

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
5 de agosto de 2010 (05.08.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/086482 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07H 3/02 (2006.01) C07C 49/17 (2006.01)
C07C 45/45 (2006.01) C12P 7/26 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2010/070043

(22) Fecha de presentación internacional:

26 de enero de 2010 (26.01.2010)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200900254 29 de enero de 2009 (29.01.2009) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES];
C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **BIOGLANE S. L. N. E.** [ES/ES]; C/ Jordi Girona, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **CLAPÉS SABORIT, Pedro** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **JOGLAR TAMARGO, Jesús** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **CONCIA, Alda Lisa** [IT/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **CASTILLO EXPÓSITO, José Antonio** [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

LOZANO PÉREZ, Carles [ES/ES]; Bioglane S. L. N. E., C/ Jorgi Girona, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con la parte de lista de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))

(54) Title: CHEMOENZYMATIC METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 1-DEOXY-D-XYLULOSE

(54) Título : PROCEDIMIENTO QUIMO-ENZIMÁTICO PARA LA SÍNTESIS DE 1-DEOXI-D-XILULOSA

(57) Abstract: The invention relates to a method for obtaining: 1-deoxy-D-xylulose, comprising: the aldol addition of benzyloxyacetaldehyde to hydroxyacetone catalysed by FSA to obtain 5-O-benzyl-1-deoxy-D-xylulose; and the subsequent elimination of the benzyl group from the adduct, 5-O-benzyl-1-deoxy-D-xylulose, by catalytic hydrogenolysis to yield 1-deoxy-D-xylulose.

(57) Resumen: Procedimiento para la obtención de 1-deoxi-D-xilulosa que comprende la adición aldólica de benciloxiacetaldehído a hidroxiacetona catalizado por FSA para obtener 5-O-bencil-1-deoxi- D-xilulosa; y posterior eliminación del grupo bencilo del aducto, 5-O-bencil-1-deoxi- D-xilulosa, mediante hidrogenólisis catalítica para dar lugar a 1-deoxi- D-xilulosa.



WO 2010/086482 A1

PROCEDIMIENTO QUIMO-ENZIMÁTICO PARA LA SÍNTESIS DE 1-DEOXI-D-XILULOSA

La presente invención se refiere a un procedimiento quimo-enzimático para la síntesis de 1-deoxi-D-xilulosa. Por tanto, la invención se encuadra en el sector químico y biotecnológico.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La 1-deoxi-D-xilulosa es una pentulosa de gran importancia pues se incorpora con facilidad a la ruta metabólica del mevalonato (independiente de metileritriol fosfato) para la biosíntesis de isoprenoides, que tienen lugar en bacterias y plantas. El interés en la biosíntesis de difosfato de tiamina, fosfato de piridoxal e isoprenoides ha despertado muchas expectativas en la 1-deoxi-D-xilulosa para usos biotecnológicos. Por ejemplo la 1-deoxi-D-xilulosa es particularmente valiosa en la producción biotecnológica de terpenos, ketocarotenoides o vitamina B6, entre otros productos de interés.

En la actualidad existen diferentes síntesis quimo-enzimáticas para la obtención de 1-deoxi-D-xilulosa. Algunos de los métodos de síntesis de este compuesto tienen un número de etapas elevado. En una de estas síntesis se describe la reacción entre un tioanálogo del fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y la hidroxiacetona (HA), biocatalizada con la enzima fructosa bifosfato aldolasa (Duncan, R.; Drueckhammer, D. G., (1996), J. Org. Chem., 61, (2), 438-439), obteniéndose el compuesto mediante unas cuatro etapas de síntesis. Además, como consecuencia de que el procedimiento tenga al menos cuatro etapas, los rendimientos globales de síntesis no son muy altos.

En otros procedimientos de síntesis se han utilizado anticuerpos monoclonales como catalizadores (Shabat, D., et al., (1999), Tetrahedron

Lett., 40, (8), 1437-1440), como el anticuerpo monoclonal Ab 38C2. En estos momentos los anticuerpos monoclonales como catalizadores están en desuso debido a su compleja obtención y los pobres resultados en cuanto a eficiencia catalítica. En el caso del uso de Ab 38C2, el
5 rendimiento de la reacción catalítica es de un 32% y el rendimiento global es del 23% sin contar con las etapas de purificación.

En consecuencia, el encontrar una metodología simple y efectiva para la producción de 1-deoxi-D-xilulosa es de clara importancia estratégica para
10 la producción de metabolitos importantes a partir de cultivos de plantas o bacterias.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

15 La presente invención proporciona un procedimiento quimo-enzimático útil para la preparación de 1-deoxi-D-xilulosa basado en la utilización de la enzima D-fructosa-6-fosfato aldolasa (FSA).

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento
20 para la obtención de 1-deoxi-D-xilulosa (esquema 1), que comprende las siguientes etapas:

- a) la adición aldólica de benciloxiacetaldehído a hidroxiacetona catalizado por FSA para obtener 5-O-bencil-1-deoxi-D-xilulosa; y
- b) eliminación del grupo bencilo del aducto, 5-O-bencil-1-deoxi-D-
25 xilulosa, mediante hidrogenolisis catalítica para dar lugar a 1-deoxi-D-xilulosa.

La hidrogenolisis catalítica del paso (b) del procedimiento de la invención consiste en la adición de H_2 en presencia de un catalizador,
30 preferiblemente un catalizador metálico.

“Catalizador metálico” se refiere en esta invención a un catalizador cuya función en procesos de hidrogenación es conocida por un experto en la materia. Preferiblemente este catalizador metálico se puede seleccionar del grupo que comprende Pd, Ni, Pt, Ru o Rh. Más preferiblemente el catalizador metálico es Pd/C.

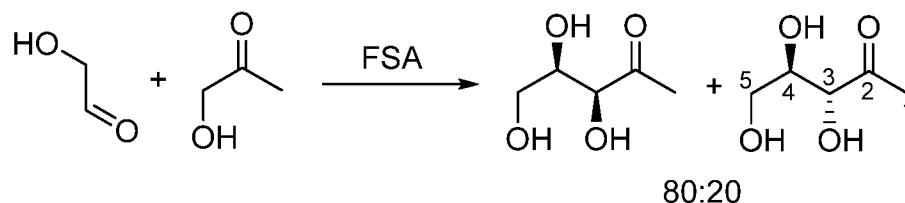
El procedimiento de la invención presenta ventajas con respecto a las síntesis quimo-enzimáticas existentes en el estado de la técnica, al tener un número de etapas menor, rendimientos globales más altos y una muy alta estereoquímica. Así, por ejemplo:

- la FSA utiliza HA en la reacción de adición aldólica en lugar del tioanálogo de DHAP, eliminándose un total de 4 etapas sintéticas (sin contar la preparación del tioanálogo de DHAP y del benciloxiacetaldehído) en comparación con la metodología con aldolasas DHAP-dependientes, mencionadas en los antecedentes. En la presente invención se elimina el paso de hidrólisis del grupo tiofosfato.

- La obtención y purificación de la FSA es simple y de bajo coste. Como biocatalizador la FSA es estable a 4°C como mínimo durante siete meses sin pérdida de actividad, y además no utiliza ni genera residuos tóxicos, como sí ocurre, por ejemplo, en el caso de utilizar las DHAP-aldolasas, al emplear dihidroxiacetona (DHA) en presencia de sales de arsénico, producto altamente tóxico y, por tanto, peligroso para la salud y el medio ambiente.

- El benciloxiacetaldehído como sustrato da lugar a una reacción aldólica altamente estereoselectiva, mientras que la utilización de glicolaldehído da lugar a epimerización del producto en C3. De esta forma, se procedió a una síntesis según el esquema 1 utilizando glicolaldehído, dando lugar a

un 51% de rendimiento global de un material que es mezcla 80:20 de dos diastereoisómeros tal y como se indica:



5

Esquema 1

mientras que el rendimiento global del proceso de síntesis descrito en la presente invención, utilizando benciloxiacetaldehído, es de un 70%.

- 10 -FSA tiene capacidad de controlar la estereoquímica de la adición aldólica y, por tanto, la configuración de los nuevos centros estereogénicos creados depende del enzima y no de los reactivos de la adición aldólica.

Es conocida la capacidad sintética de la FSA de catalizar la adición aldólica entre la DHA y el gliceraldehído-3-fosfato para formar fructosa-6-fosfato (Schürmann, M.; Sprenger, G. A. (2001) J. Biol. Chem. 276, 11055). También es conocida su capacidad sintética en adiciones aldólicas de DHA con otros aldehídos tipo glicolaldehído, D-gliceraldehído y D-eritrosa. Sin embargo, en ningún caso los aductos de adición aldólica catalizados por FSA fueron caracterizados inequívocamente por técnicas espectroscópicas ni la estereoquímica de estos aductos resuelta. Por tanto, no podía deducirse a priori que el aldehído de benciloxiacetaldehído fuera sustrato o reactivo de la FSA ni que la estereoquímica final de la reacción fuera la adecuada para el producto de la presente invención.

25

En una realización preferida de la presente invención, la enzima D-fructosa-6-fosfato aldolasa se corresponde con la FSA de *E. coli* de SEQ ID NO:1.

En dicha realización preferida de la presente invención, la FSA utilizada ha sido clonada en la cepa *E. coli* MC4100, derivada de la cepa de *E. coli* K-12 (Schürmann, M.; Sprenger, G. A. *J. Biol. Chem.* (2001) 276 11055; Casadaban, M. J. (1976) *J. Mol. Biol.* 104, 541-555) y purificada
5 posteriormente. Dicha FSA consiste en la forma salvaje de enzima D-fructosa-6-fosfato aldolasa que de forma natural se expresa en *E. coli* y cuya secuencia de aminoácidos se corresponde con la SEQ ID NO:1. Cualquier otra enzima D-fructosa-6-fosfato aldolasa (FSA) salvaje puede ser aislada e identificada en otros microorganismos gracias a la
10 información y procedimientos existentes en el estado de la técnica y a la descripción de la presente invención. Por lo tanto, una realización preferida de la presente invención lo constituye el procedimiento de invención donde la enzima FSA es una enzima de secuencia análoga a la SEQ ID NO:1.

15 En el sentido utilizado en esta descripción, el término "análoga" pretende incluir cualquier secuencia de aminoácidos que pueda ser aislada de un microorganismo o por mutagénesis dirigida y que posea la capacidad de adición aldólica entre la DHA y un benciloxiacetaldehído aceptor. En general, una secuencia de aminoácidos análoga es sustancialmente
20 homóloga a la secuencia de aminoácidos comentada anteriormente. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "sustancialmente homóloga" significa que las secuencias de aminoácidos en cuestión tienen un grado de identidad de, al menos, un 30%, preferentemente de, al menos, un 75 %, más preferentemente de, al menos, un 85%, o aún más
25 preferentemente de, al menos, un 95%.

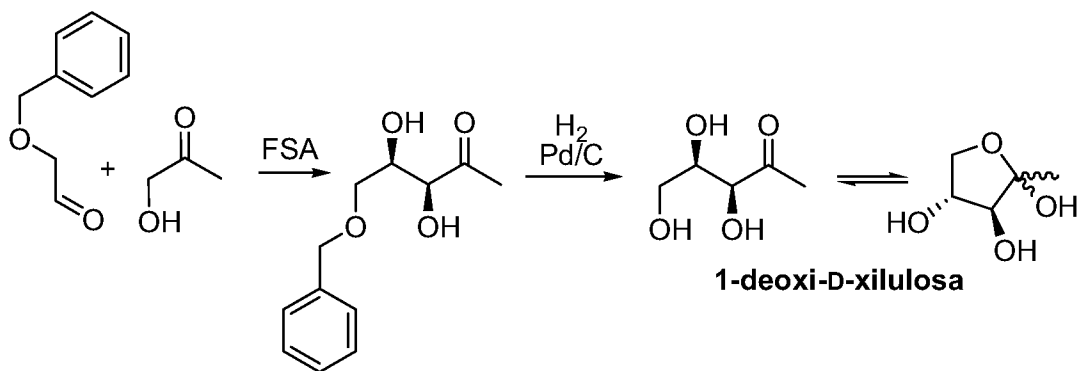
A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos,
30 ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes

ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLO.- Síntesis de 1-deoxi-D-xilulosa

5

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores que ponen de manifiesto la estereoselectividad y efectividad del procedimiento de la invención (Esquema 2).



10

Esquema 2

1^{er} Paso: Adición aldólica de hidroxiacetona a benciloxiacetaldehído.
Síntesis de 5-O-bencil-1-deoxi-D-xilulosa.

15

HA (0.68 g, 9.2 mmol) y aldolasa FSA en polvo (0.113 g, 47 U) se disolvieron en tampón ácido bórico/borato 50 mM pH 7.0 (80 mL). A esta mezcla se le añadió benciloxiacetaldehído (1.16 g, 7.7 mmol) disuelto en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se colocó en un agitador orbital (120 rpm) a 25°C. Transcurridas 24 h la conversión alcanzó el 99%. La purificación por cromatografía de columna con gel de sílice (elución con una mezcla de acetato de etilo/hexano de 4:1 a 1:1) proporcionó 1.2 g, (71 %) de 5-O-bencil-1-deoxi-D-xilulosa. $[\alpha]_{D22} = +58.2$ (c 1.12 en CH₂Cl₂) (valores de la literatuta (Giner, J.-L., New and efficient synthetic routes to

20

25

1-deoxy-D-xylulose. (1998) Tetrahedron Lett., 39, (17), 2479-2482).
[α]D20 = +52.5 (c 1.17 en CH₂Cl₂) 1H NMR (500 MHz, CD₃OD) = 7.30
(m, 5H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (d, J=1.9, 1H), 4.16 (td, J=2.0, 6.2, 1H), 3.64
(sistema AB, J=6.5, 9.5, 1H), 3.55 (sistema AB, J=6.2, 9.5, 1H), 2.22 (s,
5 3H). 13C NMR (101 MHz, CD₃OD) = 212.1, 139.7, 129.5, 129.0, 128.8,
78.9, 74.5, 72.1, 72.0, 26.8.

2º Paso: Desprotección del grupo bencilo de 5-O-bencil-1-deoxi-D-xilulosa,
por hidrogenolisis con H₂ en presencia de paladio. Obtención de 1-deoxi-
10 D-xilulosa.

5-O-bencil-1-deoxi-D-xilulosa fue disuelta en metanol (100 mL), se añadió
10% Pd/C como catalizador (100 mg) y se agitó a temperatura ambiente
bajo presión de H₂ (50 psi) durante la noche (aproximadamente 12h). A
15 continuación se filtró la mezcla a través de una membrana de nylon de
0,45 mm y se evaporó el disolvente; el residuo se disolvió en agua y se
liofilizó para dar 1-deoxi-D-xilulosa como un sólido blanco (600 mg, 99%).
[α]D22 = +54.1 (c 1.11 en H₂O) (valores de la literatura (Kennedy, I. A.;
Hemscheidt, T.; Britten, J. F.; Spenser, I. D., 1-Deoxy-D-xylulose (1995)
20 Can. J. Chem., 73, (8), 1329-37). [α]D20 = +22.4 (c 1.10 en H₂O) [α]D22 =
+8.8 (c 1.9 en CH₃OH)(valores de la literatura (Blagg, B. S. J.; Poulter, C.
D., Synthesis of 1-Deoxy-D-xylulose and 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphate.
(1999) J. Org. Chem., 64, (5), 1508-151, [α]D20 = - 1.7 (c 1.8 en
CH₃OH)).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de 1-deoxi-D-xilulosa que comprende las siguientes etapas:
 - 5 a. la adición aldólica de benciloxiacetaldehído a hidroxiacetona catalizado por la enzima D-fructosa-6-fosfato aldolasa (FSA); y
 - b. eliminación del grupo bencilo del compuesto obtenido en (a) mediante hidrogenólisis catalítica.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en el paso (b) la hidrogenólisis se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico seleccionado del grupo que comprende Pd, Ni, Pt, Ru o Rh.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el catalizador es Pd/C.
- 15 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la enzima FSA del paso (a) tiene la secuencia aminoacídica SEQ ID NO:1.
- 20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde FSA es una enzima cuya secuencia aminoacídica presenta una identidad de al menos un 75% con SEQ ID NO:1.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde FSA es una enzima cuya secuencia aminoacídica presenta una identidad de al menos un 85% con SEQ ID NO:1.
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 6, donde FSA es una enzima cuya secuencia aminoacídica presenta una identidad de al menos un 95% con SEQ ID NO:1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2010/070043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H, C07C, C12P

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

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

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE, EBI, STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6326176 B1 (BARBAS et al) 04.12.2001, (the whole document).	1-7
A	Shabat D. et al. A short inantioselective synthesis of 1-deoxy-L-xylulose by antibody catalysis. Tetrahedron Letters. 1999, Vol. 40, pages 1437-1440, ISSN 0040-4039/99 (the whole document).	1-7
A	Schürmann M. et al. Fructose-6-phosphate aldolase and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate synthase from <i>Escherichia coli</i> as tools in enzymatic synthesis of 1-deoxysugars. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 2002, Vol. 19-20, pages 247-252, ISSN 1381-1177/02 (the whole document).	1-7
A	Blagg B. S. J. et al. Synthesis of 1-deoxy-D-xylulose and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate. J. Org. Chem. 1999, Vol. 64, pages 1508-1511, doi: 10.1021/jo981966k (the whole document).	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search

04 May 2010 (04.05.2010)

Date of mailing of the international search report

(07/05/2010)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

M. Cumbreño Galindo

Telephone No. +34 91 349 68 80

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2010/070043

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Meyer O. et al. Practical synthesis of 1-deoxy-D-xylulose and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate allowing deuterium labelling. Tetrahedron. 20.10.2004, Vol. 60, pages 12153-12162, ISSN 0040-4020 (the whole document).	1-7
A	Schürmann M. et al. Fructose-6-phosphate aldolase is a novthe class I aldolase from <i>Escherichia coli</i> and is related to a novthe group of bacterial transaldolases. The Journal of Biological Chemistry. 6.4.2001, Vol. 276, N° 14, pages 11055-11061 (the whole document).	1-7
A	WO 2008/067997 A1 (ISOBIONICS B. V.) 12.06.2008, (the whole document)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2010/070043

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6326176 B1	04.12.2001	WO9931263 A1 CA2315260 A1 AU1927799 A EP1038018 A1 JP2002508188 T US6589766 B1	24.06.1999 24.06.1999 05.07.1999 27.09.2000 19.03.2002 08.07.2003
----- WO 2008/067997 -----	----- 12.06.2008 -----	----- NINGUNO -----	----- - -----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2010/070043

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 3/02 (2006.01)

C07C 45/45 (2006.01)

C07C 49/17 (2006.01)

C12P 7/26 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2010/070043

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07H, C07C, C12P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE, EBI, STN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	US 6326176 B1 (BARBAS et al) 04.12.2001, (todo el documento).	1-7
A	Shabat D. et al. A short enantioselective synthesis of 1-deoxy-L-xylulose by antibody catalysis. Tetrahedron Letters. 1999, Vol. 40, páginas 1437-1440, ISSN 0040-4039/99 (todo el documento).	1-7
A	Schürmann M. et al. Fructose-6-phosphate aldolase and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate synthase from <i>Escherichia coli</i> as tools in enzymatic synthesis of 1-deoxysugars. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 2002, Vol. 19-20, páginas 247-252, ISSN 1381-1177/02 (todo el documento).	1-7
A	Blagg B. S. J. et al. Synthesis of 1-deoxy-D-xylulose and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate. J. Org. Chem. 1999, Vol. 64, páginas 1508-1511, doi: 10.1021/jo981966k (todo el documento).	1-7

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

04 Mayo 2010 (04.05.2010)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

07 de mayo de 2010 (07/05/2010)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

M. Cumbreño Galindo

N° de teléfono +34 91 349 68 80

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070043

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	Meyer O. et al. Practical synthesis of 1-deoxy-D-xylulose and 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate allowing deuterium labelling. Tetrahedron. 20.10.2004, Vol. 60, páginas 12153-12162, ISSN 0040-4020 (todo el documento).	1-7
A	Schürmann M. et al. Fructose-6-phosphate aldolase is a novel class I aldolase from <i>Escherichia coli</i> and is related to a novel group of bacterial transaldolases. The Journal of Biological Chemistry. 6.4.2001, Vol. 276, N° 14, páginas 11055-11061 (todo el documento).	1-7
A	WO 2008/067997 A1 (ISOBIONICS B. V.) 12.06.2008, (todo el documento)	1-7

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070043

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US 6326176 B1	04.12.2001	WO9931263 A1 CA2315260 A1 AU1927799 A EP1038018 A1 JP2002508188 T US6589766 B1	24.06.1999 24.06.1999 05.07.1999 27.09.2000 19.03.2002 08.07.2003
----- WO 2008/067997 -----	----- 12.06.2008 -----	----- NINGUNO -----	----- - -----

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07H 3/02 (2006.01)

C07C 45/45 (2006.01)

C07C 49/17 (2006.01)

C12P 7/26 (2006.01)