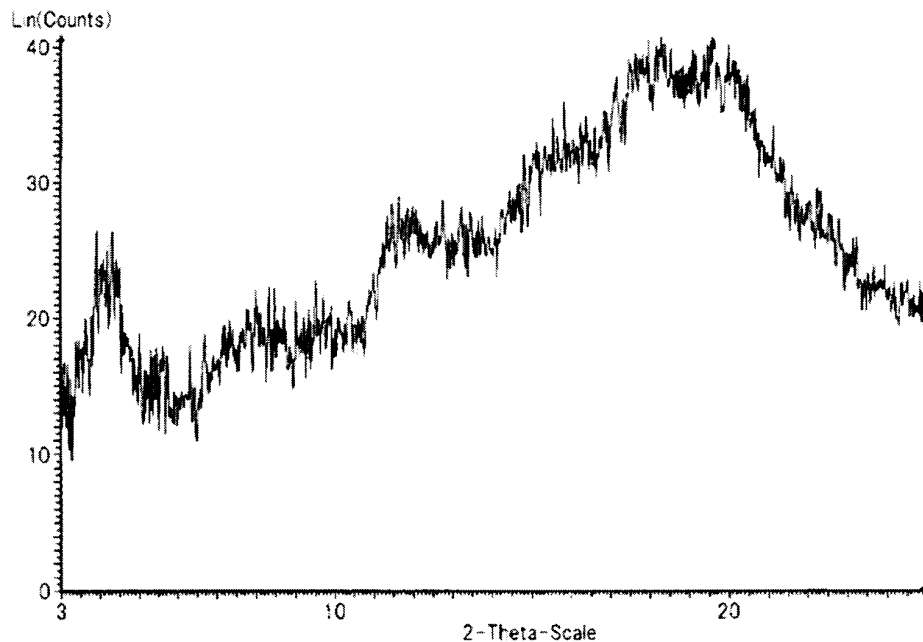
融点が、112.0 乃至 117.0 である請求項29記載の化合物。

【請求項 31】

以下に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする請求項29記載の化合物

。

30



40

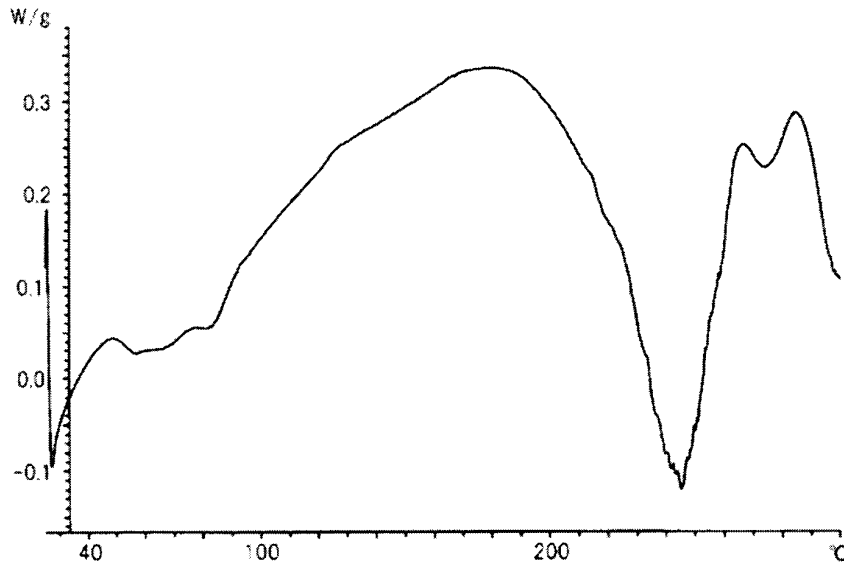
【請求項 32】

50

示差走査熱量測定において、82.83 に吸熱ピークを有する請求項29記載の化合物。

【請求項33】

以下に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする請求項32記載の化合物。



10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の予防及び/又は治療に有用な、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸、その塩又はその溶媒和物、ならびにそれらの結晶形態に関する。

【背景技術】

30

【0002】

パーキンソン病は、ドパミン神経の変性・脱落が原因で生じる高齢者の代表的な神経変性疾患の一つであり、特定疾患(難病)の一つに指定されている。パーキンソン病の有病率は、人口10万人に対して100~300人とされており、その臨床的症狀は、運動症狀と非運動症狀に大別することができる。運動症狀としては、錐体外路系の症狀である、振戦(tremor)、無動(akinesia)、筋固縮(rigidity)、姿勢保持障害(postural instability)等の症狀がみられ、そのうち振戦、無動、筋固縮の3つの症狀はパーキンソン病の3主徴として知られている。

【0003】

一方、非運動症狀としては、例えば、便秘、垂涎等の消化器症狀や、起立性低血圧、食後性低血圧、発汗過多、膏顔、排尿障害、勃起不全等の自律神経症狀、或いは、感情鈍麻(apathy)、快感喪失(anhedonia)、鬱症狀、不安、幻視等の精神症狀が現れる。更に、パーキンソン病の患者は、認知症等の認知障害を併発することも多い。

40

【0004】

また、パーキンソン病でなくとも、脳血管障害、脳腫瘍、脳炎等の疾患や薬物の副作用、中毒等でパーキンソン病と似た症狀をきたす場合があることが知られている。これら二次的にパーキンソン病と似た症狀をきたすものは、総じて症候性パーキンソニズムと呼ばれ、パーキンソン病等の本態性パーキンソニズムとあわせて、パーキンソン症候群と称されることもある。

【0005】

50

パーキンソン病及びノ又はパーキンソン症候群の代表的な治療手段として、ドパミン補充療法が行われている。ドパミン補充療法で用いられる薬物のひとつであるレボドパ（L-ドパ又はL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン）は、1960年代後半に開発された薬物であるが、今日においても依然としてパーキンソン病治療における第一選択薬として用いられている。

【0006】

しかしながらレボドパは、薬物動態学的な問題点を有しており、有効血中濃度付近での血中濃度コントロールが難しい薬物のひとつでもある。レボドパを経口投与した場合、レボドパは上部小腸内に存在するアミノ酸輸送体によって急速に吸収される。レボドパの血中濃度は、経口投与後30分～2時間程度で最高値に達するが、血中半減期は約1時間程度とかなり短い。またレボドパの吸収過程は、胃内滞留時間や胃酸の酸度等にも影響を受けやすく不安定である。

10

【0007】

そして、吸収されたレボドパの95%以上は、中枢神経系以外の臓器（特に肝臓）において芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ（aromatic L-amino acid decarboxylase: ADC）によって代謝を受け、速やかにドパミンに変換される。ドパミンは血液脳関門を通過し得ないので、これら中枢神経系以外の臓器で生成されたドパミンは脳内に到達することは無い。従って、吸収されたレボドパのうち、中枢神経系に分布し薬効を示し得るのは1%にも満たないと考えられている。

【0008】

20

レボドパはこのように、吸収が不安定で血中持続時間が短く、そして中枢神経系へ移行する割合（脳移行率）が小さいという薬物動態学的な問題があるため、1日に3回以上、患者によっては1日12回もの服用が必要とされている。

【0009】

そして更に、レボドパには、治療開始から数年経つと次第に効果が弱まるという問題点も存在する。これは、病気が進行するにつれて、脳内にドパミンを蓄える能力が低下し、適切な治療効果が得られるレボドパの血中濃度範囲（治療域）が狭くなることを原因とするものであるが、この望ましくない性質のために、現在1日に3回のレボドパの服用で治療効果が見られている患者であっても、数年後には、より多くの回数を服用せざるを得ない状況が訪れる。

30

【0010】

レボドパの「服用回数の多さ」という問題点は古くから認識されていたため、それを克服し、少しでもパーキンソン病及びノ又はパーキンソン症候群に対する高い治療効果を得ようとして、従前、レボドパの高用量投与、或いは末梢組織の芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼの抑制という方法が考えられてきた。末梢組織の芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼの抑制については、当該酵素の阻害薬（DCI：ドパ脱炭酸酵素阻害薬）が開発されており、レボドパにDCIを配合して製剤化されたもの（レボドパ/DCI配合剤）が現在臨床的に用いられている。レボドパ/DCI配合剤では、レボドパだけを服用した場合に較べると、レボドパの脳移行率は改善されており、レボドパの服薬量も約1/5となっている。しかしながら、レボドパの血中半減期は、DCIを配合したところで依然約1時間程度と変わりなく、血液中レボドパ濃度の持続という面では何ら改善するものではない。

40

【0011】

他方、レボドパの高用量投与については、副作用の面から実施は現実的といえるものではない。レボドパの血中濃度は有効域が狭く、そして毒性域との乖離が小さい。有効血中濃度の上限付近、若しくはそれを若干超えるレボドパを実際に連続投与して治療を試みたケースでは、治療初期には胃症状、起立性低血圧、動悸等の副作用が生じ、治療開始2～3ヶ月後からはジスキネジアや精神症状等の重篤な中枢性副作用が発現した。レボドパを必要とする患者の中には、こうした副作用のために、十分な量のレボドパを服用できないケースも少なくない。

50

【 0 0 1 2 】

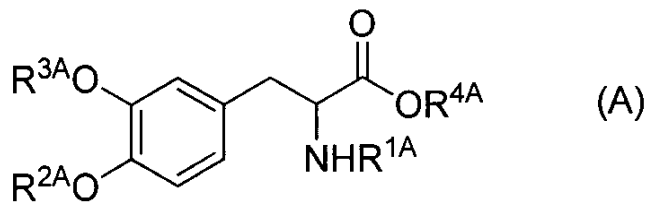
レボドパの「服用回数の多さ」は、レボドパにレボドパの代謝阻害薬を組み合わせることでも、或いはレボドパ自体の投与方法を変更することでも改善されるものではない。また、有効血中濃度を上回るレボドパの頻回の曝露によって発現するジスキネジア等の副作用も、レボドパを必要とする患者にとっては解決が切望される課題である。

【 0 0 1 3 】

このような状況を鑑み、これら「服用回数の多さ」や「頻回投与による副作用発現」等といったレボドパの血中動態に起因する問題点を解決するための、レボドパ自体のプロドラッグ体がこれまでに多数報告されてきた。

【 0 0 1 4 】

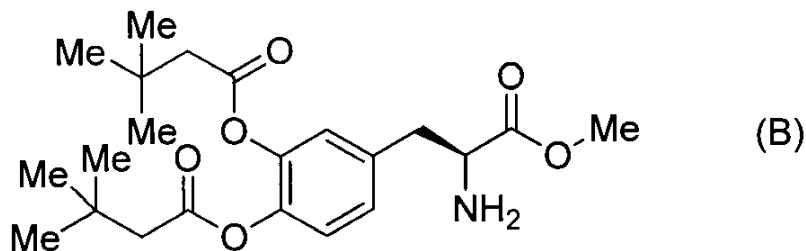
例えば、国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 1 6 1 6 号パンフレットに記載の一般式 (A) :
【化 1】



(式中、 $R^{1A} - R^{3A}$ は、各々独立して水素原子、4 - アミノブチリル、又はブチリル基を表し； R^{4A} は水素原子、アルキル、ブチリルオキシアルキル、又は4 - アミノブチリルオキシアルキル基を表す。)で示されるレボドパとGABAのコンジュゲート(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献1参照)；

【 0 0 1 5 】

国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 2 0 9 8 号パンフレットに記載の式 (B) :
【化 2】



で示される 3, 3 - ジメチル - 酪酸 4 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エチル) - 2 - (3, 3 - ジメチル - ブチリルオキシ) - フェニルエステル (特許文献 2 参照) ；

【 0 0 1 6 】

国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 9 3 8 7 号パンフレットに記載の一般式 (C) :

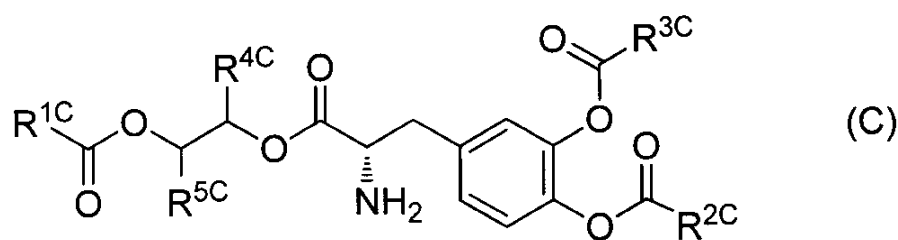
10

20

30

40

【化3】



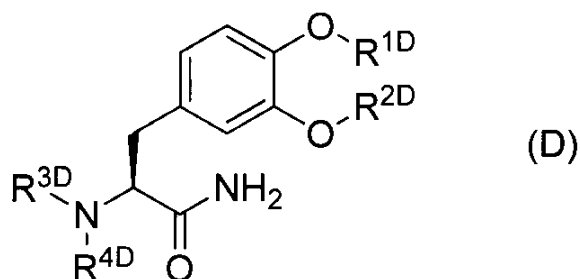
10

(式中、 R^{1C} はC1 - 8アルキル、置換C1 - 8アルキル、C1 - 8アルコキシ等を表し； R^{2C} 及び R^{3C} はそれぞれ独立してC1 - 8アルキル、置換C1 - 8アルキル、C1 - 8アルコキシ等を表し； R^{4C} 及び R^{5C} はそれぞれ独立して水素原子、C1 - 8アルキル、置換C1 - 8アルキル等を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献3参照)；

【0017】

国際公開第2007/104959号パンフレットに記載の一般式(D)：

【化4】



20

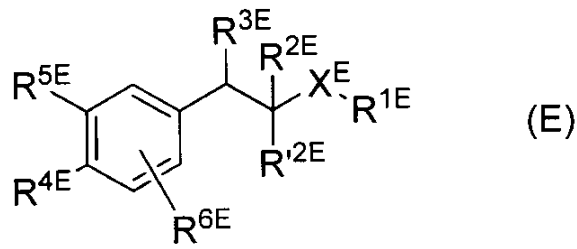
(式中、 R^{1D} 及び R^{2D} はそれぞれ独立して $-C(=O)R^{5D}$ 、又は $-C(=O)OR^{5D}$ を表すか、或いは R^{1D} と R^{2D} の少なくともひとつは水素原子を表し他方は $-C(=O)R^{5D}$ 、又は $-C(=O)OR^{5D}$ を表し； R^{3D} 及び R^{4D} はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいC1 - C6アルキル、又はC3 - C6シクロアルキル等を表し； R^{5D} は水素原子、置換されていてもよいC1 - 6アルキル、又は $-CH_2Q^D$ を表し； Q^D は置換されていてもよい3 - 6員の単環式炭素環又は複素環を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献4参照)；

30

【0018】

国際公開第2007/109882号パンフレットに記載の一般式(E)：

【化5】



10

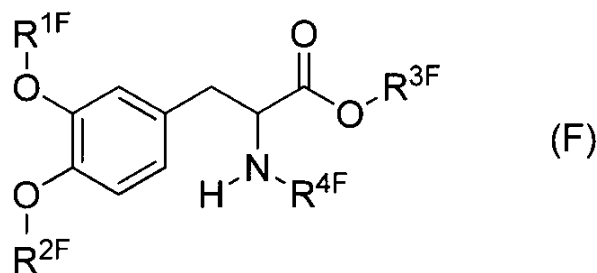
(式中、 X^E は NR^{7E} (R^{7E} は水素原子又はアシルグループ等を表す。)を表し； R^{1E} は水素原子、 NH_2 、又はC1 - 10アルキル等を表し； R^{2E} は水素原子、又はC1 - 10アルキル等を表し； R'^{2E} は水素原子、又はC1 - 10アルキル等を表し； R^{3E} は水素原子、 $=O$ 、又は SR^{8E} (R^{8E} は水素原子又はC1 - 10アルキル等を表す。)等を表し； R^{4E} 及び R^{5E} はそれぞれ独立して OH 、 NH_2 、又は SH を表し； R^{6E} は水素原子、 F 、 Cl 、 Br 、又は I 等を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献5参照)；

【0019】

20

国際公開第2006/119758号パンフレットに記載の一般式(F)：

【化6】



30

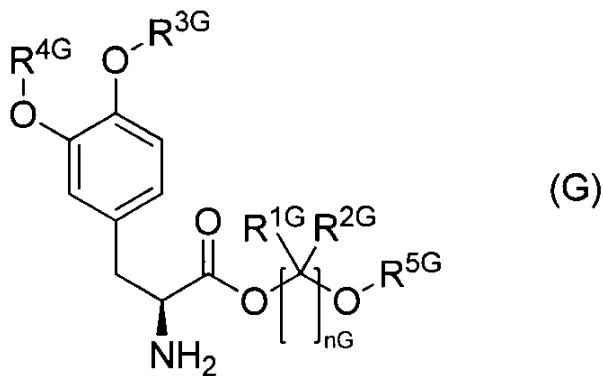
(式中、 R^{1F} 及び R^{2F} はそれぞれ独立して $-H$ 、 $-CO-H$ 、 $-CO-CH_3$ 等を表し； R^{3F} は $-CH_2CH_2O-R^{5F}$ 、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 等を表し； R^{4F} 及び R^{5F} はそれぞれ独立して $-CO-R^{6F}$ 、 $-CO-R^{7F}$ 、 $-H$ 等を表し； R^{6F} 及び R^{7F} はそれぞれ独立して炭素数2 - 25の直鎖のアルキル鎖、炭素数2 - 25の分枝鎖のアルキル鎖等を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献6参照)；

【0020】

40

国際公開第2005/121070号パンフレットに記載の一般式(G)：

【化7】



10

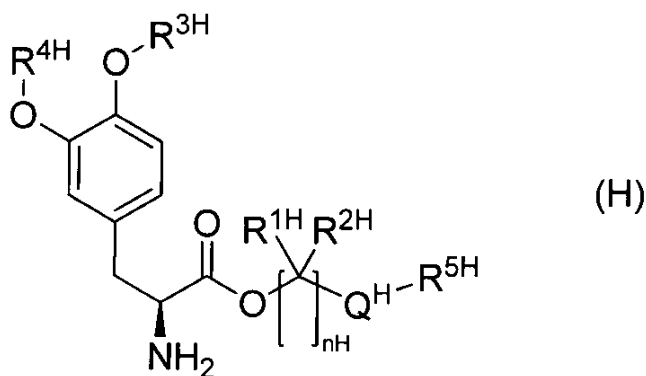
(式中、 R^{1G} 及び R^{2G} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール等を表し； R^{3G} 及び R^{4G} はそれぞれ独立して水素原子、 $-C(O)OR^{7G}$ 、 $-C(O)R^{7G}$ 等を表し； R^{5G} はアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール等から選択され； R^{7G} はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル等から選択され； nG は1 - 6の整数を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献7参照)；

20

【0021】

国際公開第2005/121069号パンフレットに記載の一般式(H)：

【化8】



30

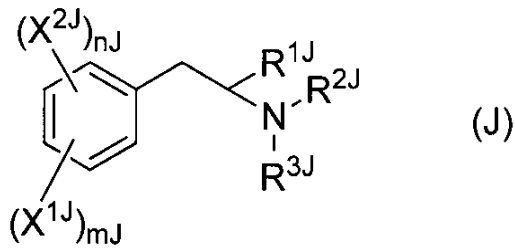
(式中、 Q^H は $-X^H-CO-$ 及び $-CO-X^H-$ から選択され； X^H は $-O-$ 及び $-NR^{6H}$ から選択され； R^{6H} は水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール等から選択され； nH は2 - 4の整数を表し； R^{1H} 及び R^{2H} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール等から選択され； R^{3H} 及び R^{4H} はそれぞれ独立して水素原子、 $-C(O)OR^{7H}$ 、 $-C(O)R^{7H}$ 等から選択され； R^{5H} は水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール等から選択され； R^{7H} はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル等から選択される。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献8参照)；

40

【0022】

欧州特許出願公開第728469号明細書に記載の一般式(J)：

【化 9】



10

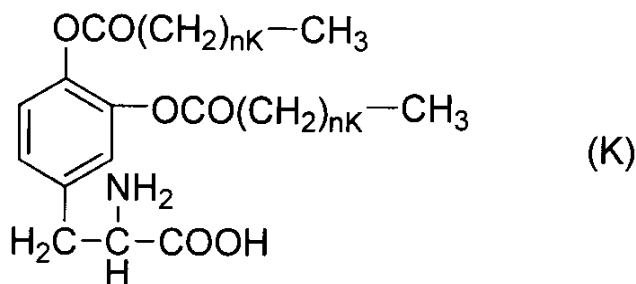
(式中、 X^{1J} は水素原子、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ等を表し； X^{2J} はヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アセチルオキシ等を表し； $m_J + n_J$ は5以下であり； R^{1J} はカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等を表し； R^{2J} は水素原子、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等を表し； R^{3J} は水素原子又はアルキルグループ等を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献9参照)；

【0023】

20

特開昭49-061135号公報に記載の一般式(K)：

【化10】



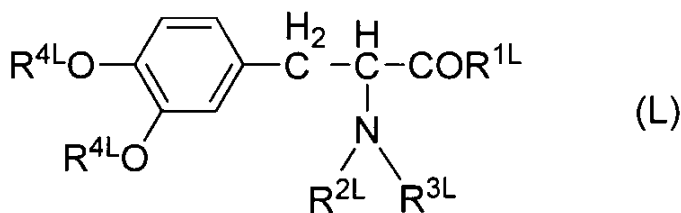
30

(式中、 n_K は0-2の整数を表す。)で示される化合物(特許文献10参照)；

【0024】

独国特許出願公開第2153800号明細書に記載の一般式(L)：

【化11】



40

(式中、 R^{1L} はC1-7アルコキシ、C3-8アルケニルアルコキシ、又はフェニルC1-7アルコキシを表し； R^{2L} は水素原子を表し； R^{3L} は水素原子又は1-18個の炭素原

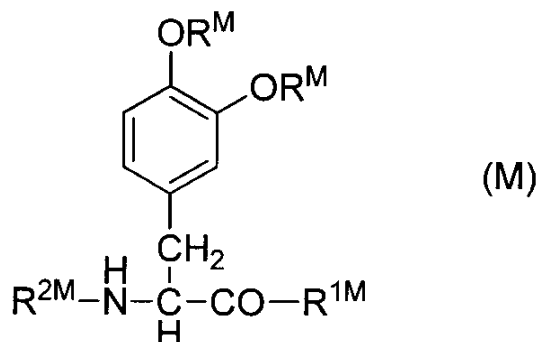
50

子を含む置換基等を表し； R^{4L} は1 - 18個の炭素原子を含む置換基等を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献11参照)；

【0025】

米国特許第4065566号明細書に記載の一般式(M)：

【化12】

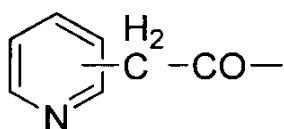


10

(式中、 R^M は水素原子、アシル基、又は

【化13】

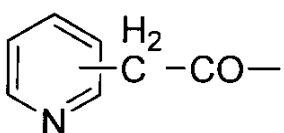
20



を表し； R^{1M} はヒドロキシルグループ又は $-O^M$ グループを表し； M^M はアルカリ金属又はアンモニウムイオンを表し； R^{2M} は

【化14】

30



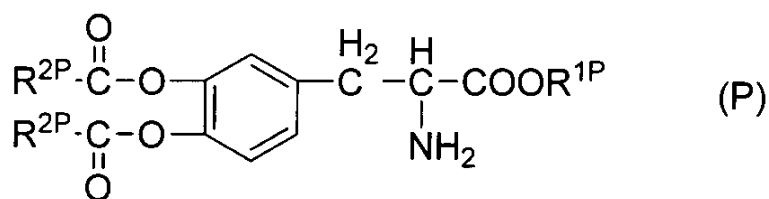
を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献12参照)；

40

【0026】

特開昭47-031949号公報に記載の一般式(P)：

【化 1 5】



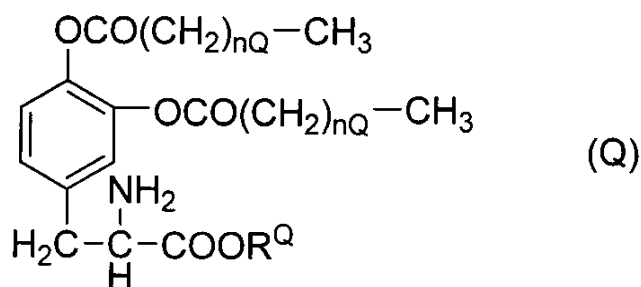
10

(式中、 $\text{R}^{1\text{P}}$ は水素原子又はエステル残基を表し； $\text{R}^{2\text{P}}\text{CO}$ は有機アシル基を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献13参照)；

【0027】

特開昭50-029527号公報に記載の一般式(Q)：

【化 1 6】



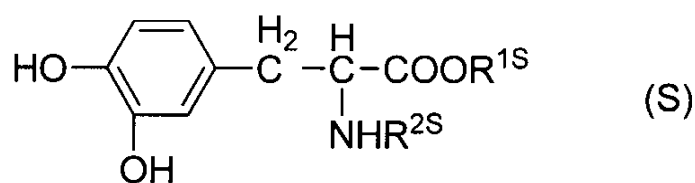
20

(式中、 $n\text{Q}$ は0-2を表し； R^{Q} は CH_3 又は C_2H_5 を表す。)で示される化合物(特許文献14参照)；

【0028】

特開昭48-072150号公報に記載の一般式(S)：

【化 1 7】



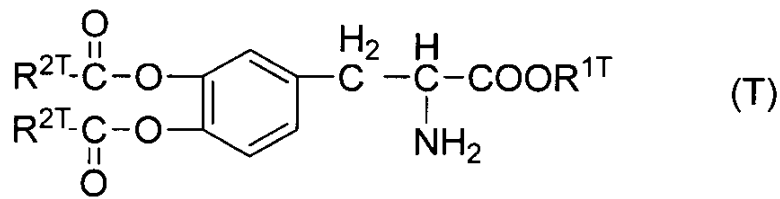
40

(式中、 $\text{R}^{1\text{S}}$ は水素原子、低級アルキル基又はカルボキシル-保護基を表し； $\text{R}^{2\text{S}}$ はアミノ-保護基を表す。)で示される化合物(特許文献15参照)；

【0029】

特開昭47-031950号公報に記載の一般式(T)：

【化18】



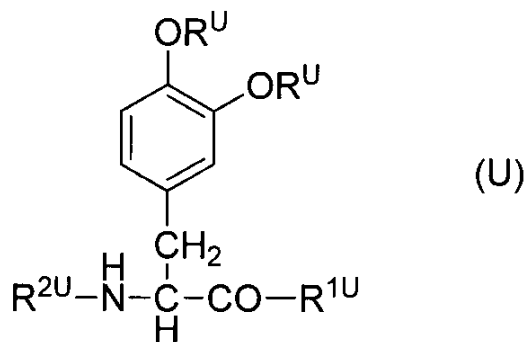
10

(式中、 $\text{R}^{1\text{T}}$ は水素原子又はエステル残基を表し； $\text{R}^{2\text{T}}\text{CO}$ は有機アシル基を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献16参照)；

【0030】

米国特許第US3998799号明細書に記載の一般式(U)：

【化19】



20

(式中、 R^{U} は水素原子、アシルグループ等を表し； $\text{R}^{1\text{U}}$ は水酸基及び $-\text{OM}^{\text{U}}$ グループを表し； M^{U} はアルカリ金属及びアンモニウムイオンからなる群より選択され； $\text{R}^{2\text{U}}$ は $-\text{COR}^{3\text{U}}$ を表し； $\text{R}^{3\text{U}}$ は $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ -ジアルキルアミノ酸又は C_4-C_6 -シクロアルキルアミノ酸等を表す。)で示される化合物(なお、各基の定義は抜粋したものである。)(特許文献17参照)；

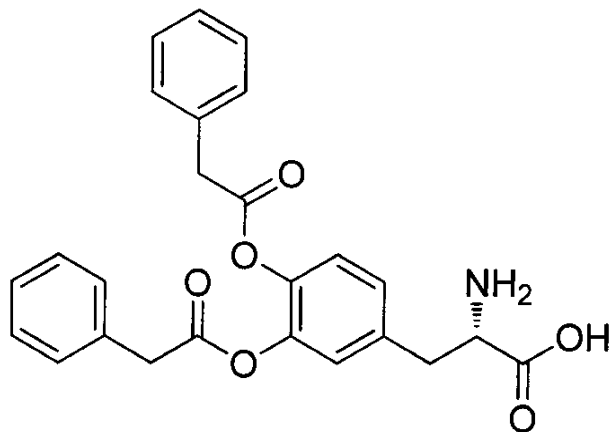
30

及び

【0031】

ニューロサイコバイオロジー(Neuropsychobiology)、1988年、19巻、4号、180-185頁に記載の式(V)：

【化 2 0】



10

で示される化合物（非特許文献 1 参照）等である。

【 0 0 3 2】

しかしながら、本発明で開示する（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸、その塩又はその溶媒和物、及びその用途は、何れの先行技術にも記載されておらず、また何れの先行技術の組み合わせによっても導かれるものではない。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 3 3】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 1 6 1 6 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 2 0 9 8 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 9 3 8 7 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 4 9 5 9 号パンフレット

30

【特許文献 5】国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 9 8 8 2 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 9 7 5 8 号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第 2 0 0 5 / 1 2 1 0 7 0 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 2 0 0 5 / 1 2 1 0 6 9 号パンフレット

【特許文献 9】欧州特許出願公開第 7 2 8 4 6 9 号明細書

【特許文献 10】特開昭 4 9 - 0 6 1 1 3 5 号公報

【特許文献 11】独国特許出願公開第 2 1 5 3 8 0 0 号明細書

【特許文献 12】米国特許第 4 0 6 5 5 6 6 号明細書

【特許文献 13】特開昭 4 7 - 0 3 1 9 4 9 号公報

【特許文献 14】特開昭 5 0 - 0 2 9 5 2 7 号公報

40

【特許文献 15】特開昭 4 8 - 0 7 2 1 5 0 号公報

【特許文献 16】特開昭 4 7 - 0 3 1 9 5 0 号公報

【特許文献 17】米国特許第 U S 3 9 9 8 7 9 9 号明細書

【非特許文献】

【 0 0 3 4】

【非特許文献 1】ニューロサイコバイオロジー（Neuropsychobiology）、1988年、19巻、4号、180-185頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 3 5】

50

本発明の課題は、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の患者において、レボドパの薬物動態学的な問題点を克服し、少ない投与回数で有効血中濃度のレボドパを与え得るレボドパのプロドラッグ体、詳しくは、ヒトにおける有効血中濃度（有効血漿中濃度で $0.4 - 1 \mu\text{g/mL}$ ）のレボドパを平坦な血中濃度推移で与え得る、ジスキネジアやウェアリングオフ等の副作用が発現する可能性を極力減じたレボドパのプロドラッグ体を開発することにある。

【課題を解決するための手段】

【0036】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、新規な物質である（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸が上記の課題を解決するものであることを見出し、本発明を完成した。

10

【0037】

即ち、本発明は、

[1]（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸、その塩又はその溶媒和物；

[2]（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸、（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸トシル酸塩、又は（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸塩酸塩である前記[1]記載の化合物；

20

[3]（2S）-2-アミノ-3-（3,4-ビス（（2-（ベンゾイルオキシ）-2-メチルプロパノイル）オキシ）フェニル）プロパン酸の結晶である前記[2]記載の化合物；

[4]融点が、約177.0乃至約181.9である前記[3]記載の化合物；

[5]粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約4.03、7.21、9.98、10.72、17.93、及び19.20度²にピークを有する前記[3]又は[4]記載の化合物；

[6]粉末X線回折スペクトルにおいて、約4.03、7.21、9.98、10.72、11.93、12.90、13.48、14.65、15.23、15.99、16.56、17.23、17.93、19.20、20.88、21.66、22.36、22.50、及び24.58度²にピークを有する前記[3]乃至[5]のいずれか一項に記載の化合物；

30

[7]図4に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする前記[3]乃至[6]のいずれか一項に記載の化合物；

[8]示差走査熱量測定において、約148.7の発熱ピーク、ならびに約184.7、約194.7、及び約200.3の吸熱ピークを有する前記[3]乃至[7]のいずれか一項に記載の化合物；

[9]図5に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする前記[3]乃至[8]のいずれか一項に記載の化合物；

40

[10]赤外線吸収スペクトルにおいて、1771、1720、1632、1602、1543、1506、1469、1451、1387、1359、1316、1287、1203、1165、1093、1069、1026、957、937、898、863、802、742、710、687、615、557、526、490、482、452、424、416、及び408 cm^{-1} に吸収を有する前記[3]乃至[9]のいずれか一項に記載の化合物；

[11]図6に示される赤外線吸収スペクトルチャートの特徴とする前記[3]乃至[10]のいずれか一項に記載の化合物；

[12]融点が、約174.7乃至約179.0である前記[3]記載の化合物；

50

[1 3] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、少なくとも約 4 . 6 2 度 2 にピークを有する前記 [3] 又は [1 2] 記載の化合物；

[1 4] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、約 4 . 6 2、8 . 4 0、9 . 5 4、1 2 . 0 8、1 5 . 3 8、及び 1 8 . 1 6 度 2 にピークを有する前記 [3]、[1 2]、及び [1 3] のいずれか一項に記載の化合物；

[1 5] 図 7 に示される粉末 X 線回折スペクトルチャートの特徴とする前記 [3]、及び [1 2] 乃至 [1 4] のいずれか一項に記載の化合物；

[1 6] 示差走査熱量測定において、約 1 8 3 . 3 の発熱ピーク、ならびに約 1 9 2 . 2、及び約 2 0 0 . 8 の吸熱ピークを有する前記 [3]、及び [1 2] 乃至 [1 5] のいずれか一項に記載の化合物；

10

[1 7] 図 8 に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする前記 [3]、及び [1 2] 乃至 [1 6] のいずれか一項に記載の化合物；

[1 8] 赤外線吸収スペクトルにおいて、1 7 7 1、1 7 1 5、1 6 0 8、1 5 0 5、1 4 6 9、1 4 5 2、1 4 1 1、1 3 8 6、1 3 6 8、1 3 5 2、1 3 1 5、1 2 8 8、1 2 5 6、1 2 0 1、1 1 6 6、1 0 9 2、1 0 7 0、1 0 2 6、9 5 5、8 9 5、8 6 5、8 0 3、7 4 4、7 1 1、6 7 5、6 1 7、6 0 5、4 7 2、4 4 4、4 3 2、及び 4 1 4 cm^{-1} に吸収を有する前記 [3]、及び [1 2] 乃至 [1 7] のいずれか一項に記載の化合物；

[1 9] 図 9 に示される赤外線吸収スペクトルチャートの特徴とする前記 [3]、及び [1 2] 乃至 [1 8] のいずれか一項に記載の化合物；

20

[2 0] (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸トシル酸塩の結晶である前記 [2] 記載の化合物；

[2 1] 融点が、約 1 3 2 . 0 乃至約 1 3 6 . 0 である前記 [2 0] 記載の化合物；

[2 2] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、少なくとも約 1 0 . 9 7、1 1 . 5 8、1 4 . 8 3、1 6 . 3 6、1 6 . 7 0、1 9 . 4 2、2 0 . 5 8、及び 2 1 . 6 9 度 2 にピークを有する前記 [2 0] 又は [2 1] 記載の化合物；

[2 3] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、約 5 . 1 5、6 . 9 7、7 . 4 6、1 0 . 9 7、1 1 . 5 8、1 3 . 7 4、1 4 . 8 3、1 5 . 2 0、1 6 . 1 0、1 6 . 3 6、1 6 . 7 0、1 7 . 3 5、1 8 . 3 0、1 8 . 8 3、1 9 . 4 2、1 9 . 9 5、2 0 . 5 8、2 1 . 6 9、2 2 . 6 3、2 2 . 8 4、及び 2 4 . 0 0 度 2 にピークを有する前記 [2 0] 乃至 [2 2] のいずれか一項に記載の化合物；

30

[2 4] 図 1 0 に示される粉末 X 線回折スペクトルチャートの特徴とする前記 [2 0] 乃至 [2 3] のいずれか一項に記載の化合物；

[2 5] 示差走査熱量測定において、約 1 3 5 . 9 5 に吸熱ピークを有する前記 [2 0] 乃至 [2 4] のいずれか一項に記載の化合物；

[2 6] 図 1 1 に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする前記 [2 0] 乃至 [2 5] のいずれか一項に記載の化合物；

[2 7] 赤外線吸収スペクトルにおいて、1 7 8 0、1 7 1 2、1 5 9 9、1 5 0 8、1 4 5 2、1 3 8 8、1 3 1 6、1 2 8 9、1 2 1 7、1 1 6 6、1 1 2 0、1 0 9 0、1 0 7 1、1 0 3 6、1 0 2 6、1 0 1 0、9 5 7、9 0 0、8 6 4、8 1 7、7 4 2、7 1 3、6 8 0、6 2 2、5 6 7、5 5 0、4 7 2、及び 4 4 0 cm^{-1} に吸収を有する前記 [2 0] 乃至 [2 6] のいずれか一項に記載の化合物；

40

[2 8] 図 1 2 に示される赤外線吸収スペクトルチャートの特徴とする前記 [2 0] 乃至 [2 7] のいずれか一項に記載の化合物；

[2 9] 融点が、約 1 3 2 . 3 乃至約 1 3 5 . 3 である前記 [2 0] 記載の化合物；

[3 0] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、少なくとも約 1 0 . 0 1、1 1 . 8 8、1 3 . 8 7、1 5 . 0 1、1 5 . 8 7、1 6 . 0 7、1 7 . 8 1、1 8 . 6 5、1 9 . 1 7、及び 2 2 . 1 1 度 2 にピークを有する前記 [2 0] 又は [2 9] 記載の化合物；

[3 1] 粉末 X 線回折スペクトルにおいて、約 4 . 0 4、5 . 0 4、5 . 5 4、6 . 1 1

50

、6.60、7.96、8.62、10.01、10.32、11.88、12.88、13.87、15.01、15.87、16.07、16.74、17.17、17.81、18.65、19.17、19.72、20.27、20.93、21.67、22.11、22.56、23.11、23.47、及び24.21度² にピークを有する前記[20]、[29]、及び[30]のいずれか一項に記載の化合物；

[32] 図13に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする前記[20]、及び[29]乃至[31]のいずれか一項に記載の化合物；

[33] 示差走査熱量測定において、約134.54 に吸熱ピークを有する前記[20]、及び[29]乃至[32]のいずれか一項に記載の化合物；

[34] 図14に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする前記[20]、及び[29]乃至[33]のいずれか一項に記載の化合物；

[35] 赤外線吸収スペクトルにおいて、1781、1711、1600、1507、1315、1287、1220、1203、1166、1119、1088、1070、1036、1027、1010、944、898、863、816、713、681、617、567、531、517、507、484、470、452、437、421、及び413 cm⁻¹に吸収を有する前記[20]、及び[29]乃至[34]のいずれか一項に記載の化合物；

[36] 図15に示される赤外線吸収スペクトルチャートの特徴とする前記[20]、及び[29]乃至[35]のいずれか一項に記載の化合物；

[37] (2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶である前記[2]に記載の化合物；

[38] 融点が、約112.0 乃至約117.0 である前記[37]に記載の化合物；

[39] 図16に示される粉末X線回折スペクトルチャートの特徴とする前記[37]又は[38]に記載の化合物；

[40] 示差走査熱量測定において、約82.83 に吸熱ピークを有する前記[37]乃至[39]に記載の化合物；

[41] 図17に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする前記[37]乃至[40]のいずれか一項に記載の化合物；

[42] 赤外線吸収スペクトルにおいて、3409、2992、2944、2865、2629、1970、1774、1718、1655、1601、1585、1508、1470、1452、1428、1388、1369、1317、1290、1258、1204、1168、1125、1093、1070、1026、1003、958、866、806、741、714、687、617、530、496、467、447、及び419 cm⁻¹に吸収を有する前記[37]乃至[41]のいずれか一項に記載の化合物；

[43] 図18に示される赤外線吸収スペクトルチャートの特徴とする前記[37]乃至[42]のいずれか一項に記載の化合物；

[44] (2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸、その塩又はその溶媒和物を含有してなる医薬組成物；

[45] パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の予防及び/又は治療剤である前記[44]に記載の医薬組成物；

[46] (2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸、その塩又はその溶媒和物と、芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬及び/又はカテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬とを組み合わせてなる医薬；

[47] 芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬が、カルビドパ水和物、又は塩酸ベンセラジドである前記[46]に記載の医薬；

[48] カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬が、エンタカポン、トルカポン、ニテカポン、BIA-3-202、又はCGP-28014である前記[46]に記載の医薬；

10

20

30

40

50

[4 9] 配合剤である前記 [4 6] 乃至 [4 8] のいずれか一項に記載の医薬；

[5 0] (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸、その塩又はその溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするパーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の予防及び / 又は治療方法；

[5 1] 更に、芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬及び / 又はカテコール - O - メチル基転移酵素阻害薬の有効量を投与する前記 [5 0] 記載の予防及び / 又は治療方法；

[5 2] パーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の予防及び / 又は治療のための (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸、その塩又はその溶媒和物；

10

[5 3] パーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の予防及び / 又は治療に際し、芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬及び / 又はカテコール - O - メチル基転移酵素阻害薬と組合わせて用いるための (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸、その塩又はその溶媒和物；

[5 4] パーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の予防及び / 又は治療剤の製造のための (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸、その塩又はその溶媒和物の使用；

[5 5] (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸、その塩又はその溶媒和物を含有してなるパーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の予防及び / 又は治療剤；

20

[5 6] (S) - ((4 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 , 1 - ジイル) ジベンゾアート又はその塩；及び

[5 7] (S) - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸又はその塩等に関する。

【発明の効果】

30

【 0 0 3 8 】

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸、その塩又はその溶媒和物 (以下、総じて「本発明化合物」と略記する場合がある。) は、レボドパの薬物動態学的な問題点を克服し、少ない投与回数で有効血中濃度のレボドパを与え得る、レボドパのプロドラッグ体である。本発明化合物をレボドパの代わりに服用することにより、従来レボドパを服用していたパーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の患者、好適には従来 D C I の併用下においてレボドパを服用していたパーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群の患者は、1日2回 (多くとも1日3回) の投与回数で、レボドパの有効血中濃度を概ね16時間維持することが可能となる。1日6回から12回もレボドパ製剤を服用しなければなら

40

なかつた患者にとって、1日2回の投与で同じ有効性を得ることは服薬コンプライアンスの向上にもつながる。

【 0 0 3 9 】

また、本発明化合物は、ヒトにおける有効血中濃度 (有効血漿中濃度で 0 . 4 - 1 μ g / m L) のレボドパを長時間与え得るプロドラッグ体であり、レボドパの血中濃度推移を平坦なものとすることによって、ジスキネジアやウェアリングオフといった副作用が発現する可能性を極力抑えたものである。

【 0 0 4 0 】

加えて本発明化合物は、変異原性の懸念の無い薬物である。本発明者らの検討により、レボドパのプロドラッグ体、特に血中の持続に優れた幾つかの化合物には、哺乳動物細胞

50

を用いた変異原性試験法において、変異原性が認められる化合物が少なからず存在することが判明した。しかしながら、本発明化合物は変異原性を有しないため、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群のような、実に数年や数十年にわたって薬物を服用しなれなければならない場合にも、患者は安心して服用を継続することができる。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】イヌにDCI（カルビドパ）併用下でレボドパ又は本発明化合物を投与した際の血漿中レボドパ濃度の推移を示す。

【図2】イヌのDCI（カルビドパ）併用下におけるレボドパ又は本発明化合物の動態データを用いて得られた、ヒト血漿中レボドパ濃度推移のシミュレーションを表す。

【図3】6-ヒドロキシドパミン内側前脳束注入モデルラットにDCI（ベンセラジド）併用下でレボドパ又は本発明化合物を投与した際の旋回運動の変化を示す。

【図4】実施例9で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(A型結晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

【図5】実施例9で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(A型結晶)の示差走査熱量測定チャートを示す。

【図6】実施例9で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(A型結晶)の赤外線吸収スペクトルチャートを示す。

【図7】実施例10で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(B型結晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

【図8】実施例10で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(B型結晶)の示差走査熱量測定チャートを示す。

【図9】実施例10で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(B型結晶)の赤外線吸収スペクトルチャートを示す。

【図10】実施例6で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(A型結晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

【図11】実施例6で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(A型結晶)の示差走査熱量測定チャートを示す。

【図12】実施例6で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(A型結晶)の赤外線吸収スペクトルチャートを示す。

【図13】実施例7で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(B型結晶)の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

【図14】実施例7で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(B型結晶)の示差走査熱量測定チャートを示す。

【図15】実施例7で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(B型結晶)の赤外線吸収スペクトルチャートを示す。

【図16】実施例5で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非

10

20

30

40

50

結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

【図17】実施例5で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶の示差走査熱量測定チャートを示す。

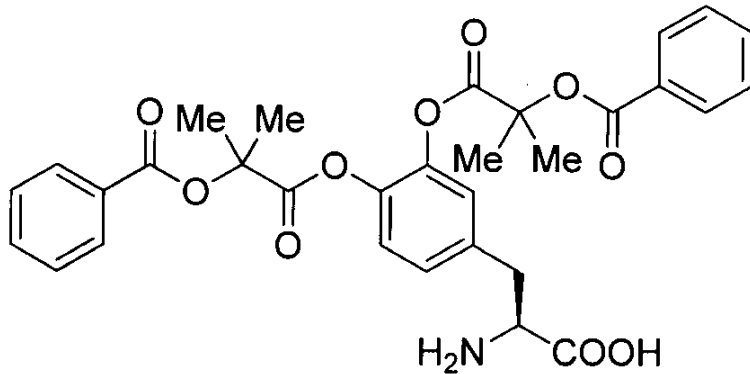
【図18】実施例5で得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶の赤外線吸収スペクトルチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本発明において、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸とは、下記式：

【化21】



で示される化合物である。

【0043】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化22】



は紙面の向こう側(すなわち - 配置)に結合していることを表し、

【化23】



は紙面の手前側(すなわち - 配置)に結合していることを表し、

【化24】



は、 - 配置、 - 配置又はそれらの任意の混合物であることを表す。

【 0 0 4 4 】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれを全て包含する。例えば、不斉炭素の存在等による異性体（R体、S体、 α -配置、 β -配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D体、L体、d体、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物（例えば、アミド結合に生じる互変異性体等）、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は全て本発明に含まれる。

【 0 0 4 5 】

本発明において、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、例えば、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩等）、酸性天然アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等）の塩、アルカリ金属（例えば、カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（例えば、アルキルアミン（例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等）、複素環式アミン（例えば、ピリジン、ピコリン、ペペリジン等）、アルカノールアミン（例えば、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等）、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、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、フェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、又は塩基性天然アミノ酸（例えば、アルギニン、リジン、オルニチン、ヒスチジン等）の塩等が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸及びその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性且つ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

また、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸及びその塩若しくはそれらの溶媒和物を構成する各原子は、所望によって、その同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で置換されていてもよい。

【 0 0 4 8 】

本発明において、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸、その塩又はその溶媒和物、即ち本発明化合物は、その結晶形態によって限定されるものではなく、結晶であっても、また、非結晶であってもよい。或いは、結晶と非結晶の任意の割合の混合物であってもよい。本発明化合物が如何なる結晶形態をとるかは、例えば、粉末X線回折スペクトル法、示差走査熱量測定法、赤外線吸収スペクトル法、融点測定法等の、結晶学的解析に用いられる公知の分析方法を単独で、或いは組合わせて測定することにより判断することができる。

【 0 0 4 9 】

本発明化合物のうち、例えば、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸は、少なくとも2つの結晶形態（本明細書中では便宜上、A型結晶、B型結晶と区別して記載する

10

20

30

40

50

。)をとりうることを確認されている。

【0050】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶は、例えば、粉末X線回折スペクトル法による分析において、少なくとも約4.03、7.21、9.98、10.72、17.93、及び19.20度²のピークを有することにより、好ましくは約4.03、7.21、9.98、10.72、11.93、12.90、13.48、14.65、15.23、15.99、16.56、17.23、17.93、19.20、20.88、21.66、22.36、22.50、及び24.58度²のピークを有することにより、更に好ましくは後述の実施例9の表3に記載のデータを示すことにより、とりわけ好ましくは図4に示される粉末X線スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

10

【0051】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶は、例えば、示差走査熱量測定法による分析において、148.7付近の発熱ピーク、ならびに184.7、194.7、及び200.3付近の吸熱ピークを有することにより、好ましくは図5に示される示差走査熱量測定チャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

【0052】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶は、例えば、赤外線吸収スペクトル法による分析において、1771、1720、1632、1602、1543、1506、1469、1451、1387、1359、1316、1287、1203、1165、1093、1069、1026、957、937、898、863、802、742、710、687、615、557、526、490、482、452、424、416、及び408 cm^{-1} の吸収を有することにより、好ましくは図6に示される赤外線吸収スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

20

【0053】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶は、例えば、融点測定法による分析において、約177.0~181.9の融点を示すことにより特徴づけられる。

30

【0054】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶は、例えば、粉末X線回折スペクトル法による分析において、少なくとも約4.62度²のピークを有することにより、好ましくは約4.62、8.40、9.54、12.08、15.38、及び18.16度²のピークを有することにより、更に好ましくは後述の実施例10の表4に記載のデータを示すことにより、とりわけ好ましくは図7に示される粉末X線回折スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

【0055】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶は、例えば、示差走査熱量測定法による分析において、183.3付近の発熱ピーク、ならびに192.2、及び200.8付近の吸熱ピークを有することにより、好ましくは図8に示される示差走査熱量測定チャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

40

【0056】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶は、例えば、赤外線吸収スペクトル法による分析において、1771、1715、1608、1505、1469、1452、1411、1386、1368、1352、1315、1288、1256、1

50

201、1166、1092、1070、1026、955、895、865、803、744、711、675、617、605、472、444、432、及び 414 cm^{-1} の吸収を有することにより、好ましくは図9に示される赤外線吸収スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

【0057】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶は、例えば、融点測定法による分析において、約 $174.7\sim 179.0$ の融点を示すことにより特徴づけられる。

【0058】

また、本発明化合物のうち、例えば、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩は、少なくとも2つの結晶形態(本明細書中では便宜上、A型結晶、B型結晶と区別して記載する。)をとりうることで確認されている。

10

【0059】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶は、例えば、粉末X線回折スペクトル法による分析において、少なくとも約 10.97 、 11.58 、 14.83 、 16.36 、 16.70 、 19.42 、 20.58 、及び 21.69 度 2θ のピークを有することにより、好ましくは約 5.15 、 6.97 、 7.46 、 10.97 、 11.58 、 13.74 、 14.83 、 15.20 、 16.10 、 16.36 、 16.70 、 17.35 、 18.30 、 18.83 、 19.42 、 19.95 、 20.58 、 21.69 、 22.63 、 22.84 、及び 24.00 度 2θ のピークを有することにより、更に好ましくは後述の実施例6の表1に記載のデータを示すことにより、とりわけ好ましくは図10に示される粉末X線回折スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

20

【0060】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶は、例えば、示差走査熱量測定法による分析において、 135.95 付近の吸熱ピークを有することにより、好ましくは図11に示される示差走査熱量測定チャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

30

【0061】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶は、例えば、赤外線吸収スペクトル法による分析において、 1780 、 1712 、 1599 、 1508 、 1452 、 1388 、 1316 、 1289 、 1217 、 1166 、 1120 、 1090 、 1071 、 1036 、 1026 、 1010 、 957 、 900 、 864 、 817 、 742 、 713 、 680 、 622 、 567 、 550 、 472 、及び 440 cm^{-1} の吸収を有することにより、好ましくは図12に示される赤外線吸収スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

40

【0062】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶は、例えば、融点測定法による分析において、約 $132.0\sim 136.0$ の融点を示すことにより特徴づけられる。

【0063】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のB型結晶は、例えば、粉末X線回折スペクトル法による分析において、少なくとも約 10.01 、 11.88 、 13.87 、 15.01 、 15.87 、 16.07 、 17.81 、 18.65 、 19.17 、

50

及び 22.11 度 2 のピークを有することにより、好ましくは約 4.04、5.04、5.54、6.11、6.60、7.96、8.62、10.01、10.32、11.88、12.88、13.87、15.01、15.87、16.07、16.74、17.17、17.81、18.65、19.17、19.72、20.27、20.93、21.67、22.11、22.56、23.11、23.47、及び 24.21 度 2 のピークを有することにより、更に好ましくは後述の実施例 7 の表 2 に記載のデータを示すことにより、とりわけ好ましくは図 13 に示される粉末 X 線回折スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

【0064】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の B 型結晶は、例えば、示差走査熱量測定法による分析において、134.54 付近の吸熱ピークを有することにより、好ましくは図 14 に示される示差走査熱量測定チャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

10

【0065】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の B 型結晶は、例えば、赤外線吸収スペクトル法による分析において、1781、1711、1600、1507、1315、1287、1220、1203、1166、1119、1088、1070、1036、1027、1010、944、898、863、816、713、681、617、567、531、517、507、484、470、452、437、421、及び 413 cm^{-1} の吸収を有することにより、好ましくは図 15 に示される赤外線吸収スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

20

【0066】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の B 型結晶は、例えば、融点測定法による分析において、約 132.3 ~ 135.3 の融点を示すことにより特徴づけられる。

【0067】

更に、本発明化合物のうち、例えば、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩は、非結晶の結晶形態をとりうることで確認されている。

30

【0068】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶は、例えば、粉末 X 線回折スペクトル法による分析において、結晶様のピークが認められないことにより特徴づけられる。

【0069】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶は、例えば、示差走査熱量測定法による分析において、82.83 付近の吸熱ピークを有することにより、好ましくは図 17 に示される示差走査熱量測定チャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

40

【0070】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶は、例えば、赤外線吸収スペクトル法による分析において、3409、2992、2944、2865、2629、1970、1774、1718、1655、1601、1585、1508、1470、1452、1428、1388、1369、1317、1290、1258、1204、1168、1125、1093、1070、1026、1003、958、866、8

50

06、741、714、687、617、530、496、467、447、及び419 cm^{-1} の吸収を有することにより、好ましくは図18に示される赤外線吸収スペクトルチャートと実質的に同一のデータを示すことにより特徴づけられる。

【0071】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩の非結晶は、例えば、融点測定法による分析において、約112.0~117.0の融点を示すことにより特徴づけられる。

【0072】

本発明化合物の結晶形態は、本明細書中に開示する物理化学的性質によって特定されるものであるが、各々のデータはその性質上多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

【0073】

例えば、粉末X線回折スペクトル法により得られたデータ、例えば、相対強度は、その性質上、結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件等によって多少変わりうるものであるから、結晶形態の同一性の認定においては、回折角(2 θ)や全体的なパターンが重要である。また、結晶形態の同一性の認定においては、必要に応じて、粉末X線回折スペクトルチャートから半値幅を読み取り、回折角(2 θ)や全体的なパターン、相対強度と組合わせて用いてもよい。

【0074】

また、示差走査熱量測定法や赤外線吸収スペクトル法により得られたデータは、その性質上、測定条件等によって多少変わりうるものであるから、結晶形態の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要である。

【0075】

従って、粉末X線回折スペクトル法、示差走査熱量測定法、及び赤外線吸収スペクトル法により得られる少なくとも一つのデータの全体的なパターンが、本明細書で開示する本発明化合物の結晶形態のそれに類似するものは、全て本発明に含まれる。

【0076】

なお、当業者には容易に理解できることであるが、本明細書中、後述の図面に記載する粉末X線回折スペクトルチャートは回折角(2 θ) (度)を横軸(2-Theta-Scala)に、回折強度を縦軸(Lin(Counts))に示したものであり、示差走査熱量測定チャートは時間(分)又は温度()を横軸に、熱流を縦軸に示したものであり、赤外線吸収スペクトルチャートは波長を横軸(Wavenumber [cm^{-1}])に、透過率を縦軸(%T)に示したものである。

【0077】

本発明化合物は、レボドパのプロドラッグ体であり、生体内で代謝を受けることにより、例えば、以下の(1)-(7)の中間体:

(1)(S)-2-アミノ-3-(3-((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸;

(2)(S)-2-アミノ-3-(4-((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)-3-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸;

(3)(S)-2-アミノ-3-(3-((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸;

(4)(S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸;

(5)(S)-2-アミノ-3-(4-((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)-3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸;

(6)(S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-3-((2-ヒドロキシ-2-メチ

10

20

30

40

50

ルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸;及び
 (7)(5)-2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチ
 ルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸;
 の全て若しくは幾つかを経て、レボドパを生成する。

【0078】

前記したように、本発明化合物は、ヒトにおける有効血中濃度(有効血漿中濃度で0.4-1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)のレボドパを長時間与え得るプロドラッグ体であり、レボドパの血中濃度推移を平坦なものとすることによって、ジスキネジアやウェアリングオフといった副作用が発現する可能性を極力抑えたものである。

【0079】

後述の実施例にも記載するが、本発明化合物が有するこの特性は、本発明化合物が有する薬物動態学的なパラメータ、例えば、(1)本発明化合物を投与した際のレボドパの血中濃度推移から算出した「血中濃度-時間曲線下面積(AUC:area under the curve)」と、(2)本発明化合物を投与した際のレボドパの血中濃度推移から算出した「経口投与後6時間の血漿中濃度と最高血漿中濃度(C_{max})の比率($C_{\text{max}}/C_{6\text{hr}}$)」の組み合わせによってもたらされるものである。

【0080】

ここで、(1)本発明化合物を投与した際のレボドパの血中濃度推移から算出した「血中濃度-時間曲線下面積(AUC:area under the curve)」とは、レボドパ曝露の指標とすることができ、そして、(2)本発明化合物を投与した際のレボドパの血中濃度推移から算出した「経口投与後6時間の血漿中濃度と最高血漿中濃度(C_{max})の比率($C_{\text{max}}/C_{6\text{hr}}$)」は、レボドパの血中濃度推移の「平坦化の程度」を表す指標とすることができる。

【0081】

カルボキシエステラーゼの臓器分布がヒトと最も近似しているイヌにおいて、本発明化合物は、例えば、レボドパ量として3 mg/kg を経口投与した場合、上記(1)のAUCにおいて、例えば0.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、好ましくは0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、より好ましくは0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上、特に好ましくは0.85 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上の値を示す。これらの範囲それぞれの上限となる値は、相当量のレボドパ(ここでは3 mg/kg)を経口投与した際のレボドパのAUCの値(実施例の値としては0.96 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を開示する)である。

【0082】

また、同条件下、本発明化合物は、上記(2)の $C_{\text{max}}/C_{6\text{hr}}$ において、例えば100以下、好ましくは75以下、より好ましくは50以下、特に好ましくは20以下、とりわけ好ましくは10以下の値を示す。

【0083】

本発明化合物は、イヌの動態試験において上記(1)AUC、及び(2) $C_{\text{max}}/C_{6\text{hr}}$ の好ましい値の組み合わせを示すことにより、ヒトにおける「有効血中濃度のレボドパを長時間与え得るプロドラッグ体」となり得、そして、「平坦なレボドパの血中濃度推移を与えることによりジスキネジアやウェアリングオフといった副作用が発現する可能性を極力減じたプロドラッグ体」となり得ることができる。

【0084】

[本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、後述の実施例に示す方法で製造することができる。また、以下に示す方法、若しくはこれらに準ずる方法に従っても製造することができるが、これに限定されるものではない。

【0085】

本発明化合物は、レボドパ:

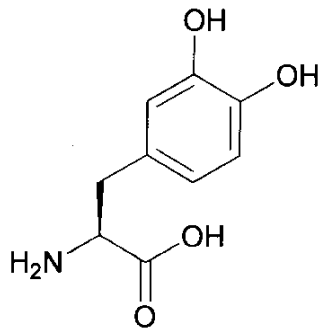
10

20

30

40

【化 2 5】



10

を原料として、(A) アミノ基の保護 (B) カルボキシル基の保護 (C) 水酸基のアシル化 (D) 保護基の脱保護の手順に従って製造することができる。また、所望によって、(A)と(B)の操作の手順を入れ替えてもよい。

【0086】

(A) アミノ基の保護

アミノ基の保護反応はよく知られており、例えば、(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

20

【0087】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、又は無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロリド、チオニルクロリド等)と -20 ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、 $0 \sim 40$ の温度で反応させることにより行われる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水又は水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、アミンと $0 \sim 40$ で反応させることにより行うこともできる。

30

【0088】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、又は無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等)、酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)、又は酸無水物誘導体(ジ-tert-ブチル-ジ-カーボネート等)と、 $0 \sim 40$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと $0 \sim 40$ で反応させることにより行われる。

40

【0089】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンとを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、又は無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、又は非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロパンホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、T3P)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(H

50

O B t) を用いるか又は用いないで、0 ~ 40 で反応させることにより行われる。

【0090】

これら(1)、(2)及び(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行うことが望ましい。

【0091】

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

10

【0092】

(B)カルボキシル基の保護

カルボキシル基の保護反応はよく知られており、例えば、(1)酸ハライドを用いる方法、(2)混合酸無水物を用いる方法、(3)縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0093】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1)酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、又は無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロリド、チオニルクロリド等)と-20 ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、又は非存在下、アルコールと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0 ~ 用いる溶媒の還流温度で反応させることにより行われる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水又は水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0 ~ 40 で反応させることにより行うこともできる。

20

【0094】

(2)混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、又は無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド等)、又は酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0 ~ 40 で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アルコールと0 ~ 40 で反応させることにより行われる。

30

【0095】

(3)縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールとを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、又は無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、又は非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロパンホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、T3P)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか又は用いないで、0 ~ 40 で反応させることにより行われる。

40

【0096】

これら(1)、(2)及び(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行うことが望ましい。

【0097】

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、トリ

50

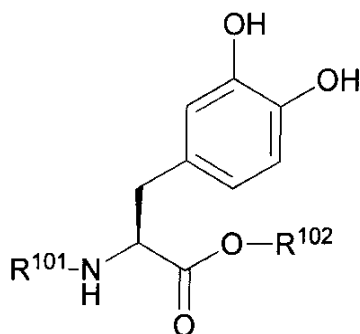
クロロエチル、ベンジル (Bn)、フェナシル、p-メトキシベンジル、トリチル、2-クロロトリチル等が挙げられる。

【0098】

(C) 水酸基のアシル化

レボドバのアミノ基とカルボキシル基を保護した化合物、すなわち、

【化26】

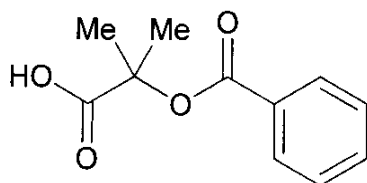


10

(式中、 R^{101} はアミノ基の保護基を表し、 R^{102} はカルボキシル基の保護基を表す。)
で示される化合物の水酸基のアシル化は、

20

【化27】



30

で示されるカルボン酸を、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、又は無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロリド、チオニルクロリド等) と $-20 \sim$ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アルコールと有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、 $0 \sim 40$ の温度で反応させることにより行われる。また、有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水、又は水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、酸ハライドと $0 \sim 40$ で反応させることにより行うこともできる。

【0099】

(D) 保護基の脱保護

R^{101} 、 R^{102} で示した保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。例えば、

40

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

【0100】

50

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、又は炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、或いはその水溶液、若しくはこれらの混合物を用いて、0～40の温度で行われる。

【0101】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、又は無機酸（塩酸、硫酸等）、若しくはこれら

10

【0102】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸、又はそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧又は加圧下の水素雰囲気下又はギ酸アンモニウム存在下、0～200の温度で行われる。

20

【0103】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40の温度で行われる。

【0104】

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH 4.2～7.2の緩衝液又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40の温度で行われる。

【0105】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水、又はそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）、及び/又は有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下又は非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40の温度で行われる。

30

【0106】

また、上記以外にも、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)(T. W. Greene著, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法によって、脱保護反応を行うことができる。

40

【0107】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

【0108】

なお、上記したように、本発明化合物はその結晶形態によって限定されるものではない。即ち、本発明化合物は結晶であってもよく、また、非結晶であってもよい。或いは、結晶と非結晶の任意の割合の混合物であってもよい。

50

【0109】

本発明化合物の幾つかの結晶形態については、後述の実施例にその詳細な製造方法を開示しており、その手順に従って製造することができる。また、以下に示す方法、若しくはこれらに準ずる方法に従っても製造することができるが、これに限定されるものではない。

【0110】

例えば、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩は、以下に記載した方法、これらに準ずる方法又は実施例に記載した方法により、その結晶を製造することができる。

10

【0111】

より具体的には、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶は、以下の方法1~方法2:

(方法1) (2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸をp-トルエンスルホン酸を用いた脱保護反応に付した後、単離することなく(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の溶媒和物を製造し、減圧下、加熱乾燥することでA型結晶を製造する方法;

20

(方法2) (2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸をp-トルエンスルホン酸を用いた脱保護反応に付した後、非晶質を取り出し、非晶質の再結晶を行うことでA型結晶を製造する方法;
の反応によって製造することができる。

【0112】

以下、それぞれの方法について、詳細に説明する。

(方法1)

方法1は、(2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸をp-トルエンスルホン酸を用いた脱保護反応に付した後、単離することなく(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の溶媒和物を製造し、減圧下、加熱乾燥することでA型結晶を製造する方法である。

30

【0113】

tert-ブトキシカルボニル基のp-トルエンスルホン酸による脱保護は公知であり、例えば、有機溶媒(アセトニトリル、エタノール、酢酸エチル、tert-ブチルメチルエーテル、n-ヘプタン、イソプロピルエーテル、又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、若しくはそれらと水の混合溶媒中、0.5~10当量、好ましくは0.5~3当量、より好ましくは0.5~1.5当量のp-トルエンスルホン酸若しくはその1水和物の存在下、0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~90の温度で行われる。

40

【0114】

その後、単離操作を行うことなく、0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~90の温度でスラリー攪拌することで得られた溶媒和物を、減圧下、30~100、好ましくは30~70で加熱乾燥することによりA型結晶を製造することができる。

【0115】

なお、方法1において使用する溶媒としては、アセトニトリルとtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒、酢酸エチルとtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒、アセトニトリルと水の混合溶媒が好ましい。

【0116】

50

(方法2)

方法2は、(2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸をp-トルエンスルホン酸を用いた脱保護反応に付した後、非晶質を取り出し、非晶質の再結晶を行うことでA型結晶を製造する方法である。

【0117】

再結晶のための非晶質は、上記(方法1)に記載した脱保護反応の後、用いた溶媒を減圧下濃縮することにより製造することができる。

【0118】

得られた非晶質は、有機溶媒(アセトニトリル、エタノール、酢酸エチル、tert-ブチルメチルエーテル、n-ヘプタン、イソプロピルエーテル、又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、若しくはそれらと水の混合溶媒中、再結晶することにより、或いは0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~90の温度でスラリー攪拌することにより得られた溶媒和物を、減圧下、30~100、好ましくは30~70で加熱乾燥することによりA型結晶を製造することができる。

【0119】

なお、方法2において、脱保護反応に用いる溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトニトリルと水の混合溶媒、酢酸エチルと水の混合溶媒が好ましく、特に、アセトニトリルと水の混合溶媒が好ましい。また、再結晶の操作は、酢酸エチルとtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒、アセトニトリルとtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒、酢酸エチルとn-ヘプタンの混合溶媒、エタノールとイソプロピルエーテルの混合溶媒中で行うことが好ましく、特に、アセトニトリルとtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒中で行うことが好ましい。

【0120】

他方、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のB型結晶は、以下の方法3~方法4:

(方法3)(2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸をp-トルエンスルホン酸を用いた脱保護反応に付した後、単離することなく(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の溶媒和物を製造し、減圧下、加熱乾燥することでB型結晶を製造する方法;

(方法4)前述した方法1又は方法2でA型結晶を製造した後、有機溶媒(アセトン等)中、若しくはそれらと水の混合溶媒中、再結晶することにより、或いはスラリー攪拌することにより得られた溶媒和物を、減圧下、加熱乾燥することでB型結晶を製造する方法;の反応によって製造することができる。

【0121】

以下、それぞれの方法について、詳細に説明する。

【0122】

(方法3)

方法3は、(2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸をp-トルエンスルホン酸を用いた脱保護反応に付した後、単離することなく(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の溶媒和物を製造し、減圧下、加熱乾燥することでB型結晶を製造する方法である。

【0123】

(2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸

10

20

30

40

50

の脱保護は、アセトン、又はアセトンと水の混合溶媒中、0.5～10当量、好ましくは0.5～3当量、より好ましくは0.5～1.5当量のp-トルエンスルホン酸若しくはその1水和物の存在下、0～60で行われる。

【0124】

その後、単離操作を行うことなく、0～60の温度でスラリー攪拌することで得られた溶媒和物を、減圧下、30～100、好ましくは30～70で加熱乾燥することによりB型結晶を製造することができる。

なお、方法3において使用する溶媒としては、アセトンが好ましい。

【0125】

(方法4)

方法4は、前述した方法1又は方法2でA型結晶を製造した後、有機溶媒(アセトン等)中、若しくはそれらと水の混合溶媒中、再結晶することにより、或いはスラリー攪拌することにより得られた溶媒和物を、減圧下、加熱乾燥することでB型結晶を製造する方法である。

【0126】

方法1又は方法2によって製造した(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶を、アセトン、又はアセトンと水の混合溶媒中に懸濁し、0～60でスラリー攪拌することにより得られた溶媒和物を、減圧下、25～100、好ましくは25～70で加熱乾燥することによりB型結晶を製造することができる。

なお、方法4において使用する溶媒としては、アセトンが好ましい。

【0127】

また、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体は、以下に記載した方法、これらに準ずる方法又は実施例に記載した方法で製造することができる。

【0128】

より具体的には、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を、無機塩基、有機塩基、又は有機エポキシド化合物を用いて方法5～7:

(方法5)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を無機塩基で脱塩する方法;

(方法6)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を有機塩基で脱塩する方法;

(方法7)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を有機エポキシド化合物で脱塩する方法;

の反応に付すか、或いは、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩を、無機塩基、又は有機塩基を用いて方法8～9:

(方法8)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩を無機塩基で脱塩する方法;

(方法9)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩を有機塩基で脱塩する方法;

の反応に付して製造することができる。

【0129】

以下、それぞれの方法について、詳細に説明する。

10

20

30

40

50

(方法5)

方法5は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を無機塩基で脱塩する方法である。アミノ酸の塩酸塩の無機塩基による脱塩反応は公知であり、例えば、溶媒(アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等)若しくはその水溶液を0.5~1.0当量、好ましくは0.5~3当量、より好ましくは0.5~1.5当量用いて、0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~40で反応させることにより行われる。

【0130】

10

(方法6)

方法6は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を有機塩基で脱塩する方法である。アミノ酸の塩酸塩の有機塩基による脱塩反応は公知であり、例えば、溶媒(アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン等)を0.5~1.0当量、好ましくは0.5~3当量、より好ましくは0.5~1.5当量用いて、0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~40で反応させることにより行われる。

【0131】

20

(方法7)

方法7は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩を有機エポキシド化合物で脱塩する方法である。アミノ酸の塩酸塩の有機エポキシド化合物による脱塩反応は公知であり、例えば、溶媒(アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、有機エポキシド化合物(エピクロロヒドリン、エチレンオキシド、スチレンオキシド等)を0.5~1.0当量用いて、0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~60で反応させることにより行われる。

【0132】

30

(方法8)

方法8は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩を無機塩基で脱塩する方法である。ここで、原料としての(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩は結晶であってもよく、また、非結晶であってもよい。或いは、結晶と非結晶の任意の割合の混合物であってもよい。アミノ酸のトシル酸塩の無機塩基による脱塩反応は公知であり、例えば、溶媒(アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、又はそれらの2以上の混合溶媒等)中、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等)若しくはその水溶液を0.5~1.0当量、好ましくは0.5~3当量、より好ましくは0.5~1.5当量用いて、0~用いた溶媒の沸点、好ましくは0~40で反応させることにより行われる。

【0133】

40

(方法9)

方法9は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩を有機塩基で脱塩する方法である。ここで、原料としての(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩は結晶であってもよく、また、非結晶であってもよい。或いは、結晶と非結晶の任意の割合の混合物であってもよい。アミノ酸のトシル酸塩の有機塩基による脱塩反応は公

50

知であり、例えば、溶媒（アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水、又はそれらの2以上の混合溶媒等）中、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン等）を0.5～10当量、好ましくは0.5～3当量、より好ましくは0.5～1.5当量用いて、0～用いた溶媒の沸点、好ましくは0～40 で反応させることにより行われる。

【0134】

そして、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶は以下に記載した方法、これらに準ずる方法又は実施例に記載した方法で製造することができる。

【0135】

より具体的には、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶は、以下の方法10～11：

(方法10)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5～9で製造した後、粗体を単離することなくA型結晶を製造する方法；

(方法11)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5～9で製造した後、粗体を単離して、A型結晶へと変換する方法；

の反応によって製造することができる。

【0136】

以下、それぞれの方法について、詳細に説明する。

(方法10)

方法10は、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5～9で製造した後、粗体を単離することなくA型結晶を製造する方法である。

【0137】

前述の方法5～9、好ましくは方法7又は方法9で製造した粗体を、脱塩反応に用いた溶媒（アセトニトリル等）中、0～80、好ましくは0～50、より好ましくは0～30 でスラリー攪拌した後、減圧下、25～100、好ましくは25～70 で加熱乾燥することによりA型結晶を製造することができる。

なお、方法10において使用する溶媒としては、アセトニトリルが好ましい。

【0138】

(方法11)

方法11は(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5～9で製造した後、粗体を単離して、A型結晶へと変換する方法である。

【0139】

前述の方法5～9の方法で製造した粗体を、単離した後に有機溶媒（アセトニトリル等）に懸濁し、0～80、好ましくは0～50、より好ましくは0～30 でスラリー攪拌した後、減圧下、25～100、好ましくは25～70 で加熱乾燥することによりA型結晶を製造することができる。

なお、方法11において使用する溶媒としては、アセトニトリルが好ましい。

【0140】

他方、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶は、以下の方法12～13：

(方法12)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5～9で製造した後、粗体を単離することなくB型結晶を製造する方法；

10

20

30

40

50

(方法13)(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5~9で製造した後、粗体を単離して、B型結晶へと変換する方法；
の反応によって製造することができる。

【0141】

以下、それぞれの方法について、詳細に説明する。

(方法12)

方法12は、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5~9で製造した後、粗体を単離することなくB型結晶を製造する方法である。

10

【0142】

前述の方法5~9の方法で製造した粗体を、脱塩反応に用いた溶媒(アセトニトリル等)と水の100:1~100:50、好ましくは100:1~100:10、より好ましくは100:5~100:10の混合溶媒中、0~80、好ましくは0~60で撹拌した後、有機溶媒(アセトニトリル等)を加えることで再結晶を行い、得られた結晶を減圧下、25~100、好ましくは25~70で加熱乾燥することによりB型結晶を製造することができる。

なお、方法12において使用する溶媒としては、アセトニトリルが好ましい。

【0143】

(方法13)

方法13は、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体を前述の方法5~9で製造した後、粗体を単離して、B型結晶へと変換する方法である。

20

【0144】

前述の方法5~9の方法で製造した粗体を、単離した後に有機溶媒と水の100:1~100:50、好ましくは100:1~100:10、より好ましくは100:5~100:10の混合溶媒に溶解し、0~80、好ましくは0~60で撹拌した後、有機溶媒(アセトニトリル等)を加えることで再結晶を行い、得られた結晶を減圧下、25~100、好ましくは25~70で加熱乾燥することによりB型結晶を製造することができる。

30

なお、方法13において使用する溶媒としては、アセトニトリルが好ましい。

【0145】

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶とB型結晶は互いに相互変換することも可能である。即ち、A型結晶を前述した方法12又は方法13の反応に付すことでB型結晶を得ることができる。また、B型結晶を前述した方法10又は方法11の反応に付すことでA型結晶を得ることができる。

【0146】

本発明化合物は、上記の方法以外にも、公知の方法、例えば、コンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ:ア・ガイド・トゥ・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999))等に記載された方法、又は公知の方法を一部改変した方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。

40

【0147】

本明細書中の各反応において、原料として用いた化合物はそれ自体公知であるか、或いは公知の方法により容易に製造することができる。

【0148】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴又はマイクロウェーブを用いて行うことができる。

50

【0149】

本明細書中の各反応においては、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

【0150】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下又は減圧下における蒸留、シリカゲル又はケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂或いはカラムクロマトグラフィー又は洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は反応毎に行なってもよいし、幾つかの反応終了後に行なってもよい。

10

【0151】

[毒性]

本発明化合物の毒性は低いものであるため、医薬品として安全に使用することができる。特に本発明化合物は変異原性を有しないため、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群のような、実に数年や数十年にわたって薬物を服用しなけれなければならない場合にも、患者は安心して服用を続けることができる。

【0152】

[医薬品への適用]

本発明化合物は、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の予防及び/又は治療に有用である。ここで、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の予防及び/又は治療には、パーキンソン病やパーキンソン症候群の予防や治療といった文言通りの意味のほか、例えば、ジスキネジアの発症予防、ジスキネジアの重症度軽減、パーキンソン病やパーキンソン症候群の病態進行抑制（ドパミン神経保護作用）、パーキンソン病やパーキンソン症候群の非運動症状（例えば、睡眠障害（例：入眠障害、頻回中途覚醒、レム睡眠行動異常、睡眠時呼吸障害、覚醒障害、睡眠相後退症候群、夜驚症、夜間頻尿、睡眠麻痺、睡眠関連摂食障害等）、精神症状（例：うつ症状、不安、感情鈍麻、快感喪失、幻覚、妄想、衝動制御障害、ドパミン調節障害等）、自律神経症状（例：嘔気、便秘、垂涎等の消化器症状や、起立性低血圧、食後性低血圧、発汗発作、あぶら顔、排尿障害、勃起不全等）、認知機能障害、疲労、性機能障害、しびれ、痛み等）の予防及び/又は治療も含まれる。そして、本発明化合物はレボドパのプロドラッグ体であるがゆえに、レボドパが治療薬として用いられ、或いは有効性が期待されるその他の疾患、例えば、レビー小体病、鬱病、注意力欠如障害、統合失調症、躁鬱病、認知機能障害、下肢静止不能症候群（レストレスレッグス症候群）、周期性四肢運動障害、遅発性ジスキネジー、ハンチントン病、トゥレット症候群、高血圧症、嗜癪障害、鬱血性心不全、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛、繊維筋痛症、自閉症、薬物依存症、ナルコレプシー又は日中の過度の眠気等の疾患、ドパ反応性ジストニア、植物状態、ペリー症候群、瀬川病、悪性症候群、射精障害、胃不全麻痺、レッシュ・ナイハン病、弱視、肺高血圧症、大脳皮質基底核変性症、フェニルケトン尿症、パニック発作、性欲減退、嚔下反射障害、多系統萎縮症等の予防及び/又は治療にも有用である。

20

30

【0153】

前記レビー小体病は、病理学的にレビー小体が観察される疾患であればよく、例えば、レビー小体型認知症等が含まれる。

40

【0154】

また、本発明化合物は、上記疾患のほか、ドパミン刺激により改善が期待される疾患や、ノルアドレナリンの減少により導かれる疾患の予防及び/又は治療にも有用である。

【0155】

ここで、ドパミン刺激により改善が期待される疾患としては、例えば、小児多動症、妊娠中毒症、悪性高血圧、てんかん等が挙げられる。

【0156】

また、ノルアドレナリンの減少により導かれる疾患としては、例えば、起立性低血圧、

50

クモ膜下出血、脳梗塞、気管支喘息や百日咳等に伴う気管支痙攣、インスリン投与による低血糖症状、虹彩毛様体炎における虹彩癒着等が挙げられる。

【 0 1 5 7 】

本発明化合物は、例えば、(1)その予防、治療及び/又は症状改善効果の補完及び/又は増強、(2)その動態・吸収改善、投与量の低減及び/又は(3)その副作用の軽減のために、例えば、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の予防及び/又は治療に用いられる、例えば、レボドパ又はその類縁体、芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬、これらを組み合わせたドパミン補充療法のための配合剤、ドパミン受容体作働薬、ドパミン放出薬、モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬、ドパミン取りこみ阻害薬、抗コリン薬、ニコチン性アセチルコリン受容体作働薬、ノルアドレナリン受容体作働薬、 α_2 受容体拮抗薬、セロトニン受容体作働薬、5-HT_{1A}選択的作働/ D_2 受容体拮抗薬、アデノシン受容体(A_{2A})拮抗薬、NMDA受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体(CB₁)作働薬、AMPA受容体拮抗薬、グルタミン酸遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、覚醒薬、混合系統キナーゼ(mixed lineage kinase)阻害薬、エストロゲン類似薬、抗精神病薬、神経栄養因子、神経保護薬、イムノフィリンリガンド、遺伝子治療、細胞療法、ボツリヌス毒素等と組み合わせて用いてもよい。

10

【 0 1 5 8 】

ここで、レボドパ又はその類縁体としては、例えば、レボドパ(levodopa)、メレボドパ(melevodopa)、エチレボドパ(etilevodopa)等が挙げられる。

20

【 0 1 5 9 】

芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬としては、例えば、ベンセラジド(benserazide)、塩酸ベンセラジド(benserazide hydrochloride)、カルビドパ(carbidopa)、カルビドパ水和物(carbidopa hydrate)等が挙げられる。

【 0 1 6 0 】

カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬としては、例えば、エンタカポン(entacapone)、トルカポン(tolcapone)、ニテカポン(nitecapone)、BIA-3-202、CGP-28014等が挙げられる。

【 0 1 6 1 】

これらを組み合わせたドパミン補充療法のための配合剤としては、例えば、レボドパ・ベンセラジド配合剤(levodopa/benserazide combination preparation)、レボドパ・カルビドパ配合剤(levodopa/carbidopa combination preparation)、レボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤(levodopa/carbidopa/entacapone combination preparation)、メレボドパ・カルビドパ配合剤(melevodopa/carbidopa combination preparation)等が挙げられる。

30

【 0 1 6 2 】

ドパミン受容体作働薬としては、例えば、カベルゴリン(cabergoline)、ペルゴリド(pergolide)、メシル酸ペルゴリド(pergolide mesylate)、ブロモクリプチン(bromocryptine)、メシル酸ブロモクリプチン(bromocryptine mesylate)、プラミペキソール(pramipexole)、塩酸プラミペキソール水和物(pramipexole hydrochloride hydrate)、ロピニロール(ropinirole)、塩酸ロピニロール(ropinirole hydrochloride)、タリペキソール(talipexole)、 α -ジヒドロエルゴクリプチン(alpha-dihydroergocryptine)、アポモルフィン(apomorphine)、塩酸アポモルフィン(apomorphine hydrochloride)、スマニロール(sumanitrol)、テルグリド(terguride)、ピフェプルノクス(bifeprunox)、ピリベジル(piribedil)、リスリド(lisuride)、マレイン酸リスリド(lisuride maleate)、ロチゴチン(rotigotine)、DAR-0100、SLV-308等が挙げられる。

40

【 0 1 6 3 】

ドパミン放出薬としては、例えば、アマンタジン(amantadine)、塩酸アマンタジン(amantadine hydrochloride)、ブジピン(budipine)等が挙げられる。

【 0 1 6 4 】

50

モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害薬としては、例えば、セレギリン (selegiline)、サフィナミド (safinamide)、サフラジン (safrazine)、デプレニル (deprenil)、モフェギリン (mofegiline)、ラサギリン (rasagiline)、メシル酸ラサギリン (rasagiline mesylate)、ラザベミド (lazabemide)、塩酸ラザベミド (lazabemide hydrochloride) 等が挙げられる。

【0165】

ドパミン取りこみ阻害薬としては、例えば、モダフィニル (modafinil)、NS-2330等が挙げられる。

【0166】

抗コリン薬としては、例えば、トリヘキシフェニジル (trihexyphenidyl)、塩酸トリヘキシフェニジル (trihexyphenidyl hydrochloride)、ピペリデン (biperiden)、プロフェナミン (profenamine)、メチキセン (metixene)、塩酸メチキセン (metixene hydrochloride)、ピロヘプチン (piroheptine)、塩酸ピロヘプチン (piroheptine hydrochloride)、マザチコール (mazaticol)、塩酸マザチコール (mazaticol hydrochloride) 等が挙げられる。

10

【0167】

ニコチン性アセチルコリン受容体作働薬としては、例えば、アルチニクリン (altinicline)、マレイン酸アルチニクリン (altinicline maleate) 等が挙げられる。

【0168】

ノルアドレナリン受容体作働薬としては、例えば、ドロキシドパ (droxidopa) 等が挙げられる。

20

【0169】

2受容体拮抗薬としては、例えば、フィパメゾール (fipamezole) 等が挙げられる。

【0170】

セロトニン受容体作働薬としては、例えば、ACP-103等が挙げられる。

【0171】

5-HT_{1A}選択的作働/D₂受容体拮抗薬としては、例えば、サリゾタン (sarizotan)、塩酸サリゾタン (sarizotan hydrochloride) 等が挙げられる。

【0172】

アデノシン受容体 (A_{2A}) 拮抗薬としては、例えば、イストラデフィリン (istradefylline)、Sch-63390、VR-2006等が挙げられる。

30

【0173】

NMDA受容体拮抗薬としては、例えば、レマセミド (remacemide)、塩酸レマセミド (remacemide hydrochloride) 等が挙げられる。

【0174】

カンナビノイド受容体 (CB₁) 作働薬としては、例えば、AVE-1625等が挙げられる。

【0175】

AMPA受容体拮抗薬としては、例えば、タランパネル (talampanel)、E-2007等が挙げられる。

【0176】

グルタミン酸遊離抑制薬としては、例えば、リルゾール (riluzole) 等が挙げられる。

40

【0177】

抗ヒスタミン薬としては、例えば、プロメタジン (promethazine) 等が挙げられる。

【0178】

抗てんかん薬としては、例えば、ゾニサミド (zonisamide) 等が挙げられる。

【0179】

抗うつ薬としては、例えば、ノルトリプチリン (nortriptyline)、イミプラミン (imipramine)、アミトリプチリン (amitriptyline)、クロミプラミン (clomipramine)、デシプラミン (desipramine)、マプロチリン (maprotiline)、ミアンセリン (mianserin)、セチプチリン (setiptiline)、フルオキセチン (fluoxetine)、フルボキサミン (f

50

luvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、パロキセチン (paroxetine)、ミルタザピン (mirtazapine)、デュロキセチン (duloxetine) 等が挙げられる。

【0180】

覚醒薬としては、例えば、メチルフェニデート (methylphenidate) 等が挙げられる。

【0181】

混合系統キナーゼ (mixed lineage kinase) 阻害薬としては、例えば、CEP-1347等が挙げられる。

【0182】

エストロゲン類似薬としては、例えば、MITO-4509等が挙げられる。

【0183】

抗精神病薬としては、例えば、クロザピン (clozapine)、クエチアピン (quetiapine)、フマル酸クエチアピン (quetiapine fumarate)、オランザピン (olanzapine)、リスペリドン (risperidone)、チアプリド (tiapride)、アリピプラゾール (aripiprazole) 等が挙げられる。

【0184】

神経栄養因子としては、例えば、GDNF、PYM-50028、SR-57667、レテプリニウムカリウム (leteprininum potassium) 等が挙げられる。

【0185】

神経保護薬としては、例えば、TCH-346等が挙げられる。

【0186】

イムノフィリンリガンドとしては、例えば、GPI-1485等が挙げられる。

【0187】

遺伝子治療としては、例えば、CERE-120、NLX-XI、P63等が挙げられる。

【0188】

細胞療法としては、例えば、スフェラミン (spheramine) 等が挙げられる。

【0189】

特に、本発明化合物を投与する際には、芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬であるカルビドパ、カルビドパ水和物、ベンセラジド、塩酸ベンセラジド、及び / 又はカテコール - O - メチル基転移酵素阻害薬であるエンタカポン、トルカポン、ニテカポン、BIA-3-202、CGP-28014とともに組み合わせて投与することで、本発明化合物によってもたらされるレボドパの持続的な血中濃度推移は更に延長され、1日3回、好ましくは1日2回の投与で、レボドパの血中濃度として0.1 - 1.5 µg/mL、好ましくは0.2 - 1.4 µg/mL、より好ましくは0.3 - 1.2 µg/mLの範囲を、特に好ましくはレボドパの有効血中濃度とされる0.4 - 1 µg/mLの範囲を概ね12時間以上、好ましくは14時間以上、特に好ましくは16時間維持することが可能となる。

【0190】

本発明化合物とこれら他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与及び時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0191】

前記他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢及び体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1質量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、前記他の薬剤には、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0192】

10

20

30

40

50

本発明化合物又は本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的又は局所的に、経口又は非経口の形で投与される。

【0193】

本発明化合物の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、100mgから3gの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、又は成人一人当たり、一回につき、10mgから1gの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、又は一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0194】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0195】

本発明化合物又は本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤若しくは内服用液剤、経口投与における徐放性製剤又は非経口投与のための注射剤、外用剤、吸入剤若しくは坐剤等として用いられる。

【0196】

経口投与のための内服用固形剤には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤及び顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセル及びソフトカプセルが含まれる。

【0197】

このような内服用固形剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質はそのままか、又は賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。更に、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0198】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤及びエリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノール、又はそれらの混液等）に溶解、懸濁又は乳化される。更に、この液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤又は緩衝剤等を含有していてもよい。

【0199】

また、経口投与における徐放性製剤もまた有効である。これらの徐放性製剤に用いるゲル形成物質とは、溶媒を含んで膨潤し、そのコロイド粒子が互いにつながり、三次元の網目構造をとり、流動性を失ったゼリー様の物体を形成し得る物質である。製剤上は、主に結合剤、増粘剤及び徐放性基剤として使用される。例えば、アラビアゴム、カンテン、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロース又はヒドロキシエチルメチルセルロースが使用できる。

【0200】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液及び用時溶剤に溶解又は懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ又はそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁又は乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアル

10

20

30

40

50

コール類等及びそれらの組み合わせが用いられる。更に、この注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤又は保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また、無菌の固形剤（例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化又は無菌の注射用蒸留水又は他の溶剤に溶解される。）として使用することもできる。

【0201】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤及び点鼻剤等が含まれる。これらはひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、公知の方法又は通常使用されている処方により調製される。

10

【0202】

噴霧剤、吸入剤、及びスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム或いはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2868691号及び同第3095355号に詳しく記載されている。

【0203】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

20

【0204】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

【0205】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸及びその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）又は吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

30

【0206】

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0207】

軟膏剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に混和又は溶解させて調製される。軟膏基剤は、公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸又は高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤又はかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は2種以上を混合して用いられる。更に、保湿剤、保存剤、

40

50

安定化剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

【0208】

ゲル剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は2種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

10

【0209】

クリーム剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶解又は乳化させて製造される。クリーム基剤は、公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は2種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

20

【0210】

湿布剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は2種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

【0211】

貼付剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は2種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

30

【0212】

リニメント剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤及び懸濁化剤等から選ばれるものが単独で又は2種以上に溶解、懸濁又は乳化させて調製される。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

40

【0213】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤及び腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0214】

本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献及び非特許文献若しくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。

【実施例】

【0215】

50

以下、実施例及び生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明化合物の名称、及び実施例に示す化合物の名称は、ACD/Name (バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製)、若しくはChemdraw Ultra (バージョン12.0、Cambridge Soft社製)によって命名した。

【0216】

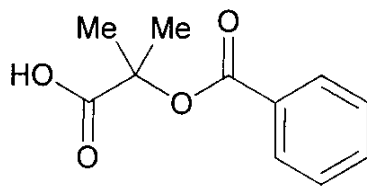
クロマトグラフィーによる分離の箇所及びTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒又は展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMRの箇所に示した数値は記載した測定溶媒を用いた時の¹H-NMRの測定値である。

【0217】

実施例1:

2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパン酸

【化28】



10

20

2-ヒドロキシイソ酪酸(50g)をアセトニトリル(480mL)に溶解した。この溶液にピリジン(78mL)を加え、続いて塩化ベンゾイル(56mL)を加えた。この溶液を室温で40分攪拌した。反応液に2N-塩酸(300mL)を加え、液を酸性にした後、酢酸エチル(400×2mL)で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテル/n-ヘプタンで再結晶し、以下の物性値を有する表題化合物(82g、82%)を得た。

TLC(Rf値): 0.37(酢酸エチル);

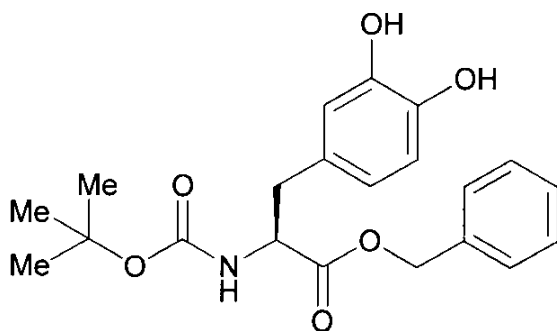
NMR(300MHz, CDCl₃): 8.20-9.40(br, 1H), 8.01-8.06(m, 2H), 7.53-7.59(m, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 1.73(s, 6H)。

【0218】

実施例2:

(2S)-ベンジル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパノアート

【化29】



40

(S)-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(L-DOPA、10.0g)に、ア

50

ルゴン雰囲気下、精製水(30 mL)を加え懸濁液とした。この溶液にトリエチルアミン(14.2 mL)を加え、続いてジ-tert-ブチル-ジ-カーボネート(Boc₂O、13.3 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液を室温下加えた。この溶液を室温で14時間撹拌した。反応溶液に氷冷下2N-塩酸(61 mL)を加え溶液を酸性にした後、酢酸エチル(200 mL × 2)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を精製することなく次工程に用いた。

TLC(Rf値): 0.37(ジクロロメタン:メタノール:酢酸=17:3:1)。

【0219】

先の工程で得られた粗生成物を、N,N-ジメチルホルムアミド(51 mL)に溶解した。この溶液にアルゴン雰囲気下、炭酸水素カリウム(7.6 g)を加え、続いて臭化ベンジル(7.3 mL)を加えた。この溶液を室温下7時間撹拌した。反応溶液に氷冷下、2N-塩酸(92 mL)を加え酸性とした後、n-ヘプタン:酢酸エチル=1:1溶液(150 mL × 2)で抽出した。有機層を合わせて、水(75 mL × 2)、飽和食塩水(75 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を再結晶(酢酸エチル/n-ヘプタン)し、以下の物性値を有する表題化合物(16.2 g、2工程収率82%)を得た。

TLC(Rf値): 0.64(n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=50:50:1);

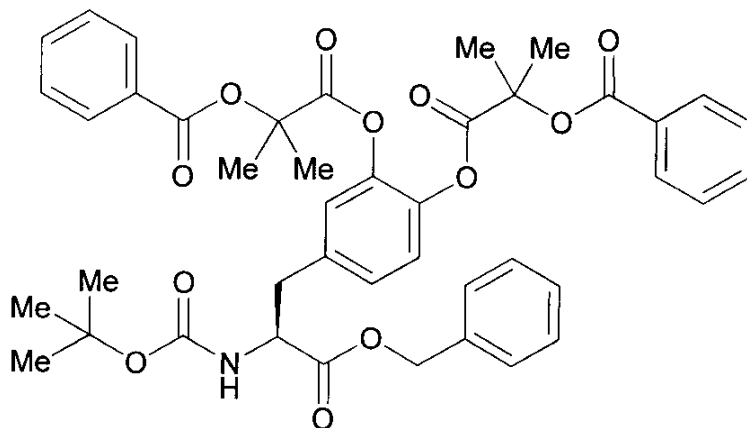
NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.31-7.40(m, 5H), 6.98(d, J=7.8Hz, 1H), 6.44(dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 6.40(d, J=1.8Hz, 1H), 5.26-5.64(br, 2H), 5.05-5.23(m, 2H), 5.00(d, J=8.1Hz, 1H), 4.50-4.58(m, 1H), 2.94(d, J=5.7Hz, 2H), 1.41(s, 9H)。

【0220】

実施例3:

(2S)-((4-(3-(ベンジルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(2-メチル-1-オキソプロパン-2,1-ジイル)ジベンゾアート

【化30】



実施例1で製造した化合物(90.7 g)にトルエン(227 mL)を加え懸濁液とした。この溶液に、アルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド(0.8 mL)を加え、続いて塩化チオニル(38.2 mL)を加えた。反応液を70℃で1時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却後、減圧下濃縮した。残渣にトルエン(170 mL)を加え、減圧下濃縮した。この操作を2回繰り返し、酸クロリドを得た。

【0221】

実施例2で製造した化合物(76.7 g)をアルゴン雰囲気下、アセトニトリル(100 mL)に溶解した。この溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(83 mL)を加え、続い

10

20

30

40

50

て先の反応で製造した酸クロリドを15分間かけて加えた。この溶液を氷冷下、1時間攪拌した。反応溶液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液(800mL)を加えた後、酢酸エチル(800mL×2)で抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水(800mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Teledyne Isco社製中圧分取液体クロマトグラフRedisep(カラム:メインカラム1.5kg;n-ヘキサン:酢酸エチル=8:2-7:3(グラジュエント時間15分)、分取モード)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(118g、95%)を得た。

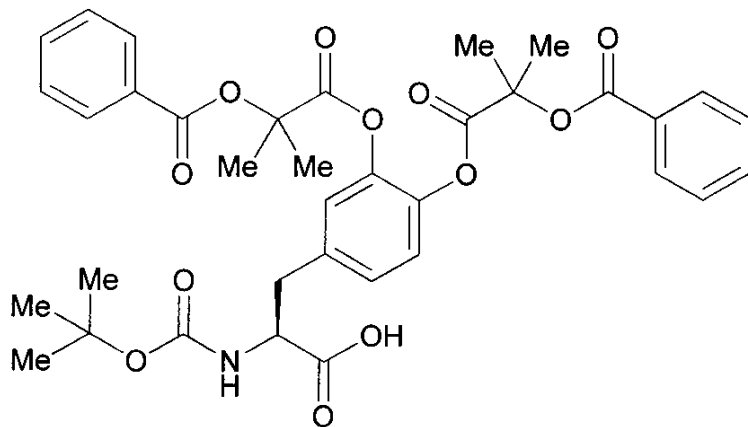
TLC(Rf値):0.44(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR(300MHz,CDCl₃):8.01-8.07(m,4H),7.52-7.60(m,2H),7.38-7.49(m,4H),7.25-7.32(m,5H),7.15(d,J=8.1Hz,1H),7.05(s,1H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),5.12(s,2H),5.02(d,J=7.8Hz,1H),4.55-4.63(m,1H),3.09(d,J=5.4Hz,2H),1.81-1.85(m,12H),1.39(s,9H)。

【0222】

実施例4:

(2S)-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸【化31】



実施例3で製造した化合物(134.4g)をエタノール(400mL)に溶解した。この溶液にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム-炭素(50%含水、14.6g)を加えた。この溶液を、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(400mL)を加え、セライト(商品名)でろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(山善社製中圧分取液体クロマトグラフW-prep2XY(カラム:メインカラム5L、インジェクトカラム3L;n-ヘキサン:酢酸エチル=3:7-0:1(グラジュエント時間20分)、分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(110g、86%)を得た。

TLC(Rf値):0.38(n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=100:100:1);

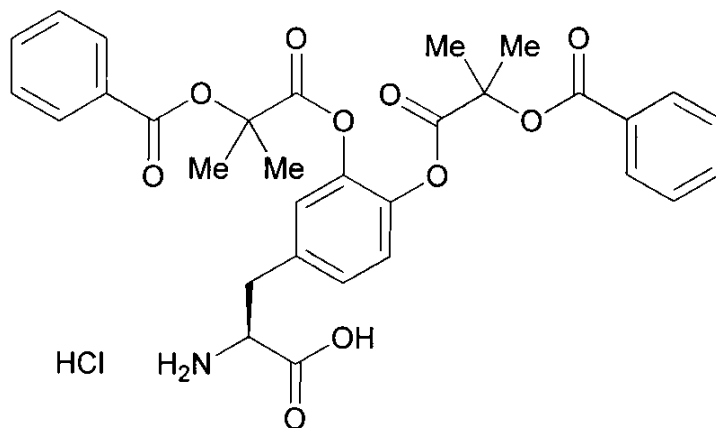
NMR(300MHz,CD₃OD):8.02-8.07(m,4H),7.59-7.66(m,2H),7.46-7.52(m,4H),7.13-7.21(m,3H),4.33(dd,J=9.0,5.1Hz,1H),3.18(dd,J=13.5,5.1Hz,1H),2.93(dd,J=13.5,9.0Hz,1H),1.82(s,12H),1.33(s,9H)。

【0223】

実施例5:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化 3 2】



10

実施例 4 で製造した化合物 (1 1 0 g) に 4 N - 塩化水素 - ジオキサン溶液 (5 0 0 m L) を加えた。この溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することで以下の物性値を有する表題化合物 (9 3 . 2 g 、 9 4 %) を得た。なお、得られた表題化合物は非結晶であり、融点は、約 1 1 2 . 0 ~ 1 1 7 . 0 (日本薬局方記載のキャピラリー法

20

で測定)であった。

T L C (R f 値) : 0 . 6 4 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 5 : 5 : 1) ;

N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8.02-8.06 (m , 4H) , 7.60-7.67 (m , 2H) , 7.46-7.52 (m , 4H) , 7.25-7.30 (m , 3H) , 4.24 (dd , J=8.4 , 5.1Hz , 1H) , 3.37 (dd , J=15.0 , 5.1Hz , 1H) , 3.13 (dd , J=15.0 , 8.4Hz , 1H) , 1.83 (s , 6H) , 1.82 (s , 6H) 。

【 0 2 2 4 】

このようにして得られた (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩の非結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを図 1 6 に、示差走査熱量測定チャートを図 1 7 に、赤外線吸収スペクトルチャートを図 1 8 にそれぞれ示した。

30

【 0 2 2 5 】

(1) 粉末 X 線回折スペクトル法

[測定条件]

装置 : B R U K E R D I S C O V E R w i t h G A D D S (C 2)

ターゲット : C u

フィルター : なし

電圧 : 4 0 k V

電流 : 4 0 m A

露光時間 : 1 8 0 s e c

[結果]

C u - K 線を使用した粉末 X 線回折スペクトル法において、結晶様のピークは認められなかった。

40

【 0 2 2 6 】

(2) 示差走査熱量測定法

[測定条件]

装置 : S E I K O I N S T R U M E N T D S C 6 2 0 0

試料量 : 3 . 7 3 m g

試料セル : A l u m i n i u m S t a n d a r d 4 0 μ L (ピンホール付蓋あり)

窒素流量 : 4 0 m L / m i n

昇温速度 : 1 0 / m i n

50

昇温開始温度：25

【結果】

その結果、82.83 付近に吸熱ピークを有することがわかった。

【0227】

(3) 赤外線吸収スペクトル法

【測定条件】

装置：日本分光 FTIR-660plus / SENSIR DURASCOPE

分解能：4 cm⁻¹

スキャン回数：32

【結果】

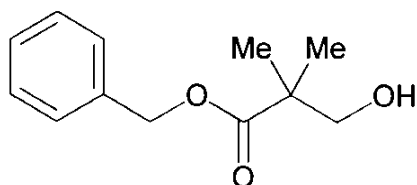
IR (Attenuated total reflectance 法 (以下ATR法と略記する)) : 3409、2992、2944、2865、2629、1970、1774、1718、1655、1601、1585、1508、1470、1452、1428、1388、1369、1317、1290、1258、1204、1168、1125、1093、1070、1026、1003、958、866、806、741、714、687、617、530、496、467、447、419 cm⁻¹。

【0228】

参考例1：

ベンジル 3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノアート

【化33】



2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロパン酸 (10.0 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解した。この溶液に炭酸水素カリウム (10.2 g) を加え、続いて臭化ベンジル (10.7 mL) を加えた。この溶液を室温で16時間攪拌した。反応溶液に水 (300 mL) を加え、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1：4 溶液 (200 × 2 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (山善社製中圧分取液体クロマトグラフW-prep 2XY (カラム：メインカラム4 L、インジェクタラム3 L；n-ヘキサン：酢酸エチル = 1：0-1：1 (グラジュエント時間15分)、分取モードGR) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (17.6 g、100%) を得た。

TLC (Rf 値) : 0.39 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3：1)；

NMR (CDCl₃) : 7.29-7.41 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.57 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)。

【0229】

参考例2：

3-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルチオフェン-2-カルボキシラート

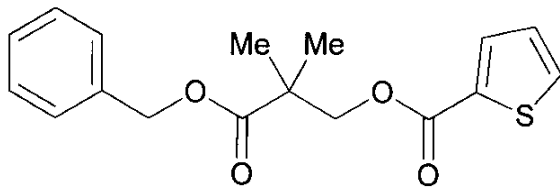
10

20

30

40

【化34】



10

参考例1で製造した化合物(2.0g)をジクロロメタン(30mL)に溶解した。この溶液にトリエチルアミン(2.7mL)を加え、続いて2-チオフェンカルボン酸クロリド(1.5mL)を氷冷下加えた。この溶液を氷冷下2時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(100×2mL)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(山善社製中圧分取液体クロマトグラフW-prep2XY(カラム:メインカラム2L、インジェクトカラムL;n-ヘキサン:酢酸エチル=1:0-8:2(グラジュエント時間15分)、分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(3.0g、100%)を得た。

20

TLC(Rf値): 0.65(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

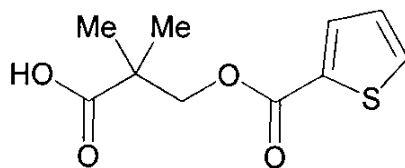
NMR(CDC1₃): 7.67-7.69(m, 1H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.26-7.34(m, 5H), 7.05-7.08(m, 1H), 5.16(s, 2H), 4.34(s, 2H), 1.28(s, 6H)。

【0230】

参考例3:

2,2-ジメチル-3-((チオフェン-2-カルボニル)オキシ)プロパン酸

【化35】



30

参考例2で製造した化合物(3.0g)をエタノール(20mL)に溶解した。この溶液にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム-炭素(50%含水、500mg)を加えた。この溶液を水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル(20mL)を加え、セライト(商品名)でろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(山善社製中圧分取液体クロマトグラフW-prep2XY(カラム:メインカラム2L、インジェクトカラムL;n-ヘキサン:酢酸エチル=8:2-0:1(グラジュエント時間15分)、分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(719mg、33%)を得た。

40

TLC(Rf値): 0.60(酢酸エチル);

NMR(CDC1₃): 7.77-7.79(m, 1H), 7.53-7.55(m, 1H), 7.06-7.10(m, 1H), 4.34(s, 2H), 1.33(s, 6H)。

【0231】

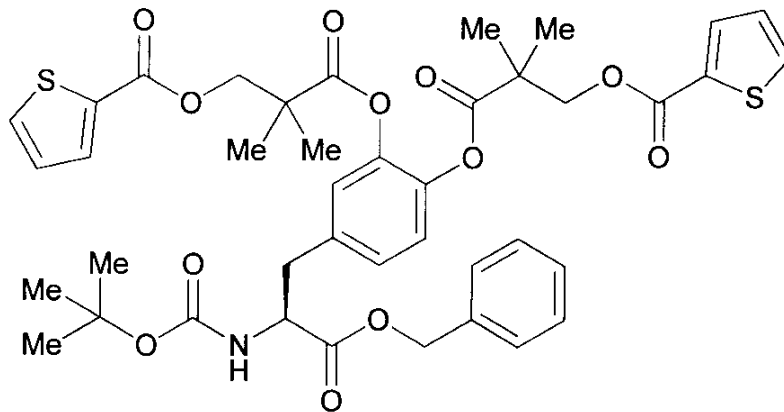
参考例4:

(2S)-((4-(3-(ベンジルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(2

50

, 2 - ジメチル - 3 - オキソプロパン - 3 , 1 - ジイル) ビス(チオフェン - 2 - カルボキシレート)

【化 3 6】



10

実施例 2 で製造した化合物 (7 3 5 m g) と実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 3 で製造した化合物 (1 . 3 g) を用いて、実施例 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物 (1 . 5 g , 9 9 %) を得た。

20

T L C (R f 値) : 0 . 6 0 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

N M R (C D C l ₃) : 7.79-7.82 (m , 2H) , 7.53-7.58 (m , 2H) , 7.26-7.31 (m , 5H) , 7.06-7.11 (m , 2H) , 7.00 (d , J=8.4Hz , 1H) , 6.87-6.94 (m , 2H) , 5.10 (s , 2H) , 4.96-5.04 (m , 1H) , 4.52-4.59 (m , 1H) , 4.43 (s , 2H) , 4.42 (s , 2H) , 2.99-3.06 (m , 2H) , 1.34-1.35 (m , 21H) .

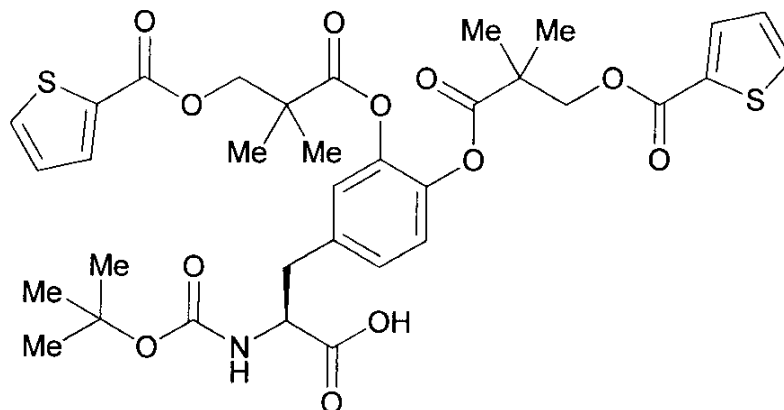
【 0 2 3 2】

参考例 5 :

(2 S) - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 , 2 - ジメチル - 3 - ((チオフェン - 2 - カルボニル) オキシ) プロパノイル) オキシ) フェニル) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸

30

【化 3 7】



40

実施例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 4 で製造した化合物 (1 . 5 g) を用い、実施例 4 と同様の操作を行うことで、以下の物性値を有する表題化合物 (5 8 8 m g , 4 4 %) を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 1 2 (酢酸エチル) ;

50

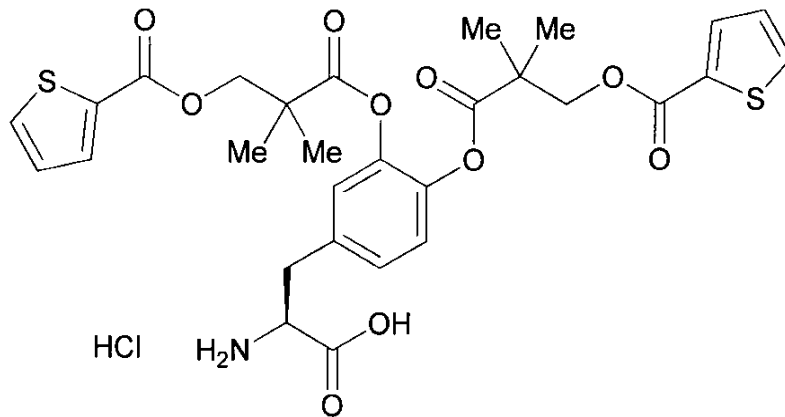
NMR (CDCl₃) : 7.74-7.85 (m, 2H), 7.03-7.18 (m, 4H), 6.99-7.12 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.05-4.22 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 21H)。

【0233】

参考例6：

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2,2-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)オキシ)プロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化38】



10

20

実施例4で製造した化合物の代わりに参考例5で製造した化合物(580mg)を用い、実施例5と同様の操作を行うことで、以下の物性値を有する表題化合物(528mg、100%)を得た。

TLC(Rf値) : 0.74(酢酸エチル：酢酸：水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR(CD₃OD) : 7.75-7.84 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.17-4.23 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.09 (dd, J=14.4, 8.4Hz, 1H), 1.41-1.44 (m, 12H)。

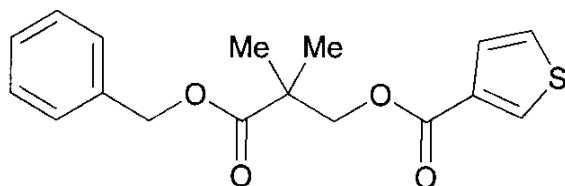
30

【0234】

参考例7：

3-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルチオフェン-3-カルボキシラート

【化39】



40

参考例1で製造した化合物(2.0g)と2-チオフェンカルボン酸クロリドの代わりに3-チオフェンカルボン酸クロリド(2.1g)を用い、参考例2と同様の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物(3.1g、100%)を得た。

TLC(Rf値) : 0.50(n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : 7.89-7.91 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H),

50

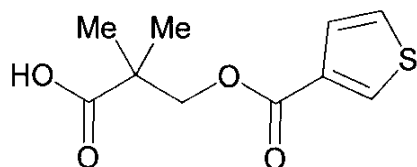
5.16 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.32 (s, 6H)。

【 0 2 3 5 】

参考例 8 :

2, 2 - ジメチル - 3 - ((チオフェン - 3 - カルボニル) オキシ) プロパン酸

【化 4 0】



10

参考例 2 で製造した化合物の代わりに参考例 7 で製造した化合物 (3 . 1 g) を用いて参考例 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物 (3 5 4 m g 、 1 6 %) を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 1 2 (酢酸エチル) ;

N M R (C D C l ₃) : 8.08-8.10 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)。

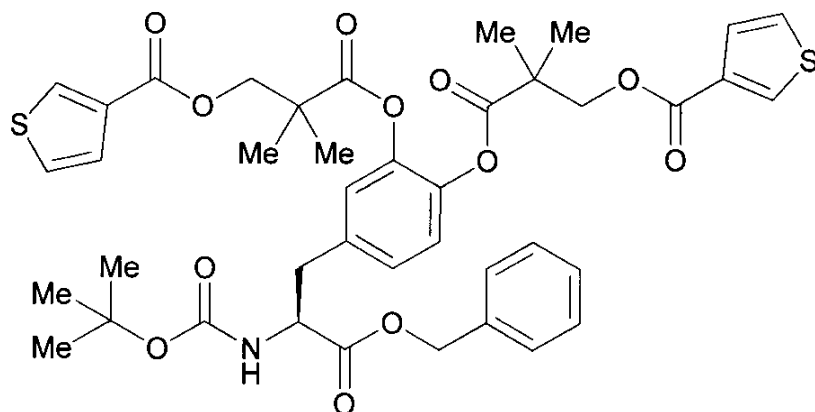
【 0 2 3 6 】

20

参考例 9 :

(2 S) - ((4 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1 , 2 - フェニレン) ビス(オキシ)) ビス(2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソプロパン - 3 , 1 - ジイル) ビス(チオフェン - 3 - カルボキシラート)

【化 4 1】



30

40

実施例 2 で製造した化合物 (5 3 3 m g) と実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 8 で製造した化合物 (7 8 5 m g) を用いて、実施例 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物 (1 . 1 g 、 1 0 0 %) を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 4 7 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

N M R (C D C l ₃) : 8.10-8.12 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 7H), 6.85-6.97 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.98 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 21H)。

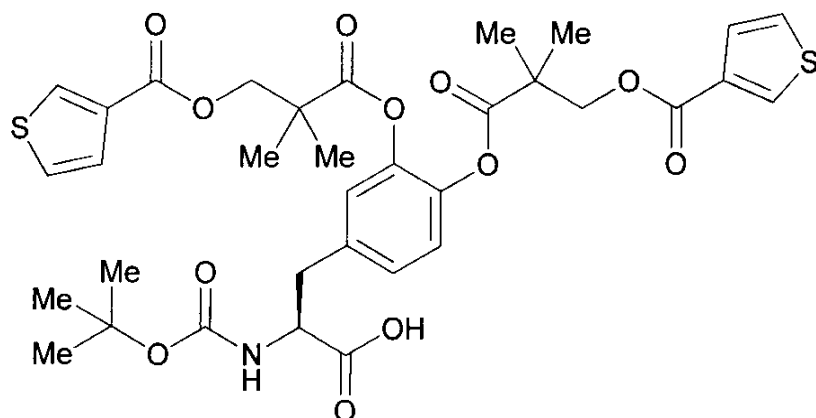
【 0 2 3 7 】

参考例 1 0 :

50

(2S)-3-(3,4-bis((2,2-dimethyl-3-(thiophen-3-carbonyloxy)propionyl)oxy)phenyl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid

【化42】



10

20

実施例3で製造した化合物の代わりに参考例9で製造した化合物(1.1g)を用い、実施例4と同様の操作を行うことで、以下の物性値を有する表題化合物(324mg、33%)を得た。

TLC(Rf値): 0.12(酢酸エチル);

NMR(CDCl₃): 8.20-8.24(m, 2H), 7.45-7.52(m, 4H), 6.99-7.12(m, 3H), 4.41(s, 2H), 4.40(s, 2H), 4.19-4.26(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 2.84-2.90(m, 1H), 1.24-1.34(m, 21H)。

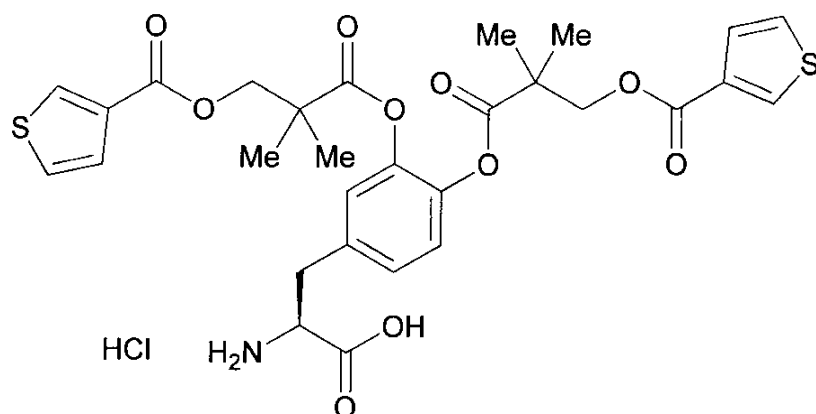
【0238】

参考例11:

(2S)-2-amino-3-(3,4-bis((2,2-dimethyl-3-(thiophen-3-carbonyloxy)propionyl)oxy)phenyl)propanoic acid hydrochloride

30

【化43】



40

実施例4で製造した化合物の代わりに参考例10で製造した化合物(323mg)を用い、実施例5と同様の操作を行うことで、以下の物性値を有する表題化合物(294mg、100%)を得た。

TLC(Rf値): 0.57(酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

50

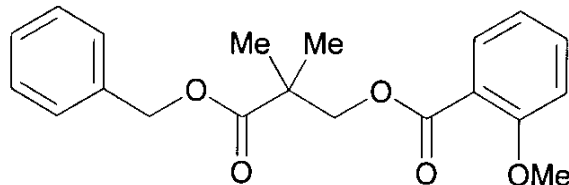
NMR (CD₃OD) : 8.20-8.24 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.12-7.21 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 1.41-1.43 (m, 12H)。

【0239】

参考例12:

3-(ベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル 2-メトキシベンゾアート

【化44】



10

参考例1で製造した化合物(1.5g)と2-チオフェンカルボン酸クロリドの代わりに2-メトキシベンゾイルクロリド(1.6mL)を用い、参考例2と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物(1.8g、72%)を得た。

20

TLC(Rf値): 0.66(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

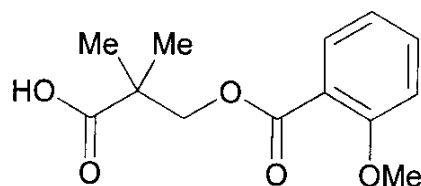
NMR(CDCl₃): 7.68(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.25-7.32(m, 5H), 6.89-6.96(m, 2H), 5.15(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.84(s, 3H), 1.33(s, 6H)。

【0240】

参考例13:

3-((2-メトキシベンゾイル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸

【化45】



30

参考例2で製造した化合物の代わりに参考例12で製造した化合物(1.8g)を用いて参考例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物(1.3g、91%)を得た。

40

TLC(Rf値): 0.12(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

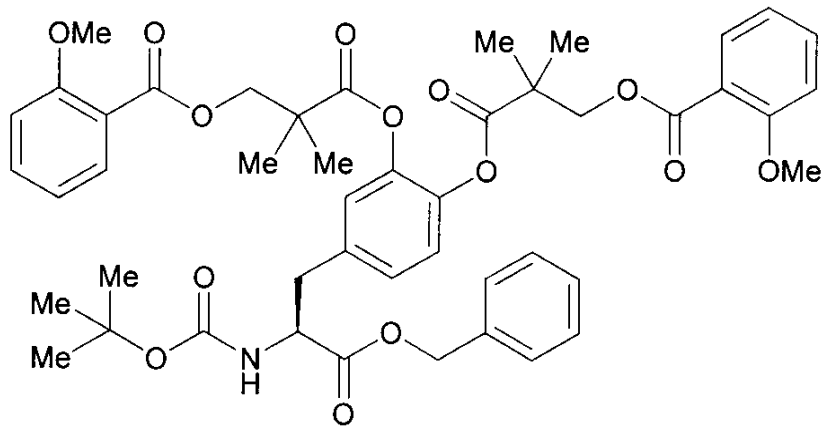
NMR(CDCl₃): 7.78-7.82(m, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 6.93-6.99(m, 2H), 4.34(s, 2H), 3.86(s, 3H), 1.34(s, 6H)。

【0241】

参考例14:

(2S)-((4-(3-(ベンジルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(2,2-ジメチル-3-オキソプロパン-3,1-ジイル)ビス(2-メトキシベンゾアート)

【化 4 6】



10

実施例 2 で製造した化合物 (4 1 0 m g) と実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 3 で製造した化合物 (8 0 0 m g) を用いて、実施例 3 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物 (5 9 2 m g 、 6 5 %) を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 7 4 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20

N M R (C D C l ₃) : 7.76-7.81 (m , 2H) , 7.41-7.50 (m , 2H) , 7.25-7.31 (m , 5H) , 6.82-6.99 (m , 7H) , 5.07 (s , 2H) , 4.94 (d , J=7.8Hz , 1H) , 4.48-4.55 (m , 1H) , 4.41 (s , 4H) , 3.84 (s , 6H) , 2.94-3.03 (m , 2H) , 1.28-1.39 (m , 21H) .

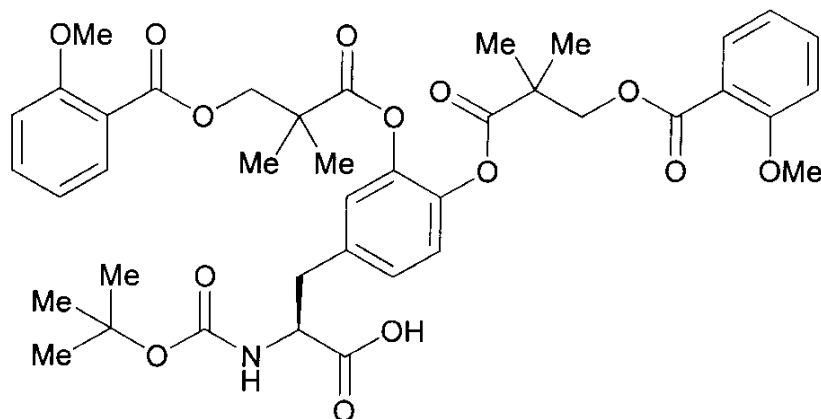
【 0 2 4 2 】

参考例 1 5 :

(2 S) - 3 - (3 , 4 - ビス ((3 - ((2 - メトキシベンゾイル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル) オキシ) フェニル) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸

【化 4 7】

30



40

実施例 3 で製造した化合物の代わりに参考例 1 4 で製造した化合物 (5 9 0 m g) を用い、実施例 4 と同様の操作を行うことで、以下の物性値を有する表題化合物 (4 0 6 m g 、 7 7 %) を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 1 2 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

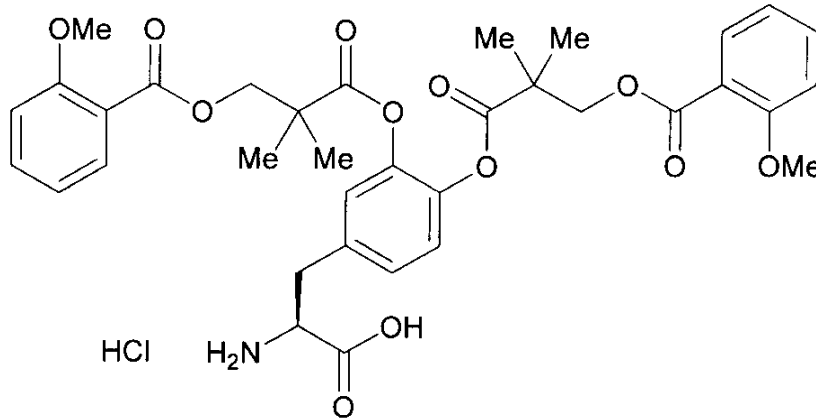
N M R (C D C l ₃) : 7.77-7.86 (m , 2H) , 7.44-7.51 (m , 2H) , 6.93-7.05 (m , 7H) , 4.94-5.01 (m , 1H) , 4.32-4.59 (m , 5H) , 3.86 (s , 3H) , 3.84 (s , 3H) , 3.07 (d , J=5.4Hz , 2H) , 1.34-1.41 (m , 21H) .

50

【 0 2 4 3 】

参考例 1 6 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((3 - ((2 - メトキシベンゾイル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩
【化 4 8】



10

実施例 4 で製造した化合物の代わりに参考例 1 5 で製造した化合物 (4 0 0 m g) を用い、実施例 5 と同様の操作を行うことで、以下の物性値を有する表題化合物 (3 6 0 m g 、 9 8 %) を得た。

20

T L C (R f 値) : 0 . 4 5 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 5 : 1 : 1) ;

N M R (C D ₃ O D) : 7.70-7.75 (m , 2H) , 7.49-7.53 (m , 2H) , 7.02-7.21 (m , 5H) , 6.95-7.02 (m , 2H) , 4.40 (s , 2H) , 4.38 (s , 2H) , 4.14 (dd , J=8.7 , 5.1Hz , 1H) , 3.82-3.83 (m , 6H) , 3.25-3.30 (m , 1H) , 3.04 (dd , J=14.7 , 8.7Hz , 1H) , 1.37-1.46 (m , 12H) 。

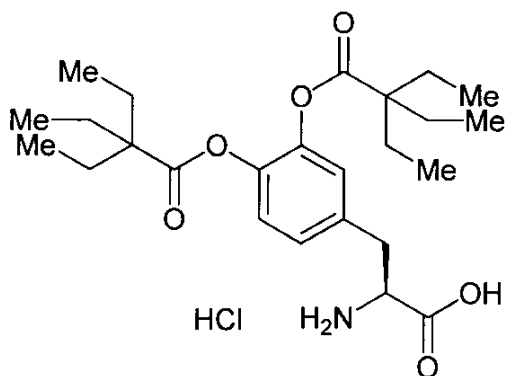
【 0 2 4 4 】

参考例 1 7 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 , 2 - ジエチルブタノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩

30

【化 4 9】



40

実施例 2 で製造した化合物と実施例 1 で製造した化合物の代わりに 2 , 2 - ジエチルブタン酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 7 8 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

50

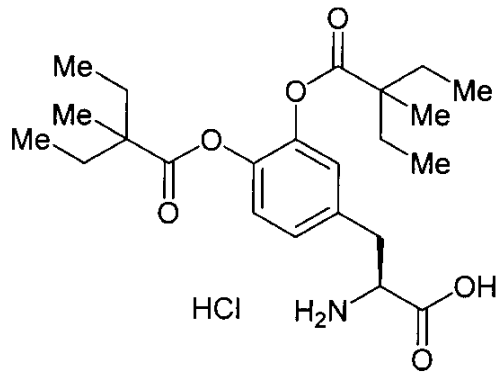
NMR (CD₃OD) : 7.23 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.25 (dd, J=8.1, 5.4Hz, 1H), 3.35 (dd, J=14.7, 5.4Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14.7, 8.1Hz, 1H), 1.70-1.79 (m, 12H), 0.87-0.96 (m, 18H)。

【0245】

参考例18:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-エチル-2-メチルブタノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化50】



10

20

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-エチル-2-メチルブタン酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値) : 0.75 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : 7.23 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.25 (dd, J=8.1, 5.1Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14.7, 8.1Hz, 1H), 1.59-1.86 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.93-1.03 (m, 12H)。

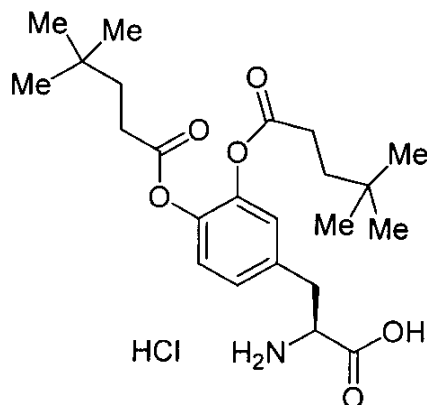
30

【0246】

参考例19:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((4,4-ジメチルペンタノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化51】



40

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2,2-ジエチルブ

50

タン酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 6 3 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 1) ;

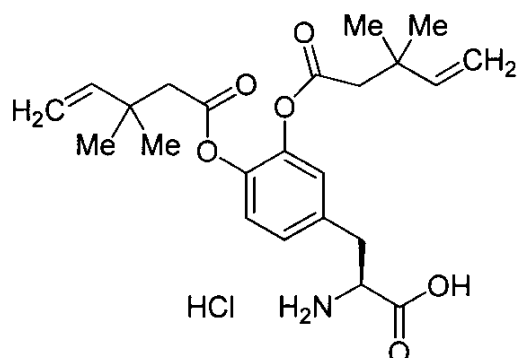
N M R (C D ₃ O D) : 7.18-7.24 (m, 3H), 4.23 (dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.38 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.12 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 4H), 1.61-1.67 (m, 4H), 0.89-1.17 (m, 18H)。

【 0 2 4 7 】

参考例 2 0 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((3 , 3 - ジメチルペンタ - 4 - エノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩

【 化 5 2 】



10

20

実施例 2 で製造した化合物と実施例 1 で製造した化合物の代わりに 3 , 3 - ジメチルペンテン酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 4 5 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 1) ;

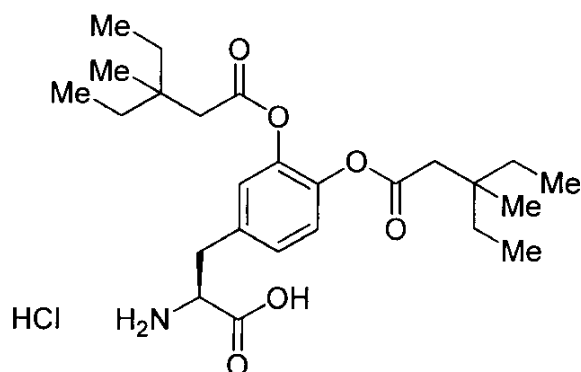
N M R (C D ₃ O D) : 7.13-7.25 (m, 3H), 5.99 (dd, J=17.4, 10.5Hz, 1H), 5.01-5.10 (m, 2H), 4.23 (dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.37 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.11 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.21-1.22 (m, 12H)。

【 0 2 4 8 】

参考例 2 1 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((3 - エチル - 3 - メチルペンタノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩

【 化 5 3 】



40

50

実施例 2 で製造した化合物と実施例 1 で製造した化合物の代わりに 3 - エチル - 3 - メチルペンタン酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 5 1 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 5 : 1 : 1) ;

N M R (C D ₃ O D) : 7.15-7.26 (m, 3H), 4.23 (dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.38 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.17 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.42-1.50 (m, 8H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.87-0.92 (m, 12H)。

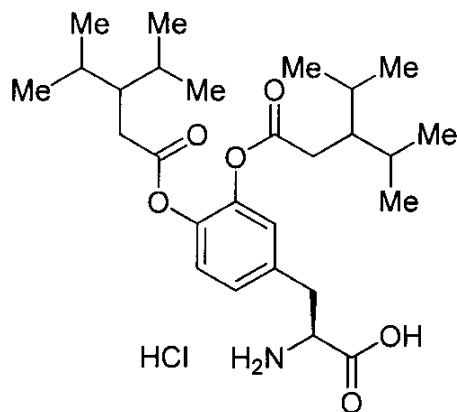
【 0 2 4 9 】

参考例 2 2 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((3 - イソプロピル - 4 - メチルペンタノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩

10

【 化 5 4 】



20

実施例 2 で製造した化合物と実施例 1 で製造した化合物の代わりに 3 - イソプロピル - 4 - メチルペンタン酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 6 7 (酢酸エチル : 酢酸 = 3 : 1) ;

N M R (C D ₃ O D) : 7.15-7.26 (m, 3H), 4.13 (dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.47 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.46 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.65-1.72 (m, 2H), 0.89-0.99 (m, 24H)。

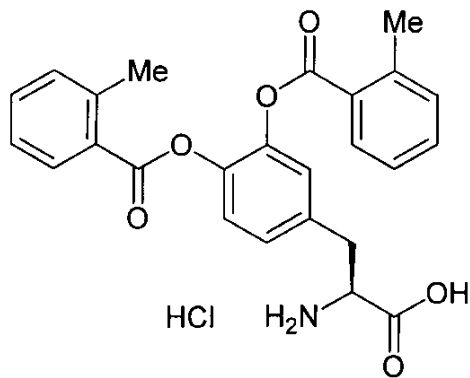
【 0 2 5 0 】

参考例 2 3 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - メチルベンゾイル) オキシ) フェニル) プロパン酸塩酸塩

30

【化55】



10

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-メチル安息香酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値) : 0.79 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : 7.93-7.97 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.15-7.35 (m, 4H), 4.30-4.36 (m, 1H), 3.47 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

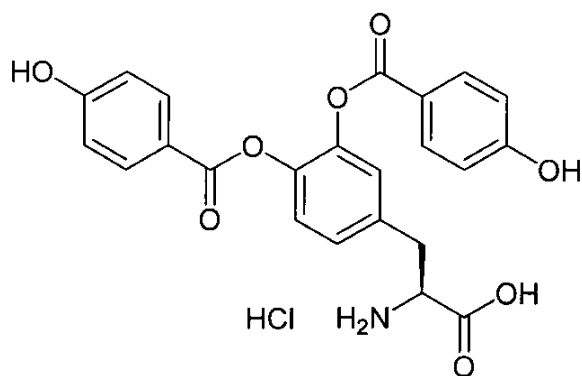
20

【0251】

参考例24 :

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((4-ヒドロキシベンゾイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化56】



30

40

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに4-ヒドロキシ安息香酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値) : 0.62 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : 7.82-7.88 (m, 4H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.73-6.78 (m, 4H), 4.23 (dd, J=8.7, 4.8Hz, 1H), 3.44 (dd, J=14.7, 4.8Hz, 1H), 3.16 (dd, J=14.7, 8.7Hz, 1H)。

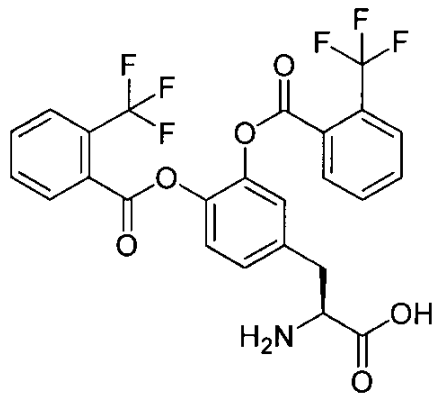
【0252】

参考例25 :

50

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)オキシ)フェニル)プロパン酸

【化57】



10

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-トリフルオロメチル安息香酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

20

TLC(Rf値): 0.80(酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

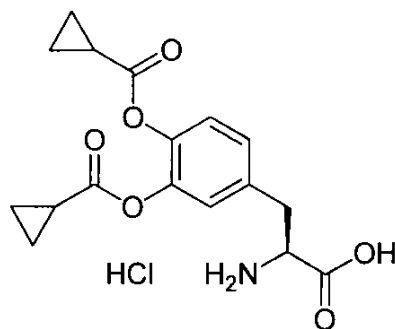
NMR(CD₃OD): 7.84-7.91(m, 4H), 7.65-7.79(m, 4H), 7.39-7.49(m, 3H), 4.35(dd, J=7.8, 5.1Hz, 1H), 3.43(dd, J=14.4, 5.1Hz, 1H), 3.20-3.27(m, 1H)。

【0253】

参考例26:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((シクロプロパンカルボニル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化58】



30

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりにシクロプロパンカルボン酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC(Rf値): 0.49(酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

NMR(CD₃OD): 7.17-7.23(m, 3H), 4.27(dd, J=8.7, 5.1Hz, 1H), 3.37(dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.12(dd, J=14.7, 8.7Hz, 1H), 1.84-1.90(m, 2H), 1.08-1.13(m, 8H)。

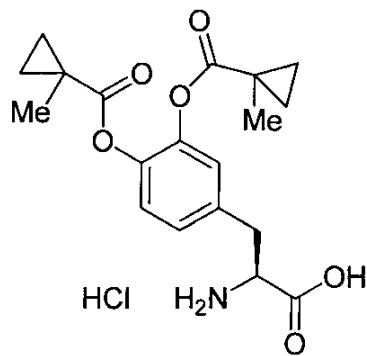
【0254】

参考例27:

40

50

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((1-メチルシクロプロパンカルボニル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩
【化59】



10

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに1-メチルシクロプロパンカルボン酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値) : 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 1) ;

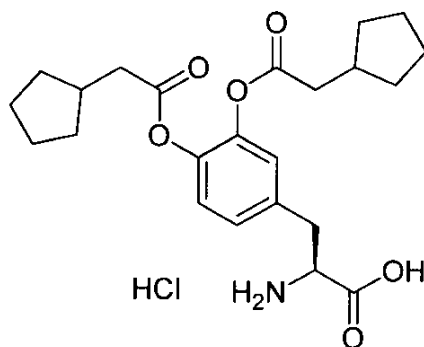
20

NMR (CD₃OD) : 7.15-7.25 (m, 3H), 4.26 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 3.35 (dd, J=14.7, 4.8Hz, 1H), 3.12 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 1.33-1.46 (m, 10H), 0.93-0.97 (m, 4H)。

【0255】

参考例28 :

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス(2-シクロペンチルアセトキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩
【化60】



30

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-シクロペンチル酢酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値) : 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 1) ;

40

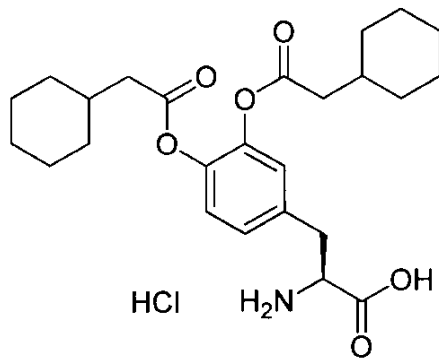
NMR (CD₃OD) : 7.17-7.27 (m, 3H), 4.27 (dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.28 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.56-2.60 (m, 4H), 2.24-2.35 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 4H), 1.54-1.75 (m, 8H), 1.20-1.32 (m, 4H)。

【0256】

参考例29 :

50

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス(2-シクロヘキシルアセトキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩
【化61】



10

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-シクロヘキシル酢酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値): 0.30 (酢酸エチル:酢酸:水 = 6:1:1);

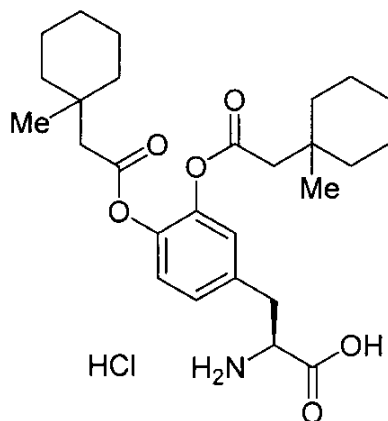
20

NMR (CD₃OD): 7.16-7.56 (m, 3H), 4.23 (dd, J=8.7, 5.1Hz, 1H), 3.37 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.11 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.43 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.61-1.88 (m, 12H), 1.01-1.40 (m, 10H)。

【0257】

参考例30:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス(2-(1-メチルシクロヘキシル)アセトキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩
【化62】



30

40

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-シクロヘキシル酢酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf値): 0.43 (酢酸エチル:酢酸 = 3:1);

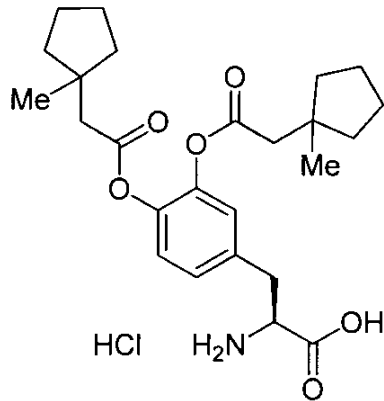
NMR (CD₃OD): 7.21-7.31 (m, 3H), 4.28 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 3.30-3.46 (m, 1H), 3.17 (dd, J=14.4, 8.4Hz, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.49-1.70 (m, 20H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。

【0258】

50

参考例 3 1 :

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス(2-(1-メチルシクロペンチル)アセトキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩
【化 6 3】



10

実施例 2 で製造した化合物と実施例 1 で製造した化合物の代わりに 2-(1-メチルシクロペンチル)酢酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

20

TLC (Rf 値) : 0.29 (酢酸エチル : 酢酸 = 3 : 1) ;

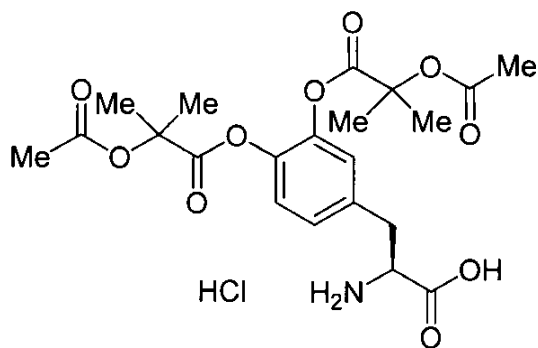
NMR (CD₃OD) : 7.16-7.26 (m, 3H), 4.16 (dd, J=8.7, 4.8Hz, 1H), 3.22-3.40 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.50-1.73 (m, 16H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

【0259】

参考例 3 2 :

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-アセトキシ-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩
【化 6 4】

30



40

実施例 2 で製造した化合物と実施例 1 で製造した化合物の代わりに 2-(アセトキシ)-2-メチルプロピオン酸を用い、実施例 3 実施例 4 実施例 5 の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC (Rf 値) : 0.70 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : 7.18-7.27 (m, 3H), 4.25 (dd, J=8.4, 5.4Hz, 1H), 3.37 (dd, J=14.7, 5.4Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.66-1.68 (m, 12H)。

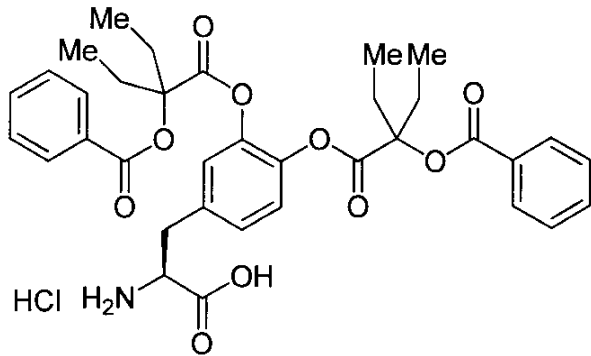
50

【0260】

参考例33:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-エチルブタノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化65】



10

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに2-(ベンジルオキシ)-2-エチルブタン酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

20

TLC(Rf値): 0.51(酢酸エチル:酢酸:水=5:1:1);

NMR(CD₃OD): 8.01-8.06(m, 4H), 7.61-7.64(m, 2H), 7.49-7.52(m, 4H), 7.25-7.47(m, 3H), 4.22(dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.32-3.35(m, 1H), 3.05-3.16(m, 1H), 2.20-2.37(m, 8H), 0.97-1.03(m, 12H)。

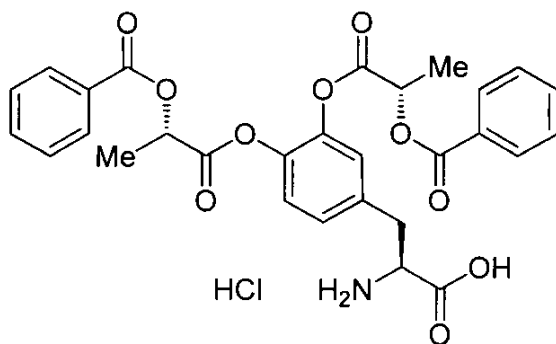
【0261】

参考例34:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((S)-2-(ベンゾイルオキシ)プロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化66】

30



40

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに(S)-2-(ベンジルオキシ)プロパン酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC(Rf値): 0.38(酢酸エチル:酢酸:水=10:2:1);

NMR(CD₃OD): 8.06-8.09(m, 4H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.46-7.52(m, 4H), 7.26-7.29(m, 3H), 5.61-5.68(m, 2H), 4.21(dd, J=8.4, 5.4Hz, 1H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.13(dd, J=14.7, 8.1Hz, 1H), 1.81(d, J=7.2Hz, 3H), 1.80(d, J=7.2Hz, 3H)

50

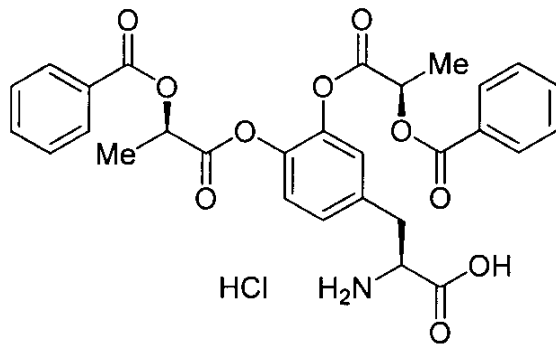
)。

【0262】

参考例35：

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((R)-2-(ベンゾイルオキシ)プロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化67】



10

実施例2で製造した化合物と実施例1で製造した化合物の代わりに(2R)-2-(ベンゾイルオキシ)プロパン酸を用い、実施例3 実施例4 実施例5の操作を行うことで以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC(Rf値)：0.38(酢酸エチル：酢酸：水=10：2：1)；

NMR(CD₃OD)：8.06-8.09(m, 4H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.46-7.52(m, 4H), 7.26-7.29(m, 3H), 5.61-5.68(m, 2H), 4.21(dd, J=8.4, 5.4Hz, 1H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.13(dd, J=14.7, 8.1Hz, 1H), 1.81(d, J=7.2Hz, 3H), 1.80(d, J=7.2Hz, 3H)。

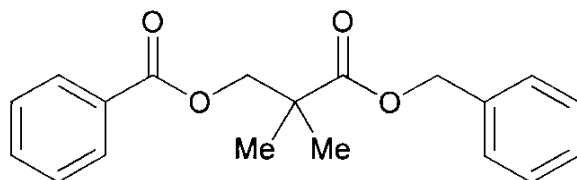
20

【0263】

参考例36：

3-(ベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル ベンゾアート

【化68】



40

参考例1で製造した化合物(8g)をジクロロメタン(40mL)に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン(8mL)を加え、続いて塩化ベンゾイル(5.4mL)を氷冷下加えた。この溶液を室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液(30mL)を加え、ジクロロメタン(100×2mL)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(山善社製中圧分取液体クロマトグラフW-prep2XY(カラム：メインカラム2L、インジェクトカラムL；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：0.9：1(グラジュエント時間10分)、分取モードGR)で精製し、以下の物性値を有する表題化合物(1.2g、100%)を得た。

50

TLC (Rf値) : 0.70 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

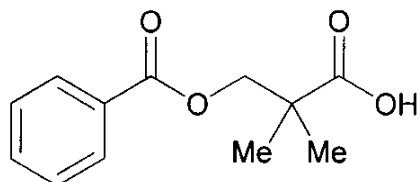
NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.89-7.93 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.34 (s, 6H)。

【0264】

参考例37 :

3-(ベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸

【化69】



10

参考例2で製造した化合物の代わりに参考例36で製造した化合物(12g)を用いて参考例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物(5.7g、67%)を得た。

TLC (Rf値) : 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

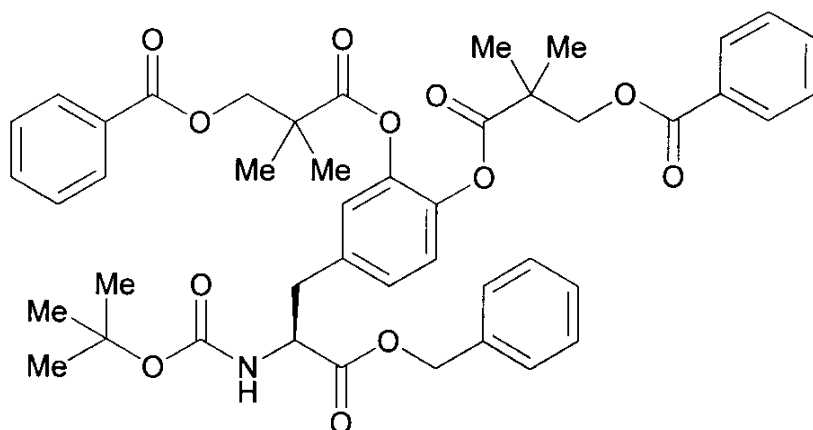
NMR (CDCl₃) : 7.99-8.03 (m, 2H), 7.48-7.61 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.35 (s, 6H)。

【0265】

参考例38 :

(S)-((4-(3-(ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,2-フェニレン)ビス(オキシ)ビス(2,2-ジメチル-3-オキソプロパン-3,1-ジイル)ジベンゾアート

【化70】



30

40

実施例2で製造した化合物(4.0g)と実施例1で製造した化合物の代わりに参考例37で製造した化合物(5.7g)を用いて、実施例3と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物(7.4g、90%)を得た。

TLC (Rf値) : 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : 8.00-8.05 (m, 4H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 4H), 7.23-7.34 (m, 5H), 6.83-6.97 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.50

50

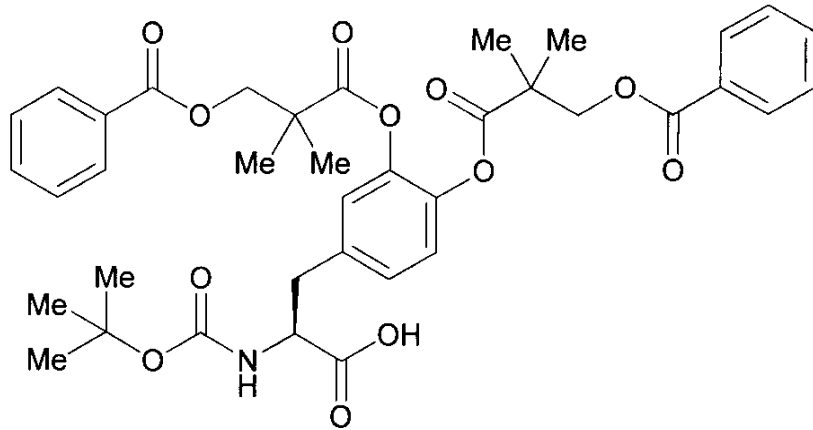
-4.57 (m, 1H), 4.45 (s, 4H), 2.94-3.03 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 21H)。

【0266】

参考例39：

(S)-3-(3,4-ビス((3-(ベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸

【化71】



10

20

実施例3で製造した化合物の代わりに参考例38で製造した化合物(7.4g)を用いて、実施例4と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物(5.2g、79%)を得た。

TLC(Rf値): 0.12(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

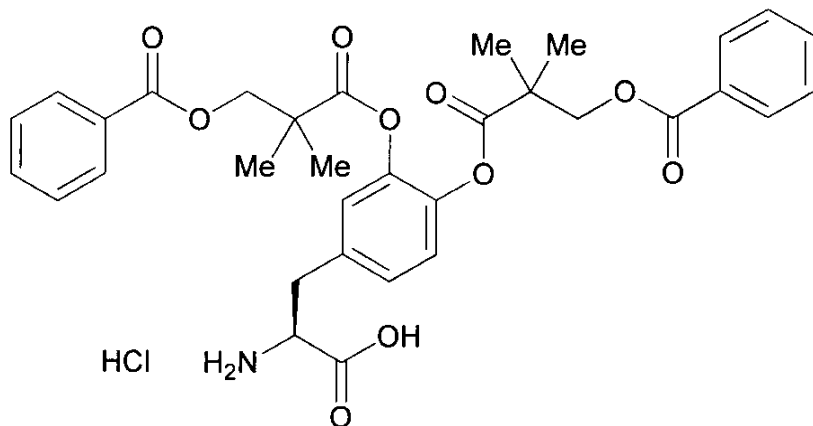
NMR(CDC1₃): 8.00-8.04(m, 4H), 7.54-7.61(m, 2H), 7.41-7.48(m, 4H), 6.97-7.05(m, 2H), 6.91(d, J=1.8Hz, 1H), 4.99(d, J=7.5Hz, 1H), 4.42-4.50(m, 5H), 2.98-3.11(m, 2H), 1.40-1.42(m, 21H)。

【0267】

参考例40：

(S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((3-(ベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸塩酸塩

【化72】



40

実施例4で製造した化合物の代わりに参考例39で製造した化合物(5.2g)を用い

50

て、実施例 5 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する表題化合物 (4 . 3 g 、 8 8 %) を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 3 4 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 6 : 1 : 1) ;

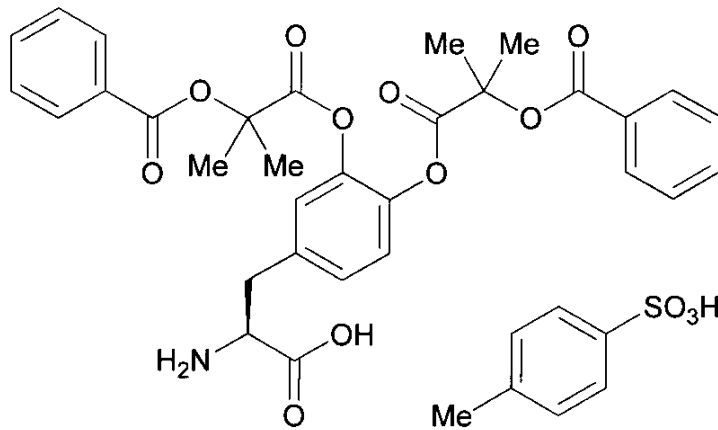
N M R (C D ₃ O D) : 7.97-8.02 (m, 4H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 3H), 4.54-4.66 (m, 4H), 4.09 (dd, J=8.7, 4.8Hz, 1H), 3.06-3.25 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 1.43-1.44 (m, 12H)。

【 0 2 6 8 】

実施例 6 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸トシル酸塩の結晶 (A 型結晶)

【 化 7 3 】



p - トルエンスルホン酸一水和物 (2 . 8 2 g) のアセトニトリル (4 . 2 m L) 及び水 (1 . 1 3 m L) の懸濁液に、実施例 4 で製造した化合物 (8 . 3 2 g) のアセトニトリル (3 7 . 8 m L) 溶液を加えた。この溶液を 7 0 ° で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、tert - ブチルメチルエーテル (2 5 4 m L) を加えた。この溶液を室温で終夜攪拌した。さらに、氷冷下 1 時間攪拌した後、結晶をろ取り、減圧下、5 0 ° で 1 6 時間乾燥することで、(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸トシル酸塩の溶媒和物の結晶 (7 . 4 3 g 、 7 9 %) を得た。この全量を酢酸エチル (7 4 m L) に懸濁し、懸濁状態のまま、6 0 ° で 1 4 時間攪拌した。室温まで放冷後、結晶をろ取り、減圧下、6 5 ° で 1 時間、5 0 ° で 1 6 時間乾燥することで、下記の物性値を有する表題化合物の A 型結晶 (6 . 8 7 g 、 9 2 %) を白色結晶として得た。該結晶の融点は、約 1 3 2 . 0 ~ 1 3 6 . 0 (日本薬局方記載のキャピラリー法で測定) であった。

T L C (R f 値) : 0 . 5 6 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 1 0 : 1 : 1) ;

N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8.06-8.03 (m, 4H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.27 (dd, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 3.37 (dd, J=14.7, 5.1Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14.7, 8.4Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.83 (s, 12H)。

【 0 2 6 9 】

このようにして得られた (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸トシル酸塩の A 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを図 1 0 に、示差走査熱量測定チャートを図 1 1 に、赤外線吸収スペクトルチャートを図 1 2 にそれぞれ示した。

【 0 2 7 0 】

(1) 粉末 X 線回折スペクトル法

[測定条件]

装置：BRUKER DISCOVER with GADDS (C2)

ターゲット：Cu

フィルター：なし

電圧：40 kV

電流：40 mA

露光時間：180 sec

[結果]

Cu - K 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角 (2θ) (度) 及び相対強度 (%) の結果を表1に示す。なお、相対強度は最も高いピークの高さ (Line Counts) を100%として各々のピークの高さを算出したものである。

【0271】

【表1】

表1

回折角 (2θ) (度)	相対強度 (%)
5.15	100
6.97	95.0
7.46	11.3
10.97	17.9
11.58	50.9
13.74	8.5
14.83	30.4
15.20	17.0
16.10	21.8
16.36	26.5
16.70	15.3
17.35	15.7
18.30	18.2
18.83	13.8
19.42	28.2
19.95	20.4
20.58	28.6
21.69	24.1
22.63	13.0
22.84	12.4
24.00	17.4

【0272】

(2) 示差走査熱量測定法

[測定条件]

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：4.22 mg

試料セル：Aluminium Standard 40 μ L (ピンホール付蓋あり)

アルゴンガス流量：40 mL/min

昇温速度：5 /min

昇温開始温度：25

[結果]

その結果、135.95 付近に吸熱ピークを有することがわかった。

【0273】

(3) 赤外線吸収スペクトル法

[測定条件]

装置：日本分光 FTIR-660 plus / SENSIR DURASCOPE

分解能：4 cm⁻¹

スキャン回数：32

[結果]

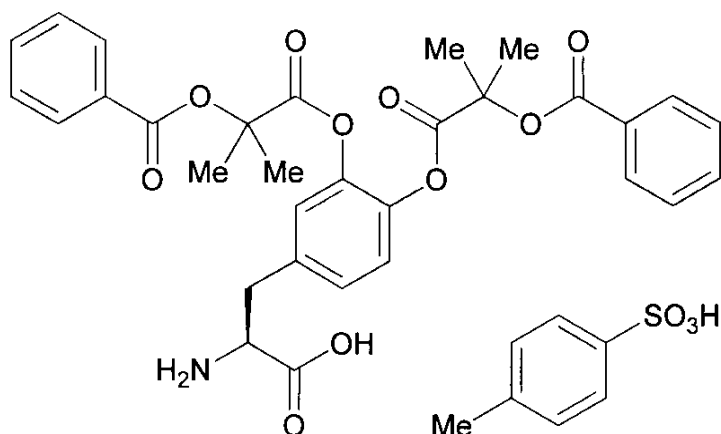
IR (ATR法)：1780、1712、1599、1508、1452、1388、1316、1289、1217、1166、1120、1090、1071、1036、1026、1010、957、900、864、817、742、713、680、622、567、550、472、440 cm⁻¹。

【0274】

実施例7：

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩の結晶(B型結晶)

【化74】



実施例6で製造した(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶(8.0g)をアセトン(80mL)に懸濁した。この懸濁液を50℃で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、30分間攪拌した後、氷浴中で1時間攪拌した。析出した結晶をろ過した後、60℃で16時間減圧乾燥することで、表題化合物のB型結晶(7.1g、89%)を白色結晶として得た。該結晶の融点は、約132.3~135.3℃(日本薬局方記載のキャピラリー法で測定)であった。

【0275】

このようにして得られた(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のB型結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを図13に、示差走査熱量測定チャートを図14に、赤外線吸収スペクトルチャートを図15にそれぞれ示した。

【0276】

(1) 粉末X線回折スペクトル法

[測定条件]

装置：BRUKER DISCOVER with GADDS (C2)

ターゲット：Cu

フィルター：なし

電圧：40kV

電流：40 mA

露光時間：180 sec

[結果]

Cu-K 線を使用した粉末X線回折スペクトル法で得られた回折角(2θ)(度)及び相対強度(%)の結果を表2に示す。なお、相対強度は最も高いピークの高さ(Lin(Counts))を100%として各々のピークの高さを算出したものである。

【0277】

【表2】

表2

回折角(2θ)(度)	相対強度(%)
4.04	32.9
5.04	63.9
5.54	24.6
6.11	100
6.60	68.4
7.96	42.0
8.62	16.0
10.01	39.2
10.32	18.6
11.88	54.2
12.88	15.6
13.87	25.1
15.01	20.0
15.87	24.5
16.07	26.7
16.74	14.1
17.17	15.1
17.81	24.7
18.65	39.8
19.17	34.2
19.72	21.6
20.27	35.1
20.93	16.9
21.67	16.7
22.11	37.0
22.56	14.3
23.11	17.0
23.47	20.2
24.21	20.4

【0278】

(2) 示差走査熱量測定法

[測定条件]

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：3.08 mg

試料セル：Aluminium Standard 40 μL (ピンホール付蓋あり)

アルゴンガス流量：40 mL/min

昇温速度：5 /min

10

20

30

40

50

昇温開始温度：25

【結果】

その結果、134.54 付近に吸熱ピークを有することがわかった。

【0279】

(3) 赤外線吸収スペクトル法

【測定条件】

装置：日本分光 FTIR-660plus/SENSIR DURASCOPE

分解能：4 cm⁻¹

スキャン回数：32

【結果】

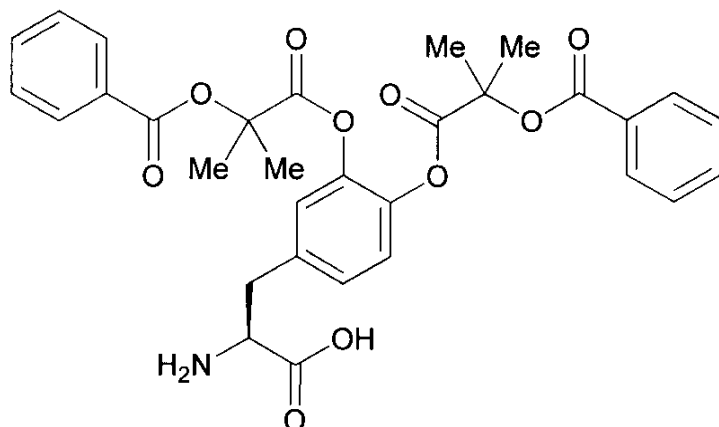
IR (ATR法)：1781、1711、1600、1507、1315、1287、1220、1203、1166、1119、1088、1070、1036、1027、1010、944、898、863、816、713、681、617、567、531、517、507、484、470、452、437、421、413 cm⁻¹。

【0280】

実施例8：

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体

【化75】



実施例7で製造した(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のA型結晶又は実施例7で製造した(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸トシル酸塩のB型結晶(167g)のアセトニトリル(2080mL)及び水(42mL)の溶液に、室温下、トリエチルアミン(21.4g)のアセトニトリル(420mL)溶液を滴下した。反応溶液を16時間攪拌後、析出した固体をろ取し、アセトニトリル(500mL)で洗浄した。固体を50℃で16時間乾燥することで、表題化合物の粗体(106g、81%)を白色固体として得た。

【0281】

実施例9：

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(A型結晶)

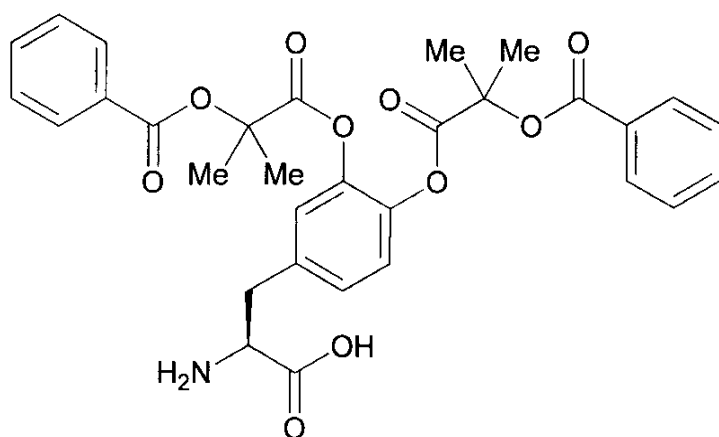
10

20

30

40

【化 7 6】



10

実施性 8 で製造した (2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸の粗体 (31 g) をアルゴン雰囲気下、アセトニトリル (470 mL) に懸濁し、室温 (内温 23 ~ 24) で 24 時間攪拌した。結晶をろ取した後、アセトニトリル (94 mL) で洗浄した。結晶を 60 で 24 時間減圧乾燥することで、表題化合物の A 型結晶 (31 g、99%) を白色結晶として得た。該結晶の融点は、約 177.0 ~ 181.9 (日本薬局方記載のキャピラリー法で測定) であった。

20

【0282】

このようにして得られた (2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸の A 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを図 4 に、示差走査熱量測定チャートを図 5 に、赤外線吸収スペクトルチャートを図 6 にそれぞれ示した。

【0283】

30

(1) 粉末 X 線回折スペクトル法

[測定条件]

装置：BRUKER DISCOVER with GADDS (C2)

ターゲット：Cu

フィルター：なし

電圧：40 kV

電流：40 mA

露光時間：180 sec

[結果]

Cu - K 線を使用した粉末 X 線回折スペクトル法で得られた回折角 (2θ) (度) 及び相対強度 (%) の結果を表 3 に示す。なお、相対強度は最も高いピークの高さ (Lin Counts) を 100% として各々のピークの高さを算出したものである。

40

【0284】

【表 3】

表 3

回折角 (2θ) (度)	相対強度 (%)
4.03	100
7.21	15.3
9.98	10.7
10.72	10.6
11.93	12.5
12.90	10.5
13.48	11.9
14.65	12.3
15.23	12.7
15.99	15.2
16.56	13.6
17.23	14.6
17.93	19.3
19.20	18.8
20.88	12.4
21.66	12.2
22.36	11.7
22.50	10.8
24.58	8.7

10

20

【0285】

(2) 示差走査熱量測定法

[測定条件]

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：6.07mg

試料セル：Aluminium Standard 40μL (ピンホール付蓋あり)

アルゴンガス流量：40mL/min

昇温速度：10 /min

昇温開始温度：25

[結果]

その結果、148.7 付近に発熱ピークを、184.7、194.7、及び200.3 付近に吸熱ピークを有することがわかった。

【0286】

(3) 赤外線吸収スペクトル法

[測定条件]

装置：日本分光 FTIR-660plus/SENSIR DURASCOPE

分解能：4cm⁻¹

スキャン回数：32

[結果]

IR (ATR法)：1771、1720、1632、1602、1543、1506、1469、1451、1387、1359、1316、1287、1203、1165、1093、1069、1026、957、937、898、863、802、742、710、687、615、557、526、490、482、452、424、416、408cm⁻¹。

【0287】

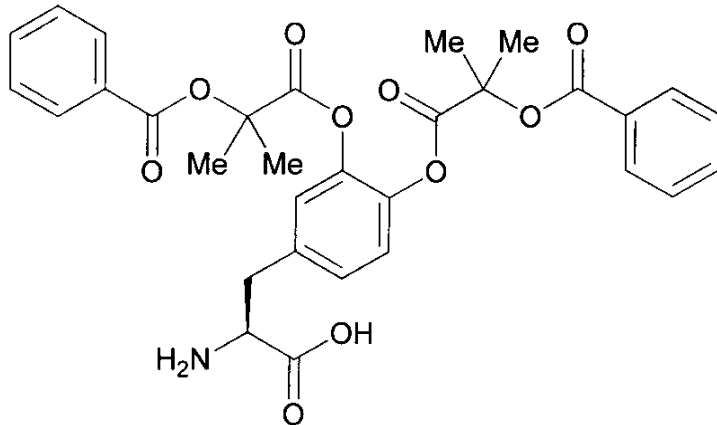
30

40

50

実施例 10 :

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(B型結晶)
【化77】



10

実施性 8 で製造した (2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体 (104 g) をアルゴン雰囲気下、アセトニトリル (520 mL) と水 (104 mL) に加熱溶解した。その後、アセトニトリル (1560 mL) を加え、結晶の析出を確認した後、反応液を 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取した後、アセトニトリル (312 mL) で洗浄した。結晶を 60 で 24 時間減圧乾燥することで、表題化合物の B 型結晶 (87 g、84%) を白色結晶として得た。該結晶の融点は、約 174.7 ~ 179.0 (日本薬局方記載のキャピラリー法で測定) であった。

20

【0288】

このようにして得られた (2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の B 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを図 7 に、示差走査熱量測定チャートを図 8 に、赤外線吸収スペクトルチャートを図 9 にそれぞれ示した。

30

【0289】

(1) 粉末 X 線回折スペクトル法

[測定条件]

装置: BRUKER DISCOVER with GADDS (C2)

ターゲット: Cu

フィルター: なし

電圧: 40 kV

電流: 40 mA

露光時間: 180 sec

40

[結果]

Cu-K 線を使用した粉末 X 線回折スペクトル法で得られた回折角 (2θ) (度) 及び相対強度 (%) の結果を表 4 に示す。なお、相対強度は最も高いピークの高さ (Lin (Counts)) を 100% として各々のピークの高さを算出したものである。

【0290】

【表 4】

表 4

回折角 (2θ) (度)	相対強度 (%)
4.62	100
8.40	13.3
9.54	11.2
12.08	16.5
15.38	16.3
18.16	22.7

10

【0291】

(2) 示差走査熱量測定法

[測定条件]

装置: SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量: 5.68 mg

試料セル: Aluminium Standard 40 μL (ピンホール付蓋あり)

アルゴンガス流量: 40 mL/min

昇温速度: 10 /min

昇温開始温度: 25

20

[結果]

その結果、183.3 付近に発熱ピークを、192.2、及び200.8 付近に吸熱ピークを有することがわかった。

【0292】

(3) 赤外線吸収スペクトル法

[測定条件]

装置: 日本分光 FTIR-660 plus / SENSIR DURASCOPE

分解能: 4 cm⁻¹

スキャン回数: 32

30

[結果]

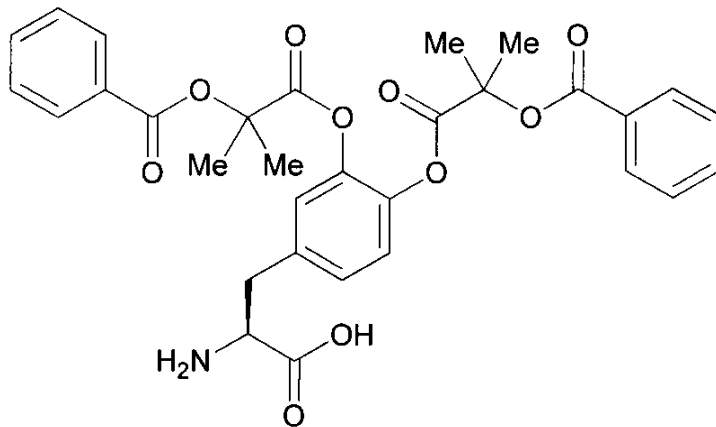
IR (ATR法): 1771、1715、1608、1505、1469、1452、1411、1386、1368、1352、1315、1288、1256、1201、1166、1092、1070、1026、955、895、865、803、744、711、675、617、605、472、444、432、414 cm⁻¹。

【0293】

実施例 11:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(A型結晶)

【化 7 8】



10

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体の代わりに実施例10で製造した(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶を用いて実施例9と同様の操作を行い、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶へと変換した。

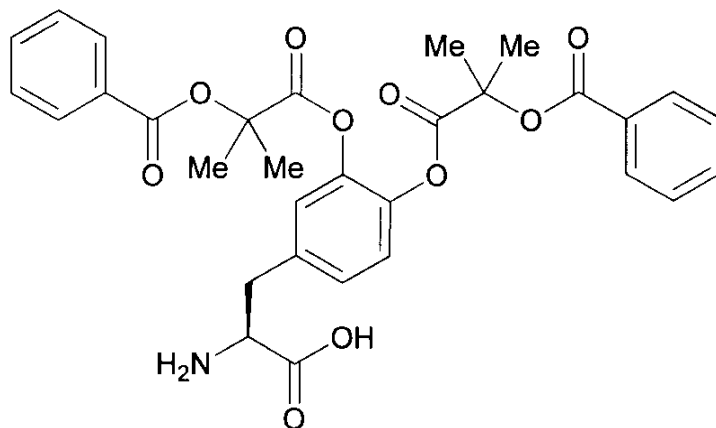
20

【0294】

実施例12:

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の結晶(B型結晶)

【化 7 9】



30

(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸の粗体の代わりに実施例9で製造した(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のA型結晶を用いて実施例10と同様の操作を行い、(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ビス((2-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)フェニル)プロパン酸のB型結晶へと変換した。

40

【0295】

生物学の実施例1:

(1) イヌ動態試験

50

レボドパ服用患者における、レボドパの血中濃度と副作用の関係は次第に明らかにされつつある。例えば、ジスキネジアは有効血中濃度を上回るレボドパの頻回の曝露によってもたらされ、ウェアリングオフは有効血中濃度に満たないレボドパによってもたらされると考えられている。レボドパ服用患者においてレボドパの服用回数を減らし、且つジスキネジアやウェアリングオフといった副作用を回避するためには、レボドパの血中濃度を、治療域の濃度範囲の中で、できるだけ長時間推移させる必要がある。本発明者らは、本発明化合物がこのような平坦な血中濃度推移を示すレボドパプロドラッグ体であることを明らかにする目的で、実施例5で製造した本発明化合物と、レボドパ、比較に用いた化合物群（参考例6、11、16、18、19、21-23、25-35、及び40で製造した化合物、ならびに国際公開第2009/022098号パンフレットに記載の3,3-ジメチル-酪酸 4-(5)-2-アミノ-2-メトキシカルボニル-エチル)-2-(3,3-ジメチル-ブチリルオキシ)-フェニルエステル（以下、化合物Xと表記する。）の各々について、動態試験を実施した。

10

【0296】

これらのレボドパプロドラッグ体は、エステル結合を含むプロドラッグ体であるがゆえに、生体に投与されたあと代謝を受けてレボドパを生成する過程においては、数ある酵素の中でもカルボキシエステラーゼが最も重要な働きを担うと考えられる。そこで、動態試験を実施する動物種としては、カルボキシエステラーゼの臓器分布がヒトと最も近似しているイヌを評価対象として選択した。

20

【0297】

[投与薬液の調製]

本発明化合物（実施例5）と、レボドパ、比較に用いた化合物群（参考例6、11、16、18、19、21-23、25-35、及び40で製造した化合物、ならびに化合物Xの各々について、秤量後、媒体を用い、レボドパ換算で1mg/mLに溶解し、経口投与用の薬液を調製した。

【0298】

[血漿サンプルの採取]

この薬液を、予め前日から絶食しておいたイヌ（ビーグル犬/雄）に、経口ゾンデを用いて強制的に胃内へ投与した。血液は、薬液投与後15、30分、1、2、4、6及び8時間後に橈側皮静脈よりヘパリン加シリンジを用いて1mL採取した。採取した血液は、直ちに卓上遠心機で14500rpmで45秒間遠心し、血漿1容に対して2容の0.1125%ギ酸含有アセトニトリルを添加して攪拌後、測定時まで-20℃で保存した。

30

【0299】

[分析試料の調製ならびに分析]

測定日に解凍したサンプルは、攪拌後13000rpmで3分間遠心（4℃）し、上清をフィルターろ過後、LC/MS/MSにて分析した。

LC/MS/MSによる分析は、以下の条件で行った。

【0300】

[LC/MS/MS条件]

測定装置：API-5000（Applied Biosystems社製）；

40

分析カラム：CAPCELL PAK CR(1:4)(4.6mm I.D. x 250mm、5µm)；

分析カラム温度：40℃；

流速：1mL/分；

移動相：A：5mMギ酸アンモニウム(pH3.9)、B：アセトニトリル(A/B=17/3)；

スキャンタイプ：MRM；

Polarity：Negative；

検出(レボドパ)：m/z (precursor)：196.19；m/z (product)：134.99；

DP (Declustering Potential)：-60；

50

C E (Collision Energy) : - 2 5 ;

C X P (Collision Cell Exit Potential) : - 1 7。

【 0 3 0 1 】

[結果]

イヌ動態試験の結果を表 5 に示す。

【 表 5 】

表 5

化合物	投与量 (mg/kg)	レボドバ換算 (mg/kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$C_{\text{max}}/C_{6\text{hr}}$
レボドバ	3		0.96	913.8
実施例 5	9.3	3	0.89	8.0
参考例 6	10.0	3	0.66	14.7
参考例 11	10.0	3	0.52	23.9
参考例 16	10.7	3	0.22	7.4
参考例 18	7.0	3	0.12	2.9
参考例 19	7.0	3	0.70	221.2
参考例 21	7.4	3	0.27	8.8
参考例 22	7.8	3	0.28	6.6
参考例 23	7.1	3	0.59	41.5
参考例 25	8.8	3	0.31	24.2
参考例 26	5.6	3	0.45	18.0
参考例 27	6.1	3	0.84	58.7
参考例 28	6.9	3	0.68	304.4
参考例 29	7.3	3	0.59	98.5
参考例 30	7.8	3	0.36	12.8
参考例 31	7.3	3	0.42	18.7
参考例 32	7.5	3	0.53	40.7
参考例 33	10.2	3	0.003	2.0
参考例 34	8.9	3	0.10	16.1
参考例 35	6.7	3	0.77	1039.6
参考例 40	9.8	3	0.81	4.3
化合物 X	6.8	3	0.42	12.6

【 0 3 0 2 】

10

20

30

40

50

上記表 5 には、動態試験の結果として、レボドパ曝露の指標となる「血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC : area under the curve)」、及びレボドパの平坦な血中濃度推移の指標となる「経口投与後 6 時間の血漿中濃度と最高血漿中濃度 (Cmax) の比率 (Cmax / C6hr)」を記載した。なお、レボドパ換算のカラムに記載した数字は、レボドパ量としての投与量を示す。レボドパを投与した場合の AUC の値は 0.96 であったため、AUC の値がこの数字に近いほど、被験化合物がレボドパとして曝露された割合が高いことになる。また、Cmax / C6hr の値は、1 より大きく、且つ 1 に近いほど、レボドパの血漿中濃度が平坦に推移していることを示すものである。

【0303】

本発明化合物 (実施例 5) は、参考例 6、11、16、18、19、21 - 23、及び 25 - 35 で製造した化合物、ならびに化合物 X と比較して、AUC 及び Cmax / C6hr が共に良好で、レボドパに変換されて曝露される割合も高く、且つ平坦なレボドパの血漿中濃度推移を与える化合物であることが確認された。

10

【0304】

比較に用いた化合物、例えば、参考例 6、11、19、23、27 - 29、32 及び 35 で製造した化合物は、AUC においては 0.5 以上の値を示したが、Cmax / C6hr の値は最も小さいものでも 1.5 程度であり、平坦なレボドパ血漿中濃度推移を与えるものではなかった。

【0305】

一方、参考例 40 で製造した化合物は、AUC 及び Cmax / C6hr が本発明化合物と同程度に良好であった。

20

【0306】

上記の結果から、同系統の化合物群中で、本発明化合物と参考例 40 で製造した化合物だけが、投与後、高い割合でレボドパに変換され、且つ長時間にわたって相対的に高いレボドパの血中濃度を与え得る化合物であることが明らかとなった。

【0307】

(2) イヌ動態試験 (塩、結晶形態が血中動態に与える影響)

一般に、塩や結晶形態が異なると、それぞれの溶解性の違い等が血中動態に影響を与え、場合によっては薬効に強弱の差を及ぼすこともあるとされている。前項 (1) では実施例 5 に記載の本発明化合物 (塩酸塩、非結晶) が経口投与によって吸収されうることを確認しているが、それ以外の本発明化合物が、経口投与下での吸収性を有するものであるか否かを確認した。

30

【0308】

[投与薬液の調製]

実施例 6 で製造した本発明化合物 ((2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸トシル酸塩の A 型結晶)、実施例 9 で製造した本発明化合物 ((2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸の A 型結晶)、及び実施例 10 で製造した本発明化合物 ((2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸の B 型結晶) の各々について、秤量後、0.5 w/v % メチルセルロース 400 を用い、レボドパ換算で 6 mg / 3 mL に懸濁し、経口投与用の薬液を調製した。

40

【0309】

[血漿サンプルの採取]

前項 (1) に準じて実施した。ただし投与量は 6 mg / 3 mL / kg とした。

[分析試料の調製ならびに分析]

前項 (1) に準じて実施した。

[結果]

イヌ動態試験の結果を表 6 に示す。

50

【 0 3 1 0 】

【 表 6 】

表 6

	(hr)	実施例6	実施例9	実施例10
イヌ血漿中 レボドパ濃度 (n=4)	0.25	0.046 (±0.030)	0.014 (±0.010)	0.014 (±0.005)
	0.5	0.168 (±0.048)	0.099 (±0.068)	0.119 (±0.046)
	1	0.306 (±0.126)	0.281 (±0.148)	0.189 (±0.069)
	2	0.323 (±0.203)	0.311 (±0.216)	0.230 (±0.092)
	4	0.129 (±0.109)	0.155 (±0.116)	0.136 (±0.116)
	6	0.042 (±0.043)	0.036 (±0.024)	0.048 (±0.050)
	8	0.012 (±0.012)	0.011 (±0.005)	0.013 (±0.012)

10

20

【 0 3 1 1 】

上記表 6 には、実施例 6 で製造した本発明化合物、実施例 9 で製造した本発明化合物、及び実施例 10 で製造した本発明化合物をイヌに経口投与した際の、血漿中で観察されるレボドパの濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の経時的变化を記載した。± を付して括弧内に示した数字は標準偏差を表す。

【 0 3 1 2 】

前項 (1) に示した実施例 5 に記載の本発明化合物 (塩酸塩、非結晶) と同様、実施例 6 で製造した本発明化合物、実施例 9 で製造した本発明化合物、及び実施例 10 で製造した本発明化合物は、いずれも経口投与で吸収されうるものであり、投与後に認められる血漿中のレボドパ濃度にも、バラツキの範囲を超える特段の差は認められなかった。上記の結果から、本発明化合物が、その塩や結晶形態に依らずいずれも経口投与可能で、且つ薬効発現に必要な吸収性を有し、一様に医薬品として使用可能であることが明らかとなった。

30

【 0 3 1 3 】

本発明化合物は、レボドパのプロドラッグ体であるがゆえに、生体に投与されてレボドパが生成することが確認できれば、レボドパと同様の有効性を示すことは確実である。いわば、本発明化合物を投与してレボドパが生成することを確認する動態試験を、有効性を評価する薬理試験と同等に位置づけることができる。

40

【 0 3 1 4 】

上記の結果から、本発明化合物は生体に投与された後にレボドパを生成するということが明らかとなったので、本発明化合物は、必要に応じて投与量を増減して投与することで、レボドパが有効性を示す薬理試験で、目的とする有効性を得ることができる。

【 0 3 1 5 】

(3) イヌ動態試験 (ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) 併用)

上記 (1) の結果により示された、本発明化合物を投与することによって与えられるレボドパの平坦な血中濃度推移が、臨床において汎用されている DCI 併用下においてどの

50

ように変化するかを、DCIとしてカルビドパを用いることにより検討した。

【0316】

[血漿サンプルの採取]

実施例5で製造した本発明化合物とレボドパの各々について、秤量後、媒体を用い、レボドパ換算で1mg/mLに溶解し、経口投与用の薬液を調製した。

この薬液を、予め前日から絶食し、カルビドパ（AKサイエンティフィックInc、70566）の有効量（60mg/kg）を投与したイヌ（ビーグル犬/雄）に、経口ゾンデを用いて強制的に胃内へ投与した。投与量は、レボドパが3mg/kg、本発明化合物（実施例5）が18.6mg/kg（レボドパ換算で6mg/kg）である。血液は、薬液投与後15、30分、1、2、4、6及び8時間後に橈側皮静脈よりヘパリン加シリンジを用いて1mL採取した。採取した血液は、直ちに卓上遠心機で14500rpmで45秒間遠心し、血漿1容に対して2容の0.1125%ギ酸含有アセトニトリルを添加して攪拌後、測定時まで-20で保存した。

10

【0317】

[分析試料の調製ならびに分析]

分析試料の調製ならびに分析は、生物学的実施例1（1）の同項に記載の方法に準じて行った。

【0318】

[結果]

イヌに本発明化合物を投与した際の、レボドパの血漿中の濃度推移を図1に示す。臨床において汎用のDCIであるカルビドパ併用下において、レボドパを投与した場合と本発明化合物を投与した場合のレボドパ血中濃度推移を比較したところ、レボドパを投与した場合の血漿中レボドパ濃度は、投与後15分で2.1µg/mLの最高血漿中濃度（Cmax）に達したあと速やかに下降するものであったが、レボドパの代わりに本発明化合物を投与した場合の血漿中レボドパ濃度は、投与後4時間で漸く1.0µg/mLのCmaxに達したあと緩やかに下降するものであった。

20

【0319】

ヒトにおいて、前記のジスキネジアやウェアリングオフ等の副作用を示さないレボドパの有効血漿中濃度は、論文報告（セラピューティック・ドラッグ・モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring）、2001年、23巻、621-629頁：Manual a Clinical Pharmacology&Therapeutics）、2001年、70巻、33-41頁：Dietzら）からすると、概ね0.4-1µg/mLの範囲であると考えられる。

30

【0320】

本実施例で得られた結果で、血漿中のレボドパ濃度が0.4-1µg/mLの範囲にある時間（持続時間）を算出すると、レボドパを投与した場合には0.6時間であったが、本発明化合物を投与した場合には4.3時間であった。

【0321】

以上の結果から、本発明化合物は、臨床において汎用されているカルビドパ併用下においても、経口投与されたあとで持続的なレボドパの血漿中濃度を与え、レボドパを投与した場合に比べて有効血中濃度の持続時間をおよそ7倍延長することがわかった。前述したように、イヌはヒトとカルボキシエステラーゼの臓器分布が似ているため、このイヌを用いた動態試験の結果から、本発明化合物はヒトにおいても持続的なレボドパの血漿中濃度を与え得るものであると考えられた。

40

【0322】

（4）イヌ動態試験の結果を元にしたヒト血中動態シミュレーション

イヌ動態試験で観察された本発明化合物の長時間にわたるレボドパの遊離作用が、ヒトにおいても観察されるか否かを検証する目的で、前記（3）のイヌ動態試験の結果を元にしたヒト血中動態シミュレーションを実施した。

【0323】

50

[ヒト血中動態シミュレーション]

前記(3)で得られたイヌの血中動態試験の値を用いて、ヒトの血中動態をシミュレートする予測モデルを構築した。

【0324】

具体的には、イヌ動態試験において得られたレボドパ及び本発明化合物の血中濃度推移を、動態解析ソフトウェアであるフェニックスWinNonLinバージョン6.1(ファースイト社)に入力してレボドパ血漿中濃度をフィッティングすることで、レボドパ血中動態をシミュレートする予測モデルを構築した。

【0325】

この予測モデルに、ヒトにレボドパ製剤を投与した際の血中動態の文献値(ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー(Br. J. Clin. Pharm.)、1989年、28巻、61-69頁; D. R. C. ROBERTSONら)を入力し、本発明化合物のヒトの血中動態シミュレーションを実施した。

10

【0326】

[結果]

本発明化合物のヒト血中動態シミュレーションの結果、ならびに市販のレボドパ・カルビドパ配合剤(シネメット: SINEMET [登録商標])の100mg錠(100mgのレボドパを含有)を服用した場合のレボドパ血中動態に関する文献値(ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー(Eur. J. Clin. Pharmacol.)、1993年、45巻、419-423頁; V. V. Myllyläら)を図2に示す。

20

【0327】

レボドパは、その血漿中濃度が上がり過ぎるとジスキネジアが、下がり過ぎるとウェアリングオフが副作用として発現することが知られている。従って、これらの副作用を示さない中間の血漿中濃度を維持し続けることができれば、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の優れた治療方法となり得る。

【0328】

以下の解析は前記と同様、論文報告から導かれた、ヒトの副作用を示さないレボドパの血漿中濃度(0.4-1µg/mL)の範囲を治療域として行ったものである。

【0329】

市販のレボドパ・カルビドパ配合剤(シネメット: SINEMET [登録商標])の100mg錠(100mgのレボドパを含有)を服用した場合には、血漿中レボドパ濃度は服用直後から急激に上昇し、治療域の上限を超える最高血漿中濃度(Cmax)に達したあと速やかに下降した。同レボドパ製剤を投与した場合における、血漿中レボドパ濃度が治療域にある時間を算出すると、2.3時間であった。

30

【0330】

一方、本発明化合物を600mg(レボドパ量として200mg)服用した場合における、血漿中レボドパ濃度が治療域にある時間を算出すると、7.8時間であった。

従って、本発明化合物は、ヒトにおいて既存のレボドパ製剤の約3.4倍の長時間にわたって治療域のレボドパを与え、殊、DCI併用下においては、1日2回投与で約16時間にわたって治療域のレボドパを与え得ることがわかった。

40

【0331】

生物学の実施例2:

変異原性試験

パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の治療に際しては、レボドパのプロドラッグ体は、数年乃至数十年の長期間にわたって服用され続ける可能性がある。そこで、本発明化合物の変異原性の有無について、哺乳動物細胞を用いた変異原性試験法により、評価を行った。

【0332】

[方法]

哺乳動物細胞を用いた変異原性試験法は、日清食品株式会社への委託試験として実施し

50

た。NESMAGET法ともよばれる本法は、DNAの修復遺伝子であるp53R2の発現をルシフェラーゼ活性でみるものであり、具体的な実験手技は、特開2005-000024号公報、特許第4243716号公報に記載のものである。当該試験結果の陽性判定に際しては、p53R2のルシフェラーゼ活性が、溶媒対照(0.3%ジメチルスルホキシド)を100%として、200%を超える濃度を陽性と判定した。

【0333】

[結果]

本発明化合物(実施例5)、参考例6で製造した化合物、参考例11で製造した化合物、参考例16で製造した化合物、及び参考例40で製造した化合物について、変異原性試験の結果を表7に示す。

【0334】

【表7】

表7

化合物	変異原性試験(NESMAGET) 陽性判定濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)
実施例5	>200
参考例6	2.4
参考例11	1.4
参考例16	84
参考例40	16

【0335】

参考例6で製造した化合物、参考例11で製造した化合物、参考例16で製造した化合物、及びイヌ動態試験において本発明化合物と同程度に良好な動態プロファイルを示した参考例40で製造した化合物は、それぞれ2.4、1.4、84、及び16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でp53R2のルシフェラーゼ活性が200%を超えたため、変異原性を陽性と判定した。一方、本発明化合物は、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でも変異原性は認められなかった。

【0336】

この結果から、レボドパの血漿中濃度を長時間与え得るレボドパプロドラッグ体には、哺乳動物細胞を用いた変異原性試験法において、変異原性が認められるものが少なからず存在することが判明した。しかしながら、本発明化合物は、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でも変異原性を示さなかったことから、例えば、パーキンソン病及び/又はパーキンソン症候群の治療のように、数年乃至数十年の長期間にわたって服用され続ける場合であっても、継続して安全に服用できることが明らかとなった。

【0337】

生物学的実施例3:

6-ヒドロキシドパミン内側前脳束注入モデル

本発明化合物が経口投与後にレボドパに代謝され、パーキンソン病に対して有効性を示すことを確認する目的で、動物を用いた実験的パーキンソン病モデルである6-ヒドロキシドパミン内側前脳束注入モデルにおける本発明化合物の有効性を評価した。

【0338】

[使用動物]

実験には、5週齢で入荷した雄性Cr1:CD(SD)IGSラット(日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。ラットは実験に供するまで、エコケージに1ケージあたり4匹以下を収容し、固型飼料CRF-1(オリエンタル酵母株式会社)及び上水道水(給水瓶)を自由摂取させて飼育した。

【0339】

[6-OHDA内側前脳束注入モデルの作製]

入荷後、馴化を終えた6週齢のCr1:CD(SD)IGSラットをペントバルビタールナトリウム(ソムノペンチル(登録商標)注射液、35mg/kg、腹腔内投与)で麻酔した。次いで、6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)によるノルエピネフリン神経の傷害を防止する目的で、デシプラミン(25mg/kg)を腹腔内投与し、脳固定装置でラットを保定した。ハンドドリルで目的の部位に小骨窓を開け、針先を45°にカットした30Gカニューレ(ブレインサイエンス・イデア)を用い、パキシノス(Paxinos)とワトソン(Watson)の脳地図に従って、6-OHDAを内側前脳束に注入した(注入部位はブレグマよりA=-4.5mm、L=+1.2mm、V=-7.8mm;注入量:各8µg/4µL/8min/site)。注入後、液の逆流を防ぐために、2分間以上注入針を留置した。その後、穴を瞬間接着剤で塞ぎ、縫合、ヨードチンキ消毒を行った。

10

【0340】

[病態惹起の確認]

6-OHDA注入から2週間後に、病態が惹起されている個体の選別を行った。具体的には、下記のRotation Testを用いて、被験物質としてドパミン受容体アゴニストであるアポモルフィン(0.05mg/kg)を皮下投与した場合に、投与15-20分後の回転数が、5分間で20回以上の個体のみを病態が惹起されているラットとして選択した。

20

【0341】

[Rotation Test]

Rotation testには、口径35cm、底径17cmの黒塗りのボウルの中に、直径30cm、高さ35cmの黒いプラスチックの円筒を立てて置いた装置を用いた(ボウル底部から円筒下端までの曲面の高さを7cmとする)。ラットを1匹につき1台の装置に入れ30分間馴化を行った。その後、被験物質を投与し、再び同じ装置内に戻し、ビデオカメラで撮影した。撮影したビデオ映像を解析し、5分間又は10分間毎の回転数を測定した。回転数は同一方向への360°回転を1回転とした。回転途中で方向(体の向き、進行方向)が変化した場合、その回転に関しては無効とした。

30

【0342】

[本発明化合物の効果の検討]

病態惹起の確認から1週間以上あけ、実施例5で製造した本発明化合物(レボドパ量として100mg/kg)を経口投与した場合の回転運動を投与6時間後まで評価した(N=11)。また、レボドパ(30mg/kg)を経口投与した場合の回転運動についても同様に、投与6時間後まで評価した(N=11、クロスオーバー)。なお、いずれの場合もドパ脱炭酸酵素阻害であるベンセラジド(benserazide)(8mg/kg)を同時に経口投与した。

40

【0343】

[結果]

レボドパ(30mg/kg)投与群ならびに実施例5で製造した本発明化合物(レボドパ量として100mg/kg)投与群の、投与後6時間(360分)までのラットの10分間あたりの回転数(回)を図1に示した。なお、図中では、レボドパ(30mg/kg)投与群の値をL-dopa(30mg/kg)とし、実施例5で製造した本発明化合物(レボドパ量として100mg/kg)投与群の値をCompound of Ex. 5(100mg/kg)として表記した。また、それぞれの値は、各群11匹ずつのラットを用いて得られた値の平均値とその標準誤差である。

50

【 0 3 4 4 】

レボドパ投与群のラットにおいて、回転数は投与後速やかに増加し、投与後 20 分で最大値（回転数約 100 回）に達した。これに対し、実施例 5 で製造した本発明化合物投与群のラットでは、回転数は投与後 60 分以上経過した後で緩やかに増加しはじめ、投与後 140 分で最大値（回転数 90 回以上）に達した。また、実施例 5 で製造した本発明化合物の代わりに実施例 9 で製造した本発明化合物を用いても同様の結果が得られた。

【 0 3 4 5 】

この結果から、本発明化合物は、経口投与後にある程度の時間をおいて、その後、レボドパを投与した場合と同様の活性を示すことがわかった。このことは、本発明化合物がそれ自体でレボドパ様の活性を示すのではなく、代謝を受けてレボドパとなって有効性を示すという、本発明化合物の特徴に矛盾しない結果である。

10

【 0 3 4 6 】

製剤例 1 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸 5 m g 含有錠

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 5 m g の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- ・ (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸 : 5 0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) : 2 0 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) : 1 0 g
- ・ 微結晶セルロース : 9 2 0 g

20

製剤例 2 :

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸 2 0 m g 含有注射剤

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m L ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・ (2 S) - 2 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ビス ((2 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - メチルプロパノイル) オキシ) フェニル) プロパン酸 : 2 0 0 g
- ・ マンニトール : 2 0 g
- ・ 蒸留水 : 5 0 L

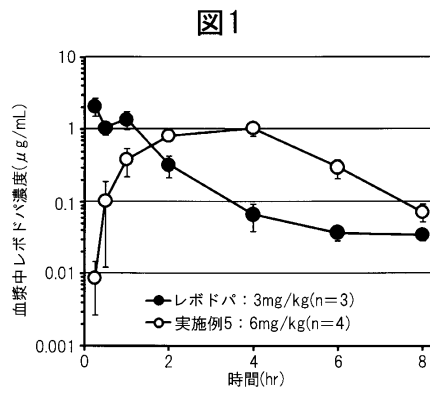
30

【 産業上の利用可能性 】

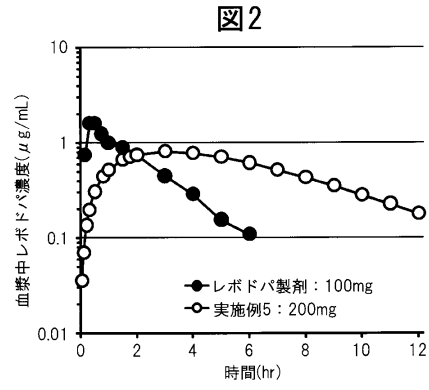
【 0 3 4 7 】

本発明化合物はレボドパプロドラッグであり、パーキンソン病及び / 又はパーキンソン症候群等といった、レボドパが治療薬として用いられ、或いは有効性が期待される疾患や、ドパミン刺激により改善が期待される疾患、或いはノルアドレナリンの減少により導かれる疾患の予防及び / 又は治療薬として有用である。

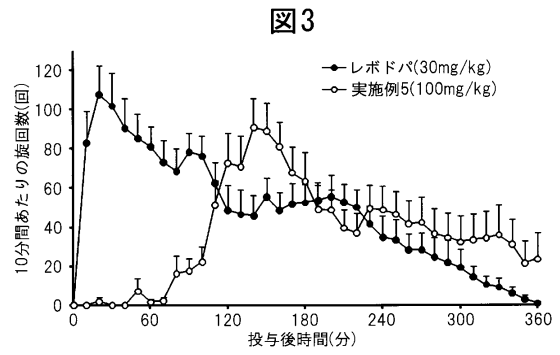
【 図 1 】



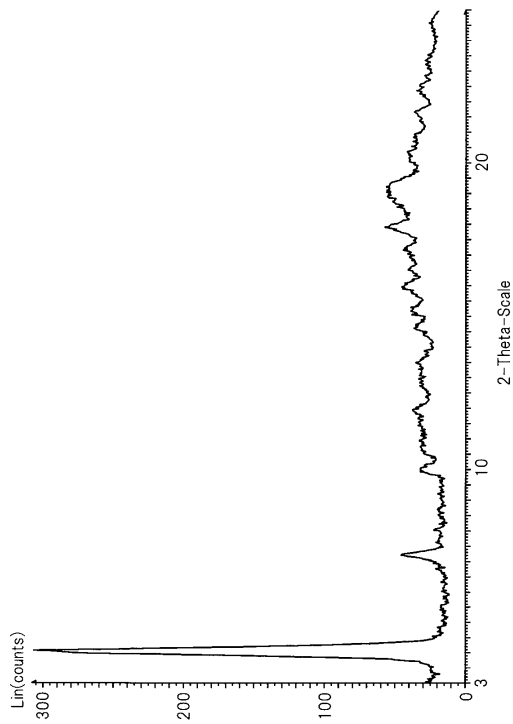
【 図 2 】



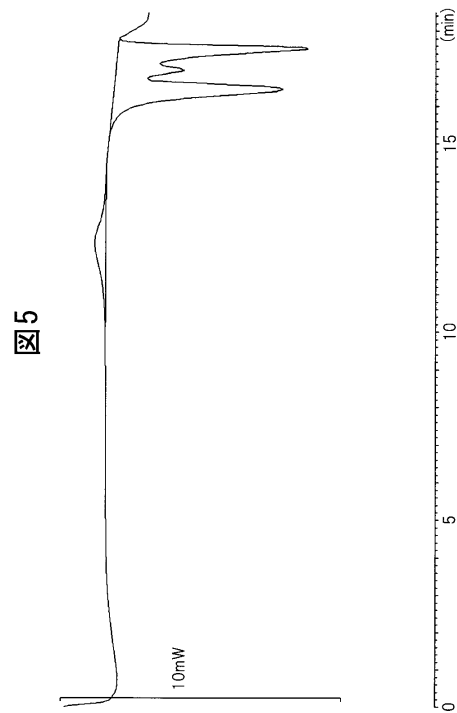
【 図 3 】



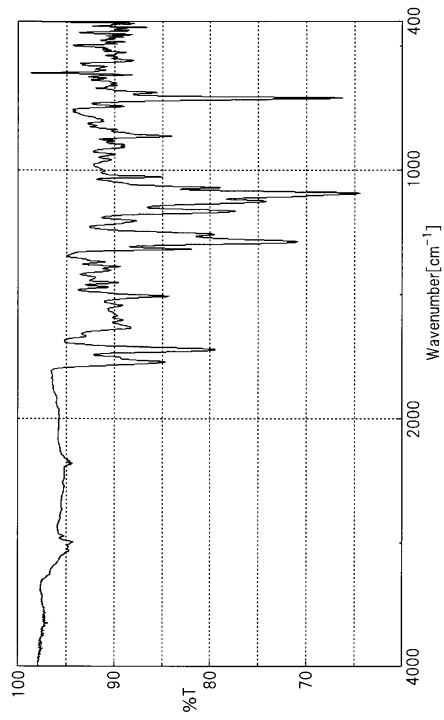
【 図 4 】



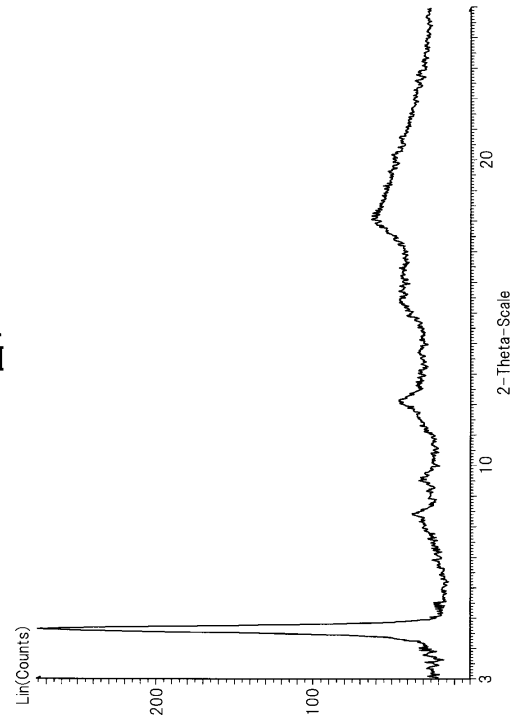
【 図 5 】



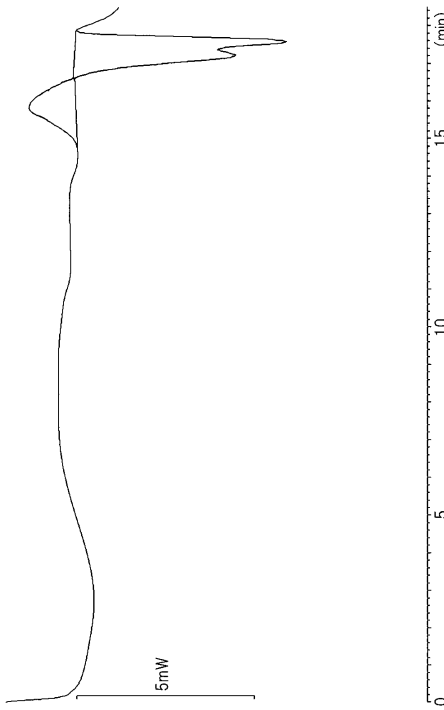
【 図 6 】



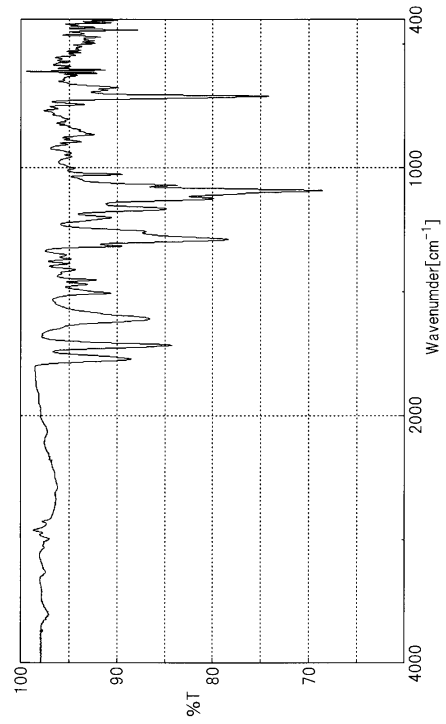
【 図 7 】



【 図 8 】

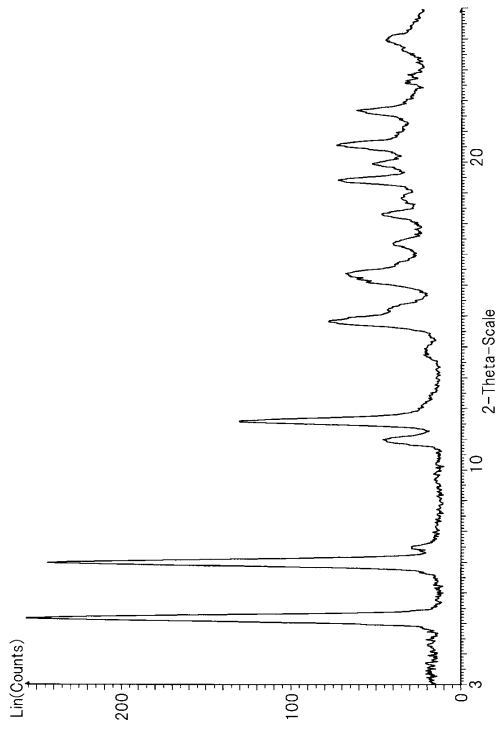


【 図 9 】



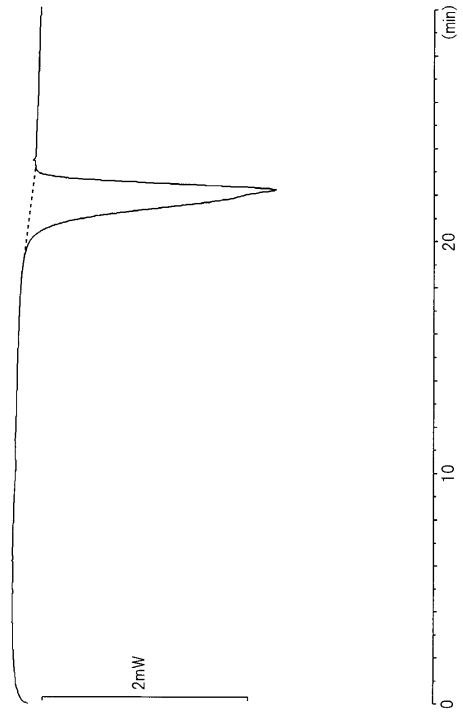
【 図 10 】

図 10



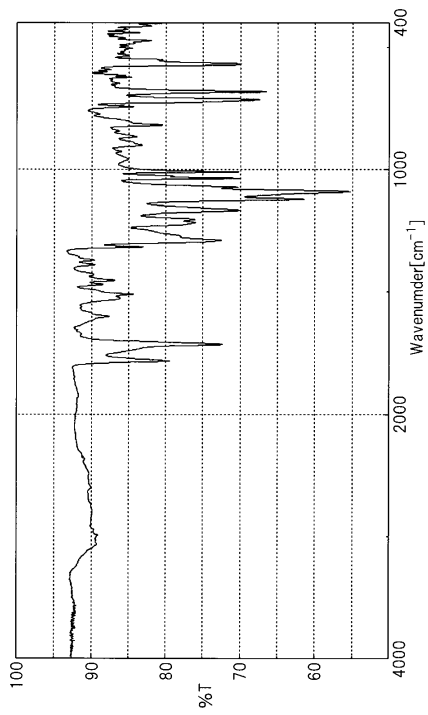
【 図 11 】

図 11



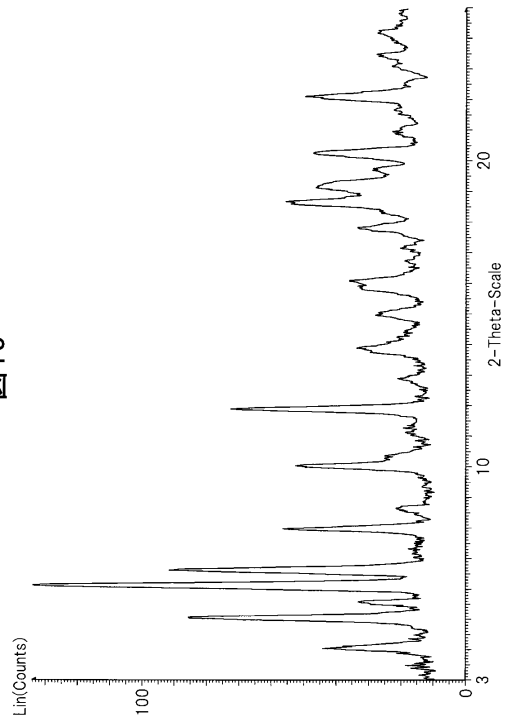
【 図 12 】

図 12

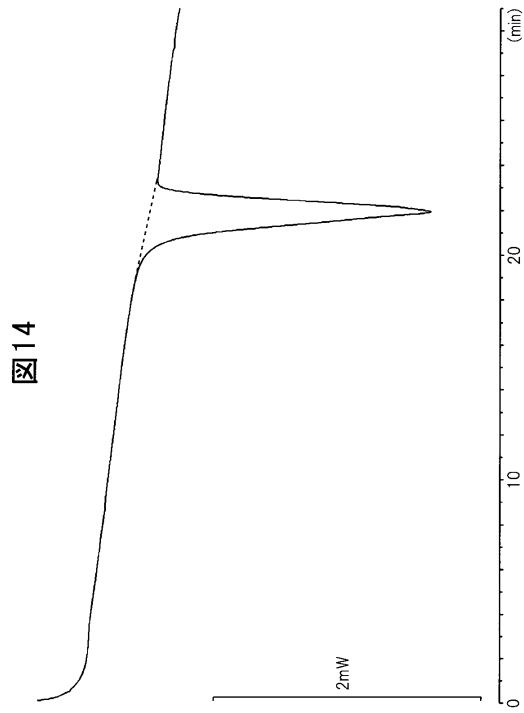


【 図 13 】

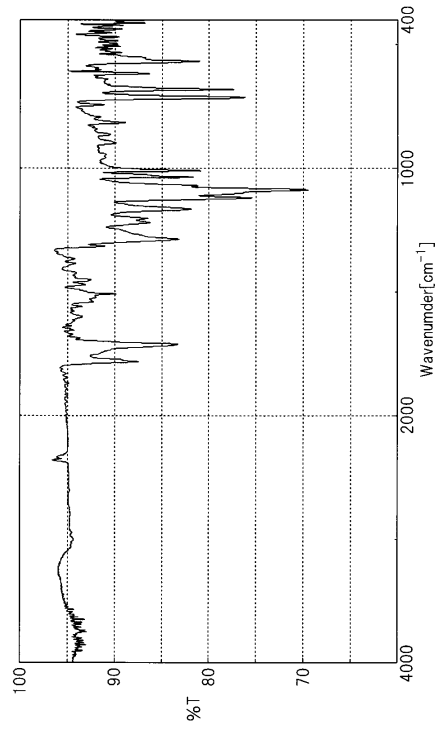
図 13



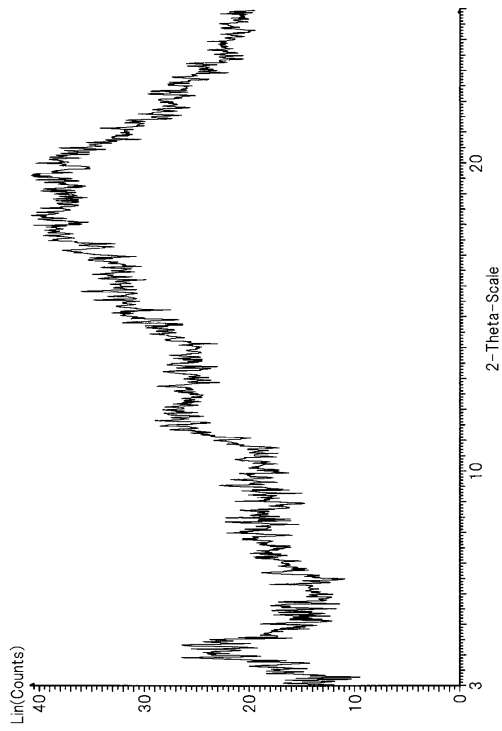
【 図 14 】



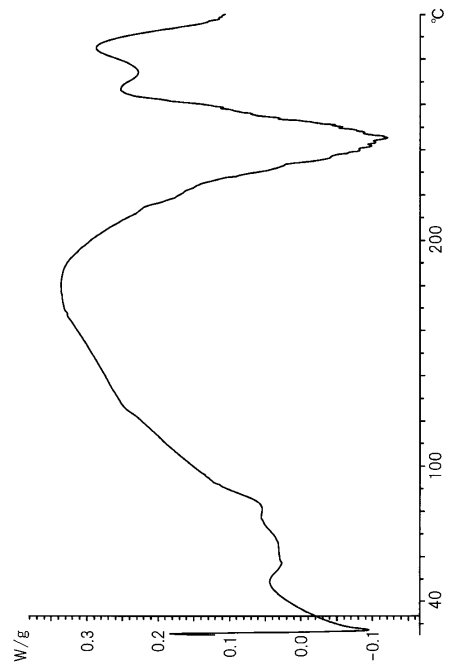
【 図 15 】



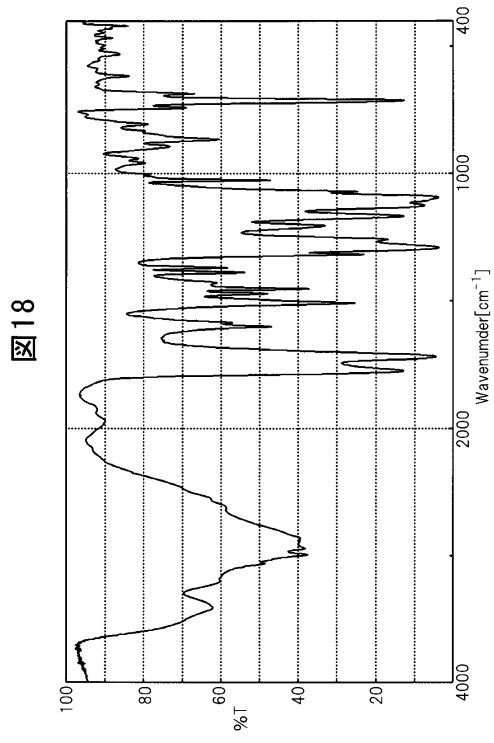
【 図 16 】



【 図 17 】



【 図 18 】



フロントページの続き

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 小久保 雅也

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 矢野 浩志

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特表2008-501704(JP,A)

特表2009-520690(JP,A)

特開昭47-031950(JP,A)

特開昭49-061135(JP,A)

国際公開第2009/022098(WO,A1)

国際公開第2008/079387(WO,A1)

国際公開第2008/076458(WO,A1)

英国特許第01347375(GB,B)

仏国特許出願公開第02277575(FR,A1)

特表平10-512248(JP,A)

Hamamura, E. K. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 1976年, Vol.19 No.5, pp.65
4-662

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 1/00 - 409/44

A61K31/13 - 31/27

A61P25/00

A61P43/00

CAplus/REGISTRY(STN)