

【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28年6月30日(2016.6.30)

【公表番号】特表2014-501524(P2014-501524A)

【公表日】平成26年1月23日(2014.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2014-004

【出願番号】特願2013-545306(P2013-545306)

【国際特許分類】

C 1 2 P	17/06	(2006.01)
C 1 2 N	9/02	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
C 0 7 D	309/30	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)
C 0 7 D	405/06	(2006.01)
C 0 7 D	407/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 P	17/06	Z N A
C 1 2 N	9/02	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	5/00	1 0 1
A 6 1 K	31/366	
C 0 7 D	309/30	D
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4025	
C 0 7 D	405/06	
C 0 7 D	407/06	
A 6 1 P	3/06	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年5月10日(2016.5.10)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0012】

上記課題を解決するため、本発明は請求項1に記載の工程を提供する。好ましい実施形態を従属請求項に示す。本発明はさらに、請求項9に記載の反応システム、請求項13に記載の医薬組成物を調製するための工程、請求項14および15に記載の発現系ならびに請求項18から21に記載の使用を提供する。

## 【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

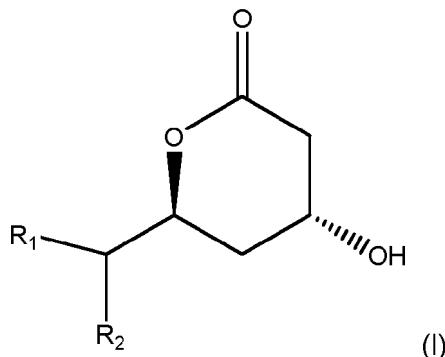
【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0041】

【化5】



[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は項目1から4のいずれか一項で定義されたとおりである。]の化合物、または医薬的として許容されるこの塩もしくはエステルもしくは立体異性体を調製するための反応システムまたはワンポット工程であって、反応システムが、式(X)：

## 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

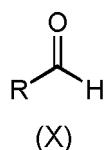
【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

【化6】



[式中、Rは式(I)のR<sub>1</sub>-CH-R<sub>2</sub>部分を表し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は項目1から4のいずれか一項で定義されたとおりである。]

の化合物を、2-デオキシリボース-5-リン酸アルドラーーゼ(DERA)酵素および酸化または脱水素反応を触媒することができる酵素の存在下でアセトアルデヒドと反応させる、ならびに場合により生成物を塩化する、エステル化するまたは立体選択的に分解することができるもしくはこのように設計されている、またはワンポット工程が前記段階を含む、反応システムまたはワンポット工程。

## 【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

「反応システム」という用語は、技術的なシステム、例えばインビトロシステム、反応器または培養容器または発酵槽を意味する。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

「ができる」または「ように設計されている」という用語は、反応システムが適切であること、または条件および形状が、定義された反応が起こり得るように用意されていることを意味する。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

(21) 項目1で定義された式(II)の化合物が、単離されていない中間体として生成される、項目20に記載のシステムまたは工程。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

(22) 酸化または脱水素反応を触媒することができる酵素が、場合により独立してD E R A酵素も、生存全細胞、不活性化全細胞、ホモジナイズされた全細胞もしくは無細胞抽出物中に含まれるか、または精製され、固定化されているおよび/または細胞外で発現されるタンパク質の形態であり、好ましくは生存全細胞、不活性化全細胞またはホモジナイズされた全細胞中に存在し、より好ましくは生存全細胞または不活性化全細胞中に存在し、特に生存全細胞中に含まれる、項目20または21のいずれか一項に記載のシステムまたは工程。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0048

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0048】

(23) 前記酵素、即ちD E R Aおよび酸化または脱水素反応を触媒することができる酵素の両方が同じ細胞によって発現される、項目20から22のいずれかに記載のシステムまたは工程。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

(24) 細胞が、細菌、酵母、昆虫細胞または哺乳動物細胞であり、好ましくは細菌または酵母であり、より好ましくは細菌である、項目17に記載の工程または項目22もしくは23に記載のシステムもしくは工程。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0050

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0050】

(25) 細菌が、エシェリキア属(*Escherichia*)、コリネバクテリウム属(*Corynebacterium*)、シュードモナス属(*Pseudomonas*)、ストレプトミセス属(*Streptomyces*)、ロドコッカス属(*Rhodococcus*)、バチルス属(*Bacillus*)、ラクトバチルス属(*Lactobacillus*)、クレブシエラ属(*Klebsiella*)、エンテロバクター属(*Enterobacter*)、アシнетバクター属(*Acinetobacter*)、リゾビウム属(*Rhizobiium*)、メチロバクテリウム属(*Methylobacterium*)、クルイベラ属(*Kluyvera*)、グルコノバクター属(*Gluconobacter*)、エルウィニア属(*Erwinia*)、ラーネラ属(*Rahnella*)およびデイノコッカス属(*Deinococcus*)から成る属の群より選択される、項目24に記載のシステムまたは工程。より詳細には、微生物は、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、アシнетバクター・カルコアセチカス(*Acinetobacter calcoaceticus*)、メチロバクテリウム・エキストロクエンス(*Methylbacterium extorquens*)、クルイベラ・インテルメディア(*Kluyvera intermedia*)、エンテロバクター(*Enterobacter*)、グルコノバクター・オキシダンス(*Gluconobacter oxydans*)、シュードモナス・エルギノーザ(緑膿菌)(*Pseudomonas aeruginosa*)、エルウィニア・アミロボーラ(*Erwinia amylovora*)、ラーネラ・アクアティリス(*Rahnella aquatilis*)、デイノコッカス・ラディオデュランス(*Deinococcus radiodurans*)、コリネバクテリウム・グルタミクム(*Corynebacterium glutamicum*)、エシェリキア・コリ(*Escherichia coli*)、バチルス・リケニフォルミス(*Bacillus licheniformis*)およびラクトバチルス・ラクティス(*Lactobacillus lactis*)から選択され得、最も好ましくはエシェリキア・コリ(*Escherichia coli*)、グルコノバクター・オキシダンス(*Gluconobacter oxydans*)、アシнетバクター・カルコアセチカス(*Acinetobacter calcoaceticus*)およびクルイベラ・インテルメディウム(*Kluyvera intermedium*)から選択され得、特にエシェリキア・コリ(*Escherichia coli*)である。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

(26) 酵母が、サッカロミセス属(*Saccharomyces*)、ピキア属(*Pichia*)、シゾサッカロミセス属(*Shizosaccharomyces*)およびカンジダ属(*Candida*)から成る属の群より選択され、好ましくはサッカロミセス属(*Saccharomyces*)である、項目24に記載のシステムまたは工程。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

(27) 哺乳動物細胞が、チャイニーズハムスター卵巣細胞または肝細胞であり、好ましくはチャイニーズハムスター卵巣細胞である、項目24に記載のシステムまたは工程。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

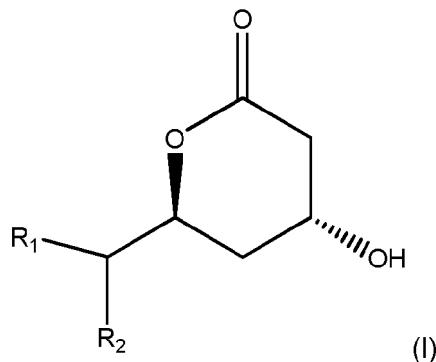
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

R<sub>1</sub>は、R<sub>2</sub>とは独立して、H、X、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、NR<sup>3</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、場合により置換された単環式または二環式アリール、複素環式または脂環式基を表し；ならびに

R<sub>2</sub>は、R<sub>1</sub>とは独立して、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>もしくはアリールを表すか；または

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>のどちらも、X、OHもしくはO((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>)のいずれかを表すか；または

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は、一緒にになって=O、=CH-R<sup>5</sup>を表し、前記式中、

上記に示されるCH<sub>2</sub>もしくはCH<sub>3</sub>基のいずれか一方は、X、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、アリール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>によって場合によりさらに置換されていてもよく；または

炭素原子を連結する各々のCH<sub>2</sub>は、O、SもしくはNR<sup>3</sup>によって置換されていてもよく；前記式中、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、互いに独立してもしくは一緒にになってH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>を表し；

R<sup>5</sup>は、場合により置換された単環式または二環式アリール、複素環式または脂環式基を表し；

Xは、F、Cl、BrまたはIを表し；

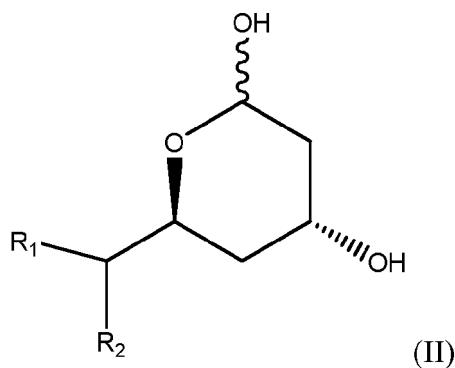
nは0から10の整数であり；ならびに

mは0から3の整数である。]

の化合物、または医薬的として許容されるこの塩もしくは立体異性体を調製するための

方法であって、式(II)：

【化2】

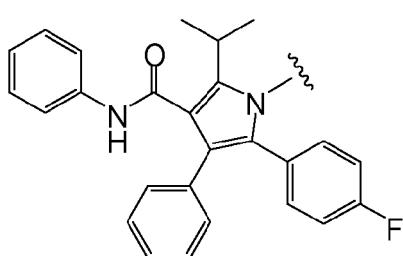
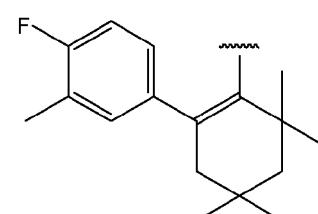
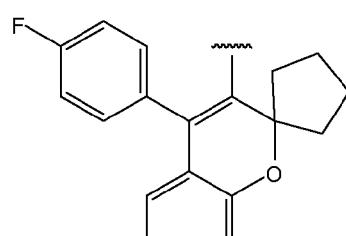
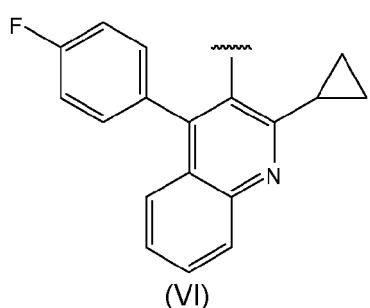
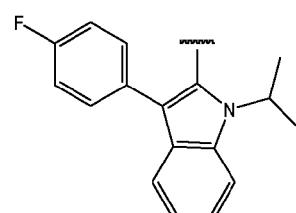
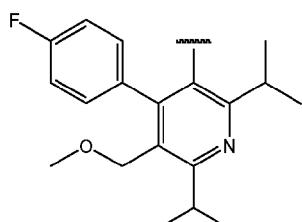
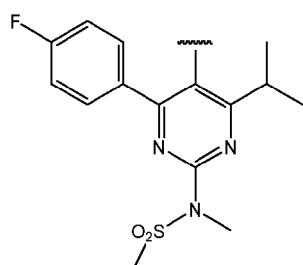


[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は上記のように定義される。]  
 の非天然のラクトール化合物を、アルドース1-デヒドロゲナーゼと接触させることを含む方法。

【請求項2】

R<sup>5</sup>が、式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)および(IX)：

【化3】



から選択される部分を表す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

$R_1$  は、  $R_2$  とは独立して、  $H$ 、  $X$ 、  $N_3$ 、  $CN$ 、  $NO_2$ 、  $OH$ 、  $(CH_2)_n-CH_3$ 、  $O-(CH_2)_n-CH_3$ 、  $S-(CH_2)_n-CH_3$ 、  $NR^3R^4$ 、  $OCO(CH_2)_nCH_3$  または  $NR^3CO(CH_2)_nCH_3$ 、 場合により置換された单環式または二環式アリール、複素環式または脂環式基を表し；ならびに

$R_2$  は、  $R_1$  とは独立して、  $H$ 、  $(CH_2)_m-CH_3$  もしくはアリールを表すか；または

$R_1$  および  $R_2$  のどちらも、  $X$ 、  $OH$  もしくは  $O(CH_2)_nCH_3$  を表すか；または  $R_1$  と  $R_2$  は一緒にになって =  $O$  を表し、前記式中、

上記に示される  $CH_2$  もしくは  $CH_3$  基のいずれか一方は、  $X$ 、  $N_3$ 、  $CN$ 、  $NO_2$ 、  $OH$ 、  $(CH_2)_n-CH_3$ 、 アリール、  $O-(CH_2)_n-CH_3$ 、  $OCO(CH_2)_nCH_3$ 、  $NR^3R^4$ 、  $NR^3CO(CH_2)_nCH_3$  によって場合によりさらに置換されていてもよく；または

炭素原子を連結する各々の  $CH_2$  は、  $O$ 、  $S$  もしくは  $NR^3$  で置換されていてもよく；前記式中、

$R^3$  および  $R^4$  は、互いに独立してもしくは一緒にになって  $H$ 、  $(CH_2)_m-CH_3$  を表し；

$X$  は、  $F$ 、  $Cl$ 、  $Br$  または  $I$  を表し；

$n$  は 0 から 10 の整数であり；ならびに

$m$  は 0 から 3 の整数である、

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物を調製するための方法。

#### 【請求項 4】

アルドース 1 - デヒドロゲナーゼが、ピロロキノリンキニン (PQQ) 依存性デヒドロゲナーゼである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 5】

アルドース 1 - デヒドロゲナーゼが、E.コリ (E. coli) からの Y111 アルドースデヒドロゲナーゼまたは E.コリ (E. coli) からの mGDH グルコースデヒドロゲナーゼである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 6】

アルドース 1 - デヒドロゲナーゼが、  
配列番号： 01、 03、 05、 07、 09、 23、 25、 27、 29、 31、 33、 35、 37、 39、 41、 43、 45、 47、 49、 51、 53、 55、 57、 59 および 61 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つの中に含まれるデヒドロゲナーゼコード遺伝子によってコードされるデヒドロゲナーゼ、ならびに

配列番号： 02、 04、 06、 08、 10、 24、 26、 28、 30、 32、 34、 36、 38、 40、 42、 44、 46、 48、 50、 52、 54、 56、 58、 60 および 62 のアミノ酸配列のいずれか 1 つによって定義されるデヒドロゲナーゼ、

から成る群より選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 7】

2 - デオキシリボース - 5 - リン酸アルドラーゼ (DERA、EC 4.1.2.4) 酵素を、式 (II) の化合物を調製するために使用する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 8】

2 - デオキシリボース - 5 - リン酸アルドラーゼ (DERA) 酵素を、式 (II) の化合物をアルドース 1 - デヒドロゲナーゼと接触させる前に、または少なくとも重複する期間同時に、合成段階のために使用する、請求項 7 に記載の方法。

#### 【請求項 9】

アルドース 1 - デヒドロゲナーゼが、場合により独立して 2 - デオキシリボース - 5 - リン酸アルドラーゼ (DERA) 酵素も、生存全細胞、不活性化全細胞、ホモジナイズされた全細胞もしくは無細胞抽出物中に含まれる、または精製され、固定化されているおよび / または細胞外で発現されるタンパク質の形態である、請求項 1 から 8 のいずれか一項

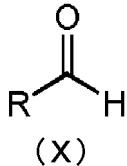
に記載の方法。

【請求項 1 0】

2 - デオキシリボース - 5 - リン酸アルドラーーゼ ( D E R A ) 酵素およびアルドース 1 - デヒドロゲナーゼを含む反応システムであって、

式 ( X ) :

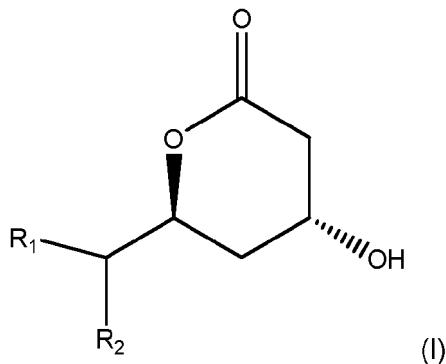
【化 4】



[式中、Rは、請求項1から3のいずれか一項に定義される式(I)の化合物のR<sub>1</sub> - C H - R<sub>2</sub>部分を表す。]

とアセトアルデヒドとから、請求項1に定義される式(I)の化合物を経由して、式(I) :

【化 5】



[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は上記で定義されたとおりである。]の化合物に変換することができるまたは変換するように設計されている、反応システム。

【請求項 1 1】

前記酵素、即ち2 - デオキシリボース - 5 - リン酸アルドラーーゼ ( D E R A )およびアルドース 1 - デヒドロゲナーゼの両方が1以上の細胞によって発現され、細胞の種類が、細菌、酵母、昆虫細胞および哺乳動物細胞から成る群より選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項 1 2】

ピロロキノリンキニン ( P Q Q ) の存在をさらに提供する、請求項7に記載の方法。

【請求項 1 3】

ピロロキノリンキニン ( P Q Q ) の存在を提供することが、

( i ) P Q Q を外部から添加する；

( i i ) デヒドロゲナーゼ活性の存在を提供することのほかに、内因性 P Q Q 生合成能をさらに有する宿主生物を使用する；および

( i i i ) P Q Q の内因性生合成能は有さないが、P Q Q 合成関連遺伝子クラスターを発現するように遺伝子操作されている微生物を使用する

ことから成る群より選択される手段によって達成される、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

手段 ( i i i ) に従って使用される微生物が、

配列番号 : 1 1 、 1 7 、 6 3 、 6 4 、 6 5 、 6 6 、 6 7 、 6 8 、 6 9 、 7 0 のヌクレオチド配列のいずれか1つの中に含まれるもしくはいずれか1つによって構成される P Q Q 合成コード遺伝子を発現、または

配列番号 : 1 2 、 1 3 、 1 4 、 1 5 、 1 6 、 1 8 、 1 9 、 2 0 、 2 1 および 2 2 のアミノ酸配列のいずれか1つをコードする P Q Q 合成遺伝子を発現、

するように遺伝子操作されている、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記化合物 (I) を、スタチンまたは医薬的として許容されるこの塩を調製するのに十分な条件に供すること、場合によりスタチン生成物を塩化する、エステル化するまたは立体選択的に分解することをさらに含む、請求項 1 から 9 および 1 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ベルバスタチンおよびダルバスタチン、ならびに医薬的として許容されるこれらの塩から選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

医薬組成物を調製するための方法であって、請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法に従つた方法を実施すること、および前記スタチンまたは医薬的として許容されるこの塩を少なくとも 1 つの医薬的として許容される賦形剤と共に製剤して前記医薬組成物を得ることを含む方法。

【請求項 1 8】

前記酵素、即ち 2 - デオキシリボース - 5 - リン酸アルドラーゼ (D E R A) およびアルドース 1 - デヒドロゲナーゼの両方が 1 以上の細胞によって発現されるように設計され、細胞の種類が、細菌、酵母、昆虫細胞および哺乳動物細胞から成る群より選択される、請求項 1 0 に記載の反応システム。

【請求項 1 9】

ピロロキノリンキニン (P Q Q) がさらに提供されるように設計されている、請求項 1 0 に記載の反応システム。

【請求項 2 0】

ピロロキノリンキニン (P Q Q) が、  
(i) 外部からの P Q Q の添加；  
(i i) デヒドロゲナーゼ活性の提供のほかに、内因性 P Q Q 生合成能をさらに有する宿主生物の使用；および  
(i i i) P Q Q の内因性生合成能は有さないが、P Q Q 合成関連遺伝子クラスターを発現するように遺伝子操作されている微生物の使用  
から成る群より選択される手段によって提供されるように設計されている、請求項 1 9 に記載の反応システム。

【請求項 2 1】

手段 (i i i) に従って使用される微生物が、  
配列番号 : 1 1、1 7、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0 のヌクレオチド配列のいずれか 1 つの中に含まれるもしくはいずれか 1 つによって構成される P Q Q 合成コード遺伝子を発現、または  
配列番号 : 1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 8、1 9、2 0、2 1 および 2 2 のアミノ酸配列のいずれか 1 つをコードする P Q Q 合成遺伝子を発現、  
するように遺伝子操作されている、請求項 2 0 に記載の反応システム。

【請求項 2 2】

請求項 1 に定義される式 (II) の化合物から、請求項 1 から 3 のいずれか一項で定義される式 (I) の化合物を調製するための、および場合によりスタチンまたは医薬的として許容されるこの塩のさらなる調製のための、

請求項 1 0 および 1 8 から 2 1 のいずれか一項に記載の反応システムの使用。

【請求項 2 3】

請求項 1 に定義される式 (II) の化合物から、スタチンまたは医薬的として許容されるこの塩を調製するための、アルドース 1 - デヒドロゲナーゼの使用。