

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成20年7月31日(2008.7.31)

【公表番号】特表2005-532809(P2005-532809A)

【公表日】平成17年11月4日(2005.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2005-043

【出願番号】特願2004-520912(P2004-520912)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	31/436	(2006.01)
A 6 1 K	31/706	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
C 0 7 D	498/18	(2006.01)
C 0 7 H	15/04	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 P	17/18	(2006.01)
C 1 2 R	1/55	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/436	
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
C 0 7 D	498/18	
C 0 7 H	15/04	C S P B
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 P	17/18	Z C C
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 R	1:55	
C 1 2 P	17/18	
C 1 2 R	1:55	

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月13日(2008.6.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

宿主株を、一以上の遺伝子が除去又は不活性化されている、FKBP-リガンドをコードする生合成クラスターを含む組換え型菌株に転換する方法であつて、下記工程を含む前記方法：

( a )  $dam^-$ 、 $dcm^-$ 、又は $dam^-$ 及び $dcm^-$ であるE.コリ株中に、接合性欠失プラスミドを構築する工程；

( b ) 接合に適した前記宿主株から胞子を生成する工程、ここで、前記菌株を、湿度10%～40%で成長させ、かつ該胞子を、5～30日で収集し；

( c ) 1リットルにつき：

i) コーン浸透粉0.5 g～5 g；

ii) 酵母エキス0.1 g～5 g；

iii) 炭酸カルシウム0.1 g～10 g；及び

iv) 硫酸鉄0.01 g～0.5 g；

を含む培地上で、工程( a )のE.コリ株と工程( b )から得られた胞子とを接合させる工程であって、前記培地は、さらに、BACTO-寒天、及びデンプンを含み、かつ1～20重量%減少するように乾燥させており；かつ

( d ) ポリケチド産生に適した条件下で、前記組換え型菌株を、任意に培養する工程。

【請求項2】

除去又は不活性化されるべき該遺伝子が、ポリケチドシンターゼ遺伝子クラスター、又は非リボソーム型ペプチドシンターゼ遺伝子クラスターからのものである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

該遺伝子が、補助遺伝子である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

工程( a )の該E.コリ株が、 $dam$ である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

工程( a )の該E.コリ株が、 $dcm$ である、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

工程( a )の該E.コリ株が、 $dam$ 、及び $dcm$ である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

工程( b )において、該胞子を10～25日で収集する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

工程( b )において、該胞子を14～21日で収集する、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

工程( b )において、該胞子を湿度10～20%で成長させる、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

工程( c )において、該培地が、デンプン、及びBACTO-寒天に加えて、1リットルあたり：

i) コーン浸透粉1 g～4 g；

ii) 酵母エキス1 g～4 g；

iii) 炭酸カルシウム1 g～5 g；及び

iv) 硫酸鉄0.2 g～0.4 g；

を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

工程( c )において、該培地が、デンプン、及びBACTO-寒天に加えて、1リットルあたり：

i) コーン浸透粉2.5 g；

ii) 酵母エキス3 g；

iii) 炭酸カルシウム3 g；及び

iv) 硫酸鉄0.3 g；

を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 1 2】**

該菌株が、下記菌株からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法：ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ハイグロスコピカスNRRL 5491、アクチノプラネス<sub>sp.</sub> N902-109 FERM BP-3832、ストレプトマイセス<sub>sp.</sub> AA6554、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスMA 6475 ATCC 14891、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスMA 6678 ATCC 55087、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスMA 6674、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスATCC 55276、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>アスコマイセティカスATCC 14891、ストレプトマイセス ツクバエンシスNo.9993 FERM BP-927、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ヤクシマエンシス、ストレプトマイセス<sub>sp.</sub> DSM 4137、ストレプトマイセス<sub>sp.</sub> DSM 7348、ミクロモノスポラ<sub>n.</sub> sp. A92-306401 DSM 8429、及びストレプトマイセス<sub>sp.</sub> MA 6858 ATCC 55098。

**【請求項 1 3】**

該菌株が、S.ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ハイグロスコピカスNRRL 5491、及びS.ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスATCC 14891からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 1 4】**

該菌株が、ラパマイシン產生株S.ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ハイグロスコピカスNRRL 5491である、請求項 1 3 に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

収集された該胞子が、暗灰色である、請求項 1 4 に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

ポリケチドシルターゼ、又は非リボソーム型ペプチドシルターゼ遺伝子クラスターから、一以上の遺伝子が除去又は不活性化されている、FKBP-リガンドをコードする生合成クラスターを含む組換え型菌株の生産方法であって、一以上の前記除去又は不活性化された遺伝子が、相補性により復元されている、前記方法。

**【請求項 1 7】**

前記除去又は不活性化された遺伝子が、ポリケチドシルターゼ、又は非リボソーム型ペプチドシルターゼ遺伝子クラスターの補助遺伝子である、請求項 1 6 に記載の方法。

**【請求項 1 8】**

該組換え型菌株が、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に従って生産される、請求項 1 6 、又は 1 7 に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

該除去された遺伝子の復元プロセスが：

( a ) 一以上の該除去された遺伝子を含む遺伝子カセットを構築すること、及び  
( b ) FKBP-リガンドをコードする生合成クラスターを含む前記組換え型菌株を、前記遺伝子カセットを用いて形質転換することを含む、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 0】**

前記遺伝子カセットが、直接、発現ベクター内で組み立てられる、請求項 1 9 に記載の方法。

**【請求項 2 1】**

前記発現ベクターが、二つの制限酵素認識部位を含み、その一つが、damメチル化に感受性である、請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 2】**

該damメチル化感受性制限酵素認識部位が、復元されるべき補助遺伝子に対し5'である、請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

該相補性が、相同的である、請求項 1 6 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 24】**

該相補性が、非相同的である、請求項16～22のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 25】**

前記一以上の除去され又は不活性化された補助遺伝子が、開始単位供給遺伝子、アミノ酸前駆体供給遺伝子、シトクロムP-450モノオキシゲナーゼ、フェレドキシン、及びSAM-依存性O-メチルトランスフェラーゼからなる群から選択される、請求項3～15、又は請求項17～24のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 26】**

該除去され又は不活性化された遺伝子が、rapL、rapN、rapO、rapM、rapK、rapQ、rapI、及びrapJからなる群から選択される、請求項25に記載の方法。

**【請求項 27】**

工程(c)において、前記デンプンが、小麦デンプンである、請求項1～26のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 28】**

請求項1～27のいずれか1項に記載の方法を用いて生産された組換え型菌株を培養することを含む、FBKP-リガンド類似体の生産方法。

**【請求項 29】**

さらに、一以上の天然、又は非天然開始単位、及び/又はピペコリン酸、又はピペコリン酸類似体を供給することを含む、請求項28に記載の方法。

**【請求項 30】**

さらに、そのようにして生産された該化合物を単離する工程を含む、請求項28、又は29に記載の方法。

**【請求項 31】**

ポリケチドシンターゼ遺伝子クラスター、又は非リボソーム型シンターゼ遺伝子クラスターから、一以上の遺伝子が、除去又は不活性化された、FKBP-リガンドをコードする生合成クラスターを含む組換え型菌株のコロニーライブラリーを構築する方法であって、(a)一以上の前記遺伝子を除去する工程、

(b)一以上の前記除去された遺伝子を含む遺伝子カセットの混合物を用いて、前記コロニーを形質転換する工程、

(c)該形質転換された細胞を、個々のコロニーに分離する工程、及び

(d)該コロニーを培養する工程、を含む前記方法。

**【請求項 32】**

該遺伝子が、補助遺伝子である、請求項31に記載の方法。

**【請求項 33】**

工程(a)が、請求項1～27のいずれか1項に記載の方法を用いる、前記遺伝子の除去、又は不活性化を含む、請求項31、又は32に記載の方法。

**【請求項 34】**

前記遺伝子カセットが、直接、発現ベクター中で組み立てられる、請求項31～33のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 35】**

前記発現ベクターが、二つの制限酵素認識部位を含み、その一つが、damメチル化に感受性である、請求項34に記載の方法。

**【請求項 36】**

該damメチル化感受性制限酵素認識部位が、復元すべき該補助遺伝子に対し5'である、請求項35に記載の方法。

**【請求項 37】**

請求項31～36のいずれか1項に記載の方法により得たコロニーライブラリーを、前記FBKP-リガンド類似体が產生される条件下で培養することを含む、FKBP-リガンド組換えライブラリーの製造方法。

**【請求項 38】**

請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法で製造された、FBKP-リガンド類似体のライブラリー。

【請求項 3 9】

該菌株が、下記菌株からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法：ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ハイグロスコピカスNRRL 5491、アンチノプラネス<sub>sp.</sub> N902-109 FERM BP-3832、ストレプトマイセス<sub>sp.</sub> AA6554、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスMA 6475 ATCC 14891、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスMA 6678 ATCC 55087、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスMA 6674、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスATCC 55276、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>アスコマイセティカスATCC 14891、ストレプトマイセス ツクバエンシスNo.9993 FERM BP-927、ストレプトマイセス ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ヤクシマエンシス、ストレプトマイセス<sub>sp.</sub> DSM 4137、ストレプトマイセス<sub>sp.</sub> DSM 7348、ミクロモノスボラn.<sub>sp.</sub> A92-306401 DSM 8429、及びストレプトマイセス<sub>sp.</sub> MA 6858 ATCC 55098。

【請求項 4 0】

該菌株が、S. ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ハイグロスコピカスNRRL 5491、及びS. ハイグロスコピカス<sub>var.</sub>アスコマイセティカスATCC 14891からなる群から選択される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

該菌株が、ラパマイシン產生株S. ハイグロスコピカス<sub>ssp.</sub>ハイグロスコピカスである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記遺伝子カセットが、直接、発現ベクター内で組み立てられる、請求項 3 1 ~ 3 7 、又は請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

非天然開始単位を組込んだFBKP-リガンド類似体の製造方法であって、  
( a ) 請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法を用いて、少なくとも該 rapK 相同体が除去又は不活性化された組換え型菌株を製造する工程、及び  
( b ) 前記菌株に、非天然開始単位を与える工程、を含む前記方法。

【請求項 4 4】

さらに、一以上の補助遺伝子を除去する工程を含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

さらに、相補性により、一以上の該除去された遺伝子を復元する工程を含む、請求項 4 3 、又は 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

さらに、產生した該FKBP-リガンド類似体を単離し、かつ精製する工程を含む、請求項 4 3 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法により製造される化合物、ただし、前記組換え型菌株に与えられる該非天然開始剤は：

シクロヘキサンカルボン酸、

3-cis,4-trans-ジヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸、

1-シクロヘキセンカルボン酸、

3-シクロヘキセンカルボン酸、

シクロヘプタンカルボン酸、

3- ( cis/trans ) -メチルシクロヘキサンカルボン酸、

4- ( cis/trans ) -メチルシクロヘキサンカルボン酸、

1-シクロヘプテンカルボン酸、又は5-cis-ヒドロキシル-3-シクロヘキセンカルボン酸ではないものとする。

## 【請求項 4 8】

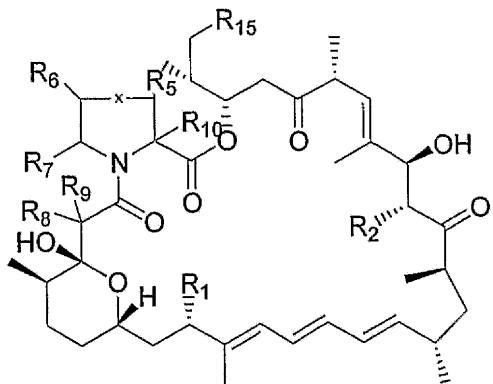
前記組換え型菌株に与えられる該非天然開始が、下記化合物からなる群から選択される  
、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法により提供される化合物：

- 3- (cis/trans) - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸；
- 4- (cis/trans) - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸；
- 3- (cis/trans) - メトキシシクロヘキサンカルボン酸；
- 4- (cis/trans) - メトキシシクロヘキサンカルボン酸；
- 4-オキソシクロヘキサンカルボン酸；  
シクロブタンカルボン酸；
- 3-trans-ヒドロキシ-4-cis-フルオロシクロヘキサンカルボン酸、及び4-trans-ヒドロキシ-3-cis-フルオロシクロヘキサンカルボン酸；
- 3-cis-ヒドロキシ-4-trans-フルオロシクロヘキサンカルボン酸、及び4-cis-ヒドロキシ-3-trans-フルオロシクロヘキサンカルボン酸；
- 3-cis-ヒドロキシ-4-trans-クロロシクロヘキサンカルボン酸、及び4-cis-ヒドロキシ-3-trans-クロロシクロヘキサンカルボン酸；
- 3-cis-クロロシクロヘキサンカルボン酸；
- 3-trans-シクロヘキセンオキシドカルボン酸；
- 3-cis-シクロヘキセンオキシドカルボン酸；
- 3,4-cis-ジヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸、及び3,4-trans-ジヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸；シクロヘキサンプロピオン酸；
- 4-cis/trans-tert-ブチルシクロヘキサンカルボン酸。

## 【請求項 4 9】

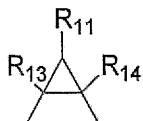
下記式の化合物：

## 【化 1】



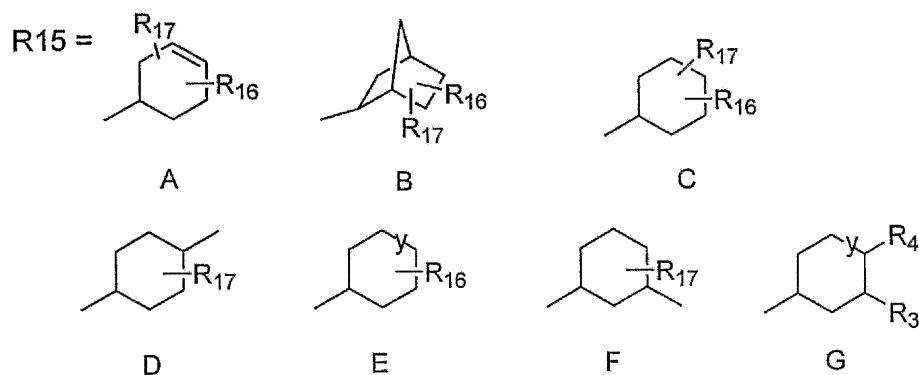
式中 : x = 結合、又は  $\text{CHR}_{11}$  であるか、又は  $\text{CHR}_6\text{-}x\text{-}\text{CHR}_5$  が、

## 【化 2】



であり、

## 【化3】



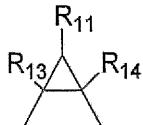
R1 = OH、OCH<sub>3</sub>、R2 = H、OH、OCH<sub>3</sub>、R3 = H、OH、CH<sub>3</sub>、F、Cl、OCH<sub>3</sub>、R4 = H、OH、CH<sub>3</sub>、F、Cl、R5 = H、OH、R6 = H、OH、R7 = H、R8 = H、ケト、R9 = H、ケト、R10 = H、R11 = H、R13 = HR14 = H、R16 = OH、OCH<sub>3</sub>、R17 = H、OH、Cl、F、及びy = 結合、CH<sub>2</sub>であるが、

但し、前記化合物は、下記のものを含まない：

- i) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OH、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- ii) 該式中、R<sub>1</sub> = OHの場合、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OH、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- iii) 該式中、R<sub>1</sub> = OHの場合、R<sub>2</sub> = OH、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- iv) 該式中、R<sub>1</sub> = OHの場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- v) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OH、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- vi) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- vii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = OH、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せを除く；
- viii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- ix) 該式中、R<sub>1</sub> = OHの場合、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- x) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = OH、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- xi) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OCH<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；
- xii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>15</sub> = C、R<sub>16</sub> = cis-3-OH、R<sub>17</sub> = trans-4-OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、R<sub>11</sub> = H、x = CHR<sub>11</sub>との組合せ；

- xiii) 該式中、 $R_1 = OCH_3$  の場合、 $R_2 = H$ 、 $R_{15} = C$ 、 $R_{16} = cis-3-OCH_3$ 、 $R_{17} = trans-4-OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8 = H$ 、 $R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ 、 $x =$ 結合との組合せ；
- xiv) 該式中、 $R_1 = OCH_3$  の場合、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_{15} = C$ 、 $R_{16} = cis-3-OCH_3$ 、 $R_{17} = trans-4-OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8 = H$ 、 $R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ 、 $x =$ 結合との組合せ；
- xv) 該式中、 $R_1 = OCH_3$  の場合、 $R_2 = OH$ 、 $R_{15} = C$ 、 $R_{16} = cis-3-OCH_3$ 、 $R_{17} = trans-4-OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ 、 $x =$ 結合との組合せ；
- xvi) 該式中、 $R_1 = OCH_3$  の場合、 $R_2 = H$ 、 $R_{15} = C$ 、 $R_{16} = cis-3-OCH_3$ 、 $R_{17} = trans-4-OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ 、 $x =$ 結合との組合せ；
- xvii) 該式中、 $R_1 = OCH_3$  の場合、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_{15} = C$ 、 $R_{16} = H$ 、 $R_{17} = OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ との組合せ；
- xviii) 該式中、 $CHR_6-x-CHR_5$  が

## 【化4】

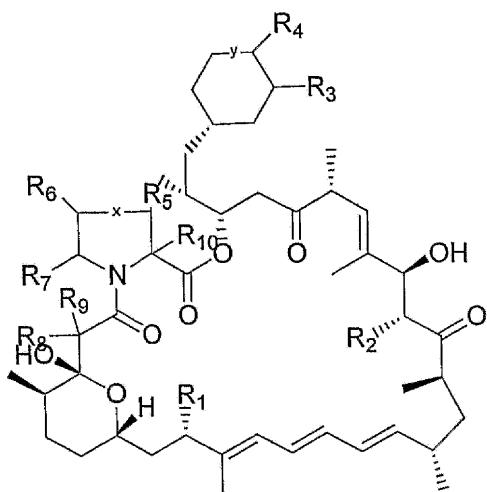


- 、かつ $R_{11} = H$ 、 $R_{13} = H$ 、 $R_{14} = H$ の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_{15} = C$ 、 $R_{16} = cis-3-OCH_3$ 、 $R_{17} = trans-4-OH$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xix) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_{16} = cis-3-OCH_3$ 、 $R_{17} = trans-4-OH$ 、 $y =$ 結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = OH$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x =$ 結合、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xx) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = trans-OH$ 、 $y =$ 結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OC$  $H_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxi) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxii) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = cis-OH$ 、 $R_4 = H$ 、 $y =$ 結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OC$  $H_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxiii) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = CH_3$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y =$ 結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH$  $_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxiv) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8 = R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxv) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8 = R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxvi) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8 = R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxvii) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8 = R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxviii) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xxix) 該式中、 $R_{15} = G$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$  の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_{11} = H$ 、 $x = CHR_{11}$ 、 $R_8, R_9 =$ ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ。

## 【請求項50】

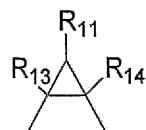
下記式の化合物：

## 【化5】



式中 :  $R_1 = OH, OCH_3$ 、 $R_2 = H, OH, OCH_3$ 、 $R_3 = H, OH, CH_3, OCH_3$ 、 $R_4 = H, OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H, OH$ 、 $R_7 = H$ 、 $R_8 = H$ , ケト、 $R_9 = H$ , ケト、 $R_{10} = H$ 、 $x =$  結合、 $CH_2$ 、又は $CHR_6-x-CHR_5$ が

## 【化6】

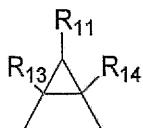


であり、 $R_{11} = H$ 、 $R_{13} = H$ 、 $R_{14} = H$ 、 $y =$  結合、 $CH_2$ ；

但し、前記化合物は、下記のものを含まない：

- i ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = trans-OH$ 、 $y =$  結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- ii ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- iii ) 該式中、 $R_3 = cis-OH$ 、 $R_4 = H$ 、 $y =$  結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- iv ) 該式中、 $R_3 = CH_3$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y =$  結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- v ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = OH$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- vi ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- vii ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- viii ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 = H$ 、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- ix ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OH$ 、 $R_2 = OCH_3$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- x ) 該式中、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y = CH_2$ の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = H$ 、 $R_7 = H$ 、 $x = CH_2$ 、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xi ) 該式中、 $R_3 = OCH_3$ 、 $R_4 = OH$ 、 $y =$  結合の場合、 $R_1 = OCH_3$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_5 = H$ 、 $R_6 = OH$ 、 $R_7 = H$ 、 $x =$  結合、 $R_8, R_9 =$  ケト、 $R_{10} = H$ との組合せ；
- xii ) 該式中、 $CHR_6-x-CHR_5$ が

## 【化7】



、かつR<sub>11</sub> = H、R<sub>13</sub> = H、R<sub>14</sub> = Hの場合、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = Hとの組合せ；

xiii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H、R<sub>10</sub> = H、x = 結合、y = 結合との組合せ；

xiv) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H、R<sub>10</sub> = H、x = 結合、y = 結合との組合せ；

xv) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = OH、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、x = 結合、y = 結合との組合せ；

xvi) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>の場合、R<sub>2</sub> = H、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>5</sub> = H、R<sub>6</sub> = H、R<sub>7</sub> = H、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト、R<sub>10</sub> = H、x = 結合、y = 結合との組合せ；

xvii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = H、R<sub>3</sub> = OH、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H；

xviii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = H、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H；

xix) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = H、R<sub>3</sub> = OH、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト；

xv) 該式中、R<sub>1</sub> = OH、R<sub>2</sub> = OH、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト；

xvi) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub> = OH、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト；

xvii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = OH、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> = ケト；

xviii) 該式中、R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = OH、R<sub>8</sub> = H、R<sub>9</sub> = H。

## 【請求項51】

下記からなる群から選択された化合物：

9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-デスマトキシ-39-0-デスマチル-ラパマイシン（前駆ラパマイシン）、

9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-0-デスマチル-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

16-0-デスマチル-27-デスマトキシ-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

9-デオキソ-16-0-デスマチル-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-デスマトキシ-ラパマイシン、

16-0-デスマチル-27-0-デスマチル-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

9-デオキソ-27-0-デスマチル-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-0-デスマチル-ラパマイシン、

27-0-デスマチル-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

9-デオキソ-16-0-デスマチル-ラパマイシン、

9-デオキソ-39-0-デスマチル-ラパマイシン、

8-デオキソ-15-0-デスマチル-26-デスマトキシ-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン（前駆プロリルラパマイシン）、

8-デオキソ-15-0-デスマチル-26-0-デスマチル-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン

、

15-0-デスマチル-26-デスマトキシ-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

8-デオキソ-26-デスマトキシ-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

8-デオキソ-15-0-デスマチル-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

8-デオキソ-15-0-デスマチル-26-デスマトキシ-プロリルラパマイシン、

15-0-デスマチル-26-0-デスマチル-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

8-デオキソ-26-0-デスマチル-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

8-デオキソ-15-0-デスマチル-26-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

15-0-デスマチル-38-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

15-0-デスマチル-26-0-デスマチル-プロリルラパマイシン、

15-0-デスマチル-26-デスマトキシ-プロリルラパマイシン、



9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-デスマトキシ-36-デ (3-cis-メトキシ-4-trans-ヒドロキシシクロヘキシル)-36- (3-cis-4-cis-ジヒドロキシシクロヘキシル) ラパマイシン、  
9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-デスマトキシ-36-デ (3-cis-メトキシ-4-trans-ヒドロキシシクロヘキシル)-36- (3-trans-4-trans-ジヒドロキシシクロヘキシル) ラパマイシン、  
9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-0-デスマチル-39-0-デスマチルラパマイシン、  
9-デオキソ-16-0-デスマチル-270-デスマチル-36-デ (3-cis-メトキシ-4-trans-ヒドロキシシクロヘキシル)-36- (ヒドロキシシクロヘキセニル) ラパマイシン、  
9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-0-デスマチル-36-デ (3-cis-メトキシ-4-trans-ヒドロキシシクロヘキシル)-36- (ヒドロキシノルボルニル) ラパマイシン、  
9-デオキソ-16-0-デスマチル-27-0-デスマチル-36-デ (3-cis-メトキシ-4-trans-ヒドロキシシクロヘキシル)-36- (4-メチルヒドロキシシクロヘキシル) ラパマイシン。

【請求項 5 2】

請求項 4 7 ~ 5 1 のいずれか 1 項で規定した化合物を含む、癌治療用、真菌感染症治療用、増殖性疾患治療用、又は免疫抑制維持用の医薬組成物。