

【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3部門第2区分

【発行日】平成23年6月2日(2011.6.2)

【公表番号】特表2010-523684(P2010-523684A)

【公表日】平成22年7月15日(2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-503091(P2010-503091)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/65	(2006.01)
C 0 7 D	211/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
C 0 7 C	237/36	(2006.01)
C 0 7 C	237/26	(2006.01)
C 0 7 C	237/34	(2006.01)
C 0 7 C	235/84	(2006.01)
C 0 7 C	237/30	(2006.01)
C 0 7 C	237/48	(2006.01)
C 0 7 C	255/24	(2006.01)
C 0 7 C	237/32	(2006.01)
C 0 7 C	255/43	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/65	
C 0 7 D	211/14	C S P
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	
C 0 7 C	237/36	
C 0 7 C	237/26	
C 0 7 C	237/34	
C 0 7 C	235/84	
C 0 7 C	237/30	
C 0 7 C	237/48	
C 0 7 C	255/24	
C 0 7 C	237/32	
C 0 7 C	255/43	

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月12日(2011.4.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

もう1つの実施態様において、本発明は、有効量のテトラサイクリン化合物、および脊髄筋委縮症の治療用のテトラサイクリン化合物を用いるための指示書を含む、パッケージされたテトラサイクリン化合物に関する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

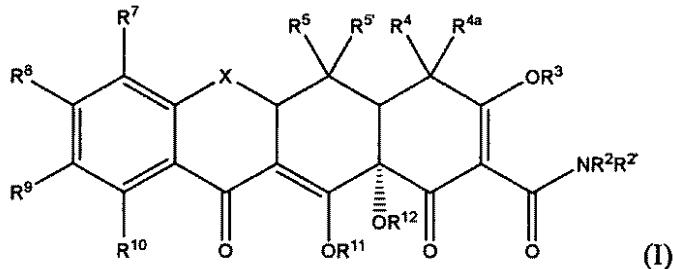
(項目1)

脊髄筋委縮症について対象を治療するための方法であって、該対象における脊髄筋委縮症が治療されるように、有効量のテトラサイクリン化合物を該対象に投与することを含む、方法。

(項目2)

前記化合物が式(I)：

【化147】



[式中、XはCHC(R¹~R³)₂Y'Y、CR⁶'R⁶、C=CR⁶'R⁶、S、NR⁶、またはOであり；

R²、R²'、R⁴'、およびR⁴"は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R³、R⁴a、R¹~R²は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R⁴はNR⁴'R⁴"、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R⁵およびR⁵'は、各々、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R⁶およびR⁶'は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R⁷は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、複素環または-(CH₂)_{0~3}(NR⁷c)_{0~1}C(=W')W'R⁷aであり；

R⁸は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、複素環または-(CH₂)_{0~3}(NR⁸c)_{0~1}C(=E')E'R⁸aであり；

R⁹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、複素環または-(CH₂)_{0~3}(NR⁹c)_{0~1}C(=Z')Z'R⁹aであり；

R¹⁰は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、R^{7f}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{8f}、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}、R^{9e}、およびR^{9f}は、各々、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

R^{1~3}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

EはCR^{8d}R^{8e}、S、NR^{8b}またはOであり；

E'はO、NR^{8f}、またはSであり；

WはCR^{7d}R^{7e}、S、NR^{7b}またはOであり；

W'はO、NR^{7f}、またはSであり；

XはCHC(R^{1~3}Y'Y)、C=CR^{1~3}Y、CR^{6'}R⁶、S、NR⁶、またはOであり；

ZはCR^{9d}R^{9e}、S、NR^{9b}またはOであり；

Z'はO、S、またはNR^{9f}であり；

Y'およびYは、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環である】の化合物、およびその医薬上許容される塩、エステルおよびエナンチオマーである項目1に記載の方法。

(項目3)

XがCR^{6'}R⁶であり；R²、R^{2'}、R³、R^{4a}、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁸、R¹¹、およびR¹²が各々水素であって、R¹⁰がヒドロキシリである項目1または2に記載の方法。

(項目4)

R⁴がNR^{4'}R^{4''}であって、R^{4'}およびR^{4''}が各々アルキルである項目1~3のいずれか1項に記載の方法。

(項目5)

R⁷がアミノである項目1~4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

前記アミノがジアルキルアミノである項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

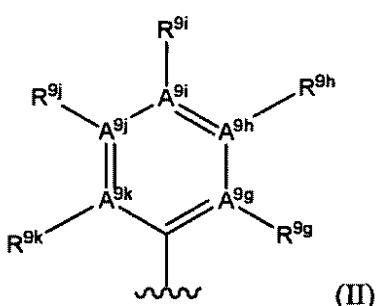
前記ジアルキルアミノがジメチルアミノである項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

。

(項目8)

R⁹がアリールであり、ここに、該アリールは式(II)：

【化148】



[式中、

A^{9g}、A^{9h}、A⁹ⁱ、A^{9j}およびA^{9k}は、各々、独立して、NまたはCであり

; および

A^{9g} 、 A^{9h} 、 A^{9i} 、 A^{9j} および A^{9k} が C である場合、 R^{9g} 、 R^{9h} 、 R^{9i} 、 R^{9j} および R^{9k} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；あるいは A^{9g} 、 A^{9h} 、 A^{9i} 、 A^{9j} および A^{9k} が N である場合、 R^{9g} 、 R^{9h} 、 R^{9i} 、 R^{9j} および R^{9k} は存在しない]

の化合物である項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

A^{9g} 、 A^{9h} 、 A^{9i} 、 A^{9j} および A^{9k} が各々 C である項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

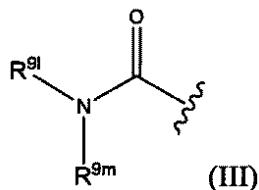
(項目 10)

R^{9g} 、 R^{9i} 、 R^{9j} および R^{9k} が各々 水素である項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

R^{9h} がカルボニルであり、ここに、該カルボニルは式 (III) :

【化 149】



[式中、 R^{9l} および R^{9m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であってよく；あるいは R^{9l} および R^{9m} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

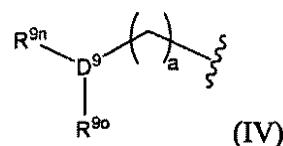
(項目 12)

R^{9m} が水素である項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 13)

R^{9l} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (IV) :

【化 150】



[式中、

D^9 は O、N または CR^{9'} であり；

a は 0 ~ 10 の整数であり；

$R^{9'}$ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

D^9 が N または CR^{9'} である場合、 R^{9n} および R^{9o} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール

ル、または複素環であり、あるいは R^{9n} および R^{9o} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；あるいは

D^9 がOである場合、 R^{9n} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、 R^{9o} は存在しない

1

の化合物である項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

D^9 がNである項目1～13のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

a が2または3である項目1～14のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

R^{9n} および R^{9o} が各々アルキルである項目1～15のいずれか1項に記載の方法。

(項目17)

該アルキルがメチルである項目1～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

a が0である項目1～14のいずれか1項に記載の方法。

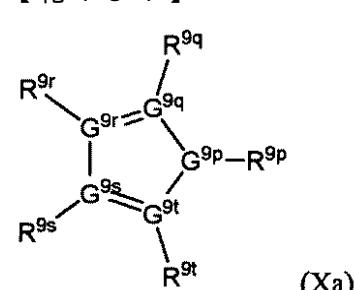
(項目19)

R^{9n} および R^{9o} が各々水素である項目18に記載の方法。

(項目20)

R^9 がアリールであり、ここに、該アリールは式(X)：

【化151】



[式中、

G^{9p} はN、O、SまたはCR^{9u}であり；

G^{9q} 、 G^{9r} 、 G^{9s} および G^{9t} は、各々、独立して、NまたはCであり；

R^{9u} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

G^{9p} がNまたはCR^{9u}である場合、 R^{9p} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり、あるいは G^{9p} がOまたはSである場合、 R^{9p} は存在せず；

G^{9q} がCである場合、 R^{9q} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは G^{9q} がNである場合、 R^{9q} は存在せず；

G^{9r} がCである場合、 R^{9r} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは G^{9r} がNである場合、 R^{9r} は存在せず；

G^{9s} がCである場合、 R^{9s} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、

ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは、 R^9S は前記テトラサイクリン化合物の9-位置に共有結合しており；あるいは G^9S がNである場合、 R^9S は存在せず；および

G^9T がCである場合、 R^9T は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは、 R^9T は前記テトラサイクリン化合物の9-位置に共有結合しており；あるいは G^9T がNである場合、 R^9T は存在せず；

但し、 R^9S または R^9T の一方は前記テトラサイクリン化合物の9-位置に共有結合している】

の化合物である項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目21)

G^9P がOである項目20に記載の方法。

(項目22)

G^9Q 、 G^9R 、 G^9S および G^9T が各々Cである項目20または21に記載の方法。

。

(項目23)

R^9T が前記テトラサイクリン化合物の9-位置に共有結合している項目20～22のいずれか1項に記載の方法。

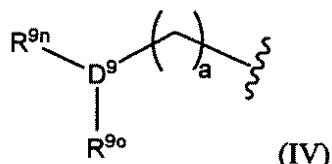
(項目24)

R^9R および R^9S が各々水素である項目20～23のいずれか1項に記載の方法。

(項目25)

R^9Q がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(IV)：

【化152】



[式中、

D^9 はO、N、 NR^9 、または CR^9 であり；

a は0～10の整数であり；

R^9 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

D^9 がNまたは CR^9 である場合、 R^9n および R^9o は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは R^9n および R^9o は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成するか；あるいは

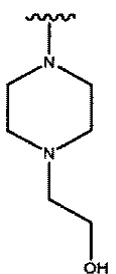
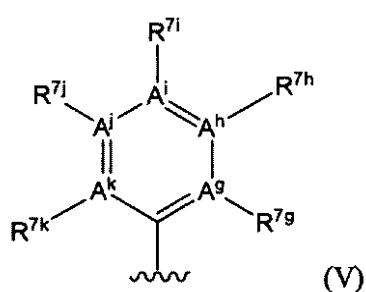
D^9 がOである場合、 R^9n は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、 R^9o は存在しない

1

の化合物である項目20～24のいずれか1項に記載の方法。

(項目26)

D^9 がNである項目20～25のいずれか1項に記載の方法。

(項目27)aが1である項目20～26のいずれか1項に記載の方法。(項目28)R⁹ⁿおよびR^{9o}が連結して、6員複素環を形成する項目20～27のいずれか1項に記載の方法。(項目29)前記複素環がピペラジニル環である項目20～28のいずれか1項に記載の方法。(項目30)前記ピペラジニル環がヒドロキシアルキルでN-置換されている項目20～29のいずれか1項に記載の方法。(項目31)前記ヒドロキシアルキルがヒドロキシエチルである項目20～30のいずれか1項に記載の方法。(項目32)前記ピペラジニル環が構造：【化153】を含む項目20～31のいずれか1項に記載の方法。(項目33)R⁹が水素である項目1～4のいずれか1項に記載の方法。(項目34)R⁷がアリールであり、ここに、該アリールが式(V)：【化154】[式中、

A^g、A^h、Aⁱ、A^jおよびA^kは、各々、独立して、NまたはCであり；およびA^g、A^h、Aⁱ、A^jおよびA^kがCである場合；R^{7g}、R^{7h}、R⁷ⁱ、R^{7j}およびR^{7k}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいはR^{7j}およびR⁷ⁱは連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；あるいは

A^g、A^h、Aⁱ、A^jおよびA^kがNである場合、R^{7g}、R^{7h}、R⁷ⁱ、R^{7j}

および R^{7k} は存在しない】

の化合物である項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

R⁴ が水素である項目 33 または 34 に記載の方法。

(項目 36)

A^g、A^h、Aⁱ、A^j および A^k が各々 C である項目 33 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

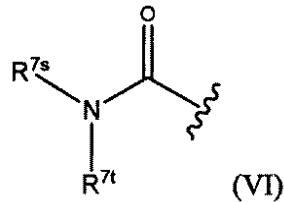
(項目 37)

R^{7g}、R^{7h}、R⁷ⁱ および R^{7k} が各々 水素である項目 33 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 38)

R^{7j} がカルボニルであり、ここに、該カルボニルは式 (VI) :

【化 155】



[式中、

R^{7s} および R^{7t} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは R^{7s} および R^{7t} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する】

の化合物である項目 33 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

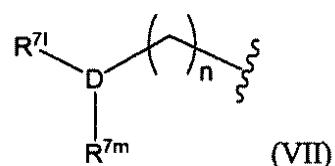
(項目 39)

R^{7t} が水素である項目 33 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 40)

R^{7s} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (VII) :

【化 156】



[式中、

D は O、N、NR^{7l} または CR^{7l} であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

R^{7l} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

D が N または CR^{7l} である場合、R^{7l} および R^{7m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは R^{7l} および R^{7m} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；あるいは

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、R^{7-m}は存在しない]の化合物である項目33～39のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

DがNである項目33～40のいずれか1項に記載の方法。

(項目42)

nが2である項目33～41のいずれか1項に記載の方法。

(項目43)

R⁷⁻¹およびR^{7-m}が各々アルキルである項目33～42のいずれか1項に記載の方法。

。

(項目44)

前記アルキルがメチルである項目33～43のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

R⁴がアミノである項目33または34に記載の方法。

(項目46)

前記アミノがジアルキルアミノである項目45に記載の方法。

(項目47)

前記ジアルキルアミノがジメチルアミノである項目45または46に記載の方法。

(項目48)

A^g、A^h、Aⁱ、A^jおよびA^kが各々Cである項目45～47のいずれか1項に記載の方法。

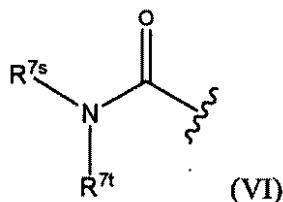
(項目49)

R^{7-g}、R^{7-h}、R⁷⁻ⁱおよびR^{7-k}が各々水素である項目45～48のいずれか1項に記載の方法。

(項目50)

R^{7-j}がカルボニルであり、ここに、該カルボニルは式(VI)：

【化157】



[式中、

R^{7-s}およびR^{7-t}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいはR^{7-s}およびR^{7-t}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目45～49のいずれか1項に記載の方法。

(項目51)

R^{7-s}およびR^{7-t}が各々水素である項目45～50のいずれか1項に記載の方法。

(項目52)

R^{7-s}およびR^{7-t}が各々アルキルである項目45～50のいずれか1項に記載の方法。

。

(項目53)

前記アルキルがメチルである項目52に記載の方法。

(項目54)

R^{7s} および R^{7t} が連結して、6員の複素環を形成する項目 45～50 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 55)

前記複素環がピペラジニル環である項目 54 に記載の方法。

(項目 56)

前記ピペラジニルがN-アルキル化されている項目 54 または 55 に記載の方法。

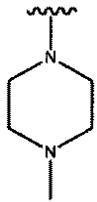
(項目 57)

前記N-アルキル化ピペラジニルがN-メチルピペラジニルである項目 54～56 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 58)

前記ピペラジニル化合物が

【化 158】

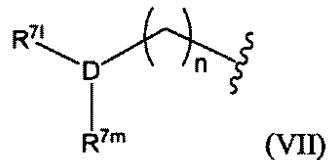


ある項目 54～57 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 59)

R^{7s} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (VII) :

【化 159】



[式中、

D は O、N、NR^{7'} または CR^{7'} であり；

n は 0～10 の整数であり；

R^{7'} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

D が N または CR^{7'} である場合、R^{7l} および R^{7m} は、各々、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは R^{7l} および R^{7m} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D が O である場合、R^{7l} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、R^{7m} は存在しない] の化合物である項目 50 に記載の方法。

(項目 60)

R^{7t} が水素である項目 59 に記載の方法。

(項目 61)

D が N である項目 59 または 60 のいずれかに記載の方法。

(項目 62)

n が 1 である項目 59～61 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 6 3)

R^{7m} が水素である項目 5 9 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 4)

R⁷¹ がアリールである項目 5 9 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記アリールがフラニルである項目 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

n が 2 である項目 5 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 7)

R⁷¹ および R^{7m} が各々アルキルである項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記アルキルがメチル、プロピルまたはイソプロピルである項目 6 6 または 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

R⁷¹ および R^{7m} が各々水素である項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 0)

R⁷¹ が水素である項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 1)

R^{7m} がアルキルである項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記アルキルがメチルである項目 7 0 または 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

R^{7m} がアシルである項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 4)

R⁷¹ および R^{7m} が連結して、6 員複素環を形成する項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記環がピペリジニルまたはモルホリニルである項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

R⁷¹ および R^{7m} が連結して、5 員複素環を形成する項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記環がピロリジニルである項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

n が 3 である項目 5 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 9)

R⁷¹ および R^{7m} が各々アルキルである項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記アルキルがメチルである項目 7 8 または 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

n が 4 である項目 5 9 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 2)

R⁷¹ および R^{7m} が各々アルキルである項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記アルキルがメチルである項目 8 1 または 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

R^{7t} が水素である項目 5 0 に記載の方法。

(項目 8 5)

R^{7s} がアルキルである項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記アルキルがアルコキシカルボニル置換アルキルである項目 8 4 または 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記アルコキカルボニル置換アルキルがエトキカルボニルエチルである項目 8 4 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 8)

前記アルコキカルボニル置換アルキルが $\text{C}_\text{H}_3\text{C}_\text{H}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ である項目 8 4 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 9)

前記アルキルが n -ブチルである項目 8 5 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記アルキルが複素環置換アルキルである項目 8 5 に記載の方法。

(項目 9 1)

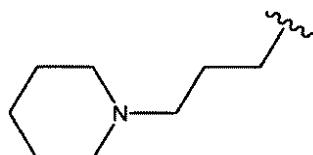
前記複素環置換アルキルがピペリジニル置換アルキルである項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記ピペリジニル置換アルキルがピペリジニル置換プロピルである項目 9 0 または 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記ピペリジニル置換プロピルが

【化 1 6 0】

を含む項目 9 0 ~ 9 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 4)

前記アルキルがヒドロキシル置換アルキルである項目 8 5 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記ヒドロキシル置換アルキルがヒドロキシプロピルである項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

D が O である項目 6 0 に記載の方法。

(項目 9 7)

n が 2 である項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

R^{7-1} がアルキルまたは水素である項目 9 6 または 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記アルキルがメチルである項目 9 6 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 0)

n が 3 である項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

R^{7-1} がアルキルである項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記アルキルがメチルである項目 1 0 0 または 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

D が NR^{7-1} である項目 6 0 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

R^{7-1} 、 R^{7-1} および R^{7-m} が各々アルキルである項目 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記アルキルがメチルである項目 1 0 3 または 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

R^{7t} がアルキルである項目 5 9 に記載の方法。

(項目 107)

前記アルキルがメチルである項目 106 に記載の方法。

(項目 108)

n が 2 である項目 106 または 107 に記載の方法。

(項目 109)

D が N である項目 106 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 110)

R^{7l} および R^{7m} が各々アルキルである項目 106 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 111)

前記アルキルがメチルである項目 106 ~ 110 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 112)

A^g、A^h および Aⁱ が各々 C である項目 45 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 113)

A^j および A^k が各々 C である項目 112 に記載の方法。

(項目 114)

R^{7g}、R^{7h} および R^{7k} が各々水素である項目 112 に記載の方法。

(項目 115)

R⁷ⁱ および R^{7j} が連結して、6員アリール環を形成する項目 114 に記載の方法。

(項目 116)

前記アリール環がベンゼン環である項目 115 に記載の方法。

(項目 117)

R^{7j} がアシルである項目 49 に記載の方法。

(項目 118)

R^{7j} がカルボニルである項目 49 に記載の方法。

(項目 119)

前記カルボニルがアルコキシ置換カルボニルである項目 118 に記載の方法。

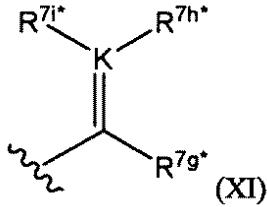
(項目 120)

前記カルボニルがイソプロポキシカルボニルである項目 118 または 119 に記載の方法。

(項目 121)

R^{7j} がアルケニルであり、ここに、該アルケニルは式 (XII) :

【化 161】



[式中、

K は C または N であり、

R^{7g*} および R^{7h*} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

K が C である場合、R^{7i*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；あるいは K が N である

場合、R⁷ⁱ*は存在しない】

の化合物である項目49に記載の方法。

(項目122)

KがCである項目121に記載の方法。

(項目123)

R^{7g}*およびR⁷ⁱ*が各々水素である項目121または122に記載の方法。

(項目124)

R^{7h}*がシアノである項目121～123のいずれか1項に記載の方法。

(項目125)

R^{7g}、R^{7h}およびR⁷ⁱが各々水素である項目48に記載の方法。

(項目126)

R^{7k}がハロゲンである項目125に記載の方法。

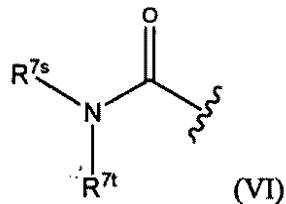
(項目127)

前記ハロゲンがフッ素である項目125または126に記載の方法。

(項目128)

R^{7j}がカルボニルであり、ここに、該カルボニルは式(VI)：

【化162】



[式中、

R^{7s}およびR^{7t}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいはR^{7s}およびR^{7t}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する】

の化合物である項目125～127のいずれか1項に記載の方法。

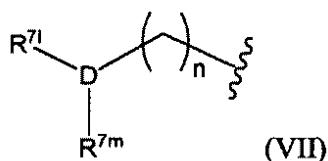
(項目129)

R^{7t}が水素である項目125～128のいずれか1項に記載の方法。

(項目130)

R^{7s}がアルキルであり、ここに、該アルキルは構造(VII)：

【化163】



[式中、

DはO、N、NR⁷’またはCR⁷’であり；

nは0～10の整数であり；

R⁷’は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

DがNまたはCR⁷’である場合、R^{7l}およびR^{7m}は、各々、独立して、水素、ア

ルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいはR⁷⁻¹およびR^{7-m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、R^{7-m}は存在しない]の化合物である項目125～129のいずれか1項に記載の方法。

(項目131)

DがNである項目125～130のいずれか1項に記載の方法。

(項目132)

nが2である項目125～131のいずれか1項に記載の方法。

(項目133)

R⁷⁻¹およびR^{7-m}が各々アルキルである項目125～132のいずれか1項に記載の方法。

(項目134)

前記アルキルがメチルである項目125～133のいずれか1項に記載の方法。

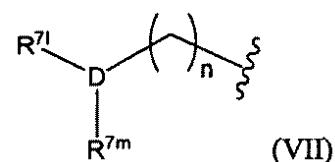
(項目135)

R^{7-g}およびR^{7-h}が各々水素である項目48に記載の方法。

(項目136)

R^{7-j}がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化164】



「式中、

DはO、N、NR⁷またはCR⁷であり；

nは0～10の整数であり；

R⁷は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

DがNまたはCR⁷である場合、R⁷⁻¹およびR^{7-m}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいはR⁷⁻¹およびR^{7-m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、R^{7-m}は存在しない]の化合物である項目135に記載の方法。

(項目137)

DがNである項目135または136に記載の方法。

(項目138)

nが1である項目135～137のいずれか1項に記載の方法。

(項目139)

R⁷⁻¹およびR^{7-m}が各々アルキルである項目135～138のいずれか1項に記載の方法。

(項目140)

前記アルキルがメチルである項目135～139のいずれか1項に記載の方法。

(項目141)

R^{7i} が水素である項目135～140のいずれか1項に記載の方法。

(項目142)

R^{7k} がアルコキシである項目135～141のいずれか1項に記載の方法。

(項目143)

前記アルコキシがメトキシである項目135～142のいずれか1項に記載の方法。

(項目144)

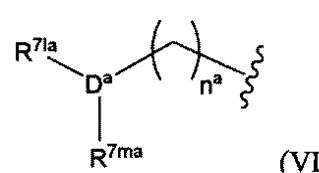
R^{7m} がアルキルである項目138に記載の方法。

(項目145)

前記アルキルがメチルである項目144に記載の方法。

(項目146)

R^{7l} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化165】[式中、

D^a はO、N、 NR^{7a} または CR^{7a} であり、

n^a は0～10の整数であり；

R^{7a} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；および

D^a がNまたは CR^{7a} である場合、 R^{7l} および R^{7m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であるか、あるいは R^{7l} および R^{7m} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D^a がOである場合、 R^{7l} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であって、

R^{7m} は存在しない]

の化合物である項目144または145に記載の方法。

(項目147)

D^a が CR^{7a} である項目144～146のいずれか1項に記載の方法。

(項目148)

R^{7l} および R^{7m} が各々水素である項目144～147のいずれか1項に記載の方法。

(項目149)

n^a が0である項目144～148のいずれか1項に記載の方法。

(項目150)

R^{7a} がアリールである項目144～149のいずれか1項に記載の方法。

(項目151)

前記アリールがピリジニルである項目144～150のいずれか1項に記載の方法。

(項目152)

n^a が1である項目148に記載の方法。

(項目153)

R^{7a} がシアノである項目 152 に記載の方法。

(項目 154)

D^a がOである項目 146 に記載の方法。

(項目 155)

n^a が2である項目 154 に記載の方法。

(項目 156)

R^{71a} がアルキルである項目 154 または 155 に記載の方法。

(項目 157)

前記アルキルがt-ブチルである項目 154 ~ 156 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 158)

R⁷ⁱ および R^{7k} が各々水素である項目 144 ~ 157 のいずれか1項に記載の方法

。

(項目 159)

R^{7a} がカルボニルである項目 149 に記載の方法。

(項目 160)

前記カルボニルがアミノカルボニルである項目 159 に記載の方法。

(項目 161)

R^{7k} が水素である項目 159 または 160 に記載の方法。

(項目 162)

R⁷ⁱ がアルコキシである項目 159 ~ 161 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 163)

前記アルコキシがメトキシである項目 159 ~ 161 のいずれか1項に記載の方法。

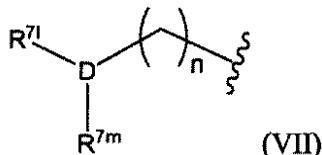
(項目 164)

R^{7g}、R^{7h}、R⁷ⁱ および R^{7k} が各々水素である項目 48 に記載の方法。

(項目 165)

R^{7j} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化166】



[式中、

DがO、N、NR⁷ または CR⁷ であり；

nは0~10の整数であり；

R⁷ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR⁷ である場合、R⁷¹ および R^{7m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷¹ および R^{7m} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷¹ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m} は存在しない] の化合物である項目 164 に記載の方法。

(項目 166)

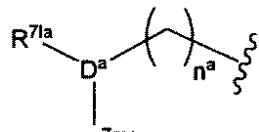
DがNである項目 164 または 165 に記載の方法。

(項目167)

nが1である項目164～166のいずれか1項に記載の方法。

(項目168)

R⁷⁻¹がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化167】

(VII)

[式中、

D^aはO、N、NR^{7-a}、またはCR^{7-a}であり；

n^aは0～10の整数であり；

R^{7-a}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D^aがNまたはCR^{7-a}である場合、R^{7-1-a}およびR^{7-m-a}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7-1-a}およびR^{7-m-a}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D^aがOである場合、R^{7-1-a}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7-m-a}は存在しない]

の化合物である項目165～167のいずれか1項に記載の方法。

(項目169)

D^aがNである項目164～168のいずれか1項に記載の方法。

(項目170)

R^{7-1-a}およびR^{7-m-a}が各々アルキルである項目164～169のいずれか1項に記載の方法。

(項目171)

前記アルキルがメチルである項目164～170のいずれか1項に記載の方法。

(項目172)

n^aが2、3または4である項目164～171のいずれか1項に記載の方法。

(項目173)

R^{7-m}がアルキルまたは水素である項目164～172のいずれか1項に記載の方法。

(項目174)

前記アルキルがメチルである項目164～172のいずれか1項に記載の方法。

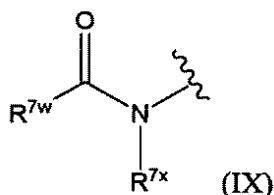
(項目175)

R^{7-g}、R^{7-h}、R^{7-j}およびR^{7-k}が各々水素である項目49に記載の方法。

(項目176)

R^{7-j}がアミノであり、該アミノは式(IX)：

【化168】



[式中、

R^{7w}およびR^{7x}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環である】の化合物である項目175に記載の方法。

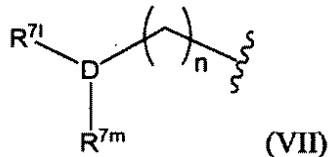
(項目177)

R^{7x}が水素である項目175または176のいずれか1項に記載の方法。

(項目178)

R^{7w}がアルキルであり、ここに、該アルキルが式(VII)：

【化169】



[式中、

DはO、N、NR⁷またはCR⁷であり；nは0～10の整数であり；

R⁷は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR⁷である場合、R^{7l}およびR^{7m}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7l}およびR^{7m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R^{7l}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m}は存在しない】の化合物である項目175～177のいずれか1項に記載の方法。

(項目179)

DがNである項目175～178のいずれか1項に記載の方法。

(項目180)

nが1または3である項目175～179のいずれか1項に記載の方法。

(項目181)

R^{7l}およびR^{7m}が各々アルキルである項目175～180のいずれか1項に記載の方法。

(項目182)

前記アルキルがメチルである項目175～181のいずれか1項に記載の方法。

(項目183)

R^{7w} がアルキルである項目 177 に記載の方法。

(項目 184)

前記アルキルがメチルである項目 183 に記載の方法。

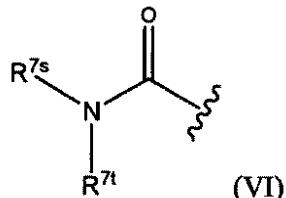
(項目 185)

R^{7g}、R^{7h}、R^{7j} および R^{7k} が各々水素である項目 48 に記載の方法。

(項目 186)

R⁷ⁱ がカルボニルであり、ここに、該カルボニルは式 (VI) :

【化 170】



[式中、

R^{7s} および R^{7t} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7s} および R^{7t} は連結して、5 または 6 員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する】

の化合物である項目 185 に記載の方法。

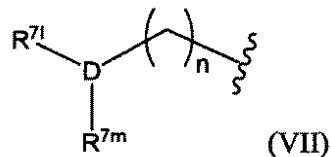
(項目 187)

R^{7t} が水素である項目 185 または 186 に記載の方法。

(項目 188)

R^{7s} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (VII) :

【化 171】



[式中、

D は O、N、NR^{7'} または CR^{7'} であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

R^{7'} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D が N または CR^{7'} である場合、R^{7l} および R^{7m} は各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7l} および R^{7m} は連結して、5 員または 6 員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D が O である場合、R^{7l} が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m} は存在しない】

の化合物である項目 187 に記載の方法。

(項目 189)

DがNである項目185～188のいずれか1項に記載の方法。

(項目190)

R⁷⁻¹およびR^{7-m}が各々アルキルである項目185～189のいずれか1項に記載の方法。

(項目191)

前記アルキルがメチルである項目185～190のいずれか1項に記載の方法。

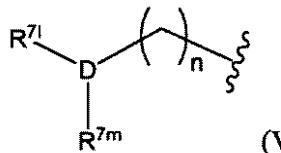
(項目192)

nが2または3である項目185～191のいずれか1項に記載の方法。

(項目193)

R⁷⁻ⁱがアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化172】



(VII)

[式中、

DはO、N、NR^{7'}またはCR^{7'}であり；

nは0～10の整数であり；

R^{7'}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR^{7'}である場合、R⁷⁻¹およびR^{7-m}は各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷⁻¹およびR^{7-m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、

R^{7-m}は存在しない】

の化合物である項目185に記載の方法、

(項目194)

DがNである項目193に記載の方法。

(項目195)

nが1である項目193または194に記載の方法。

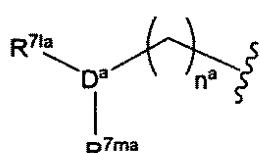
(項目196)

R^{7-m}が水素である項目193～195のいずれか1項に記載の方法。

(項目197)

R⁷⁻¹がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化173】



(VII)

[式中、

D^a は O、N、N R^{7a}’ または C R^{7a}’ であり；

n^a は 0 ~ 10 の整数であり；

R^{7a}’ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D^a が N または C R^{7a}’ である場合、R^{71a} および R^{7m a} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{71a} および R^{7m a} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D^a が O である場合、R^{71a} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m a} は存在しない】

の化合物である項目 193 ~ 196 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 198)

D^a が C R^{7a}’ である項目 193 ~ 197 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 199)

n^a が 0 である項目 193 ~ 198 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 200)

R^{71a} および R^{7m a} が各々水素である項目 193 ~ 199 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 201)

R^{7a}’ がアリールである項目 193 ~ 200 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 202)

前記アリールがフェニルである項目 193 ~ 201 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 203)

前記フェニルが p - 置換アルコキシフェニルである項目 193 ~ 202 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 204)

前記アルコキシフェニルがメトキシフェニルである項目 193 ~ 203 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 205)

D^a が O である項目 197 に記載の方法。

(項目 206)

n^a が 2 である項目 205 に記載の方法。

(項目 207)

R^{71a} がアルキルである項目 205 または 206 に記載の方法。

(項目 208)

前記アルキルがメチルである項目 205 ~ 207 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 209)

R⁷ⁱ がカルボニルである項目 185 に記載の方法。

(項目 210)

前記カルボニルがアルコキシカルボニルである項目 209 に記載の方法。

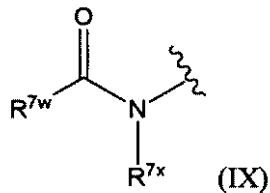
(項目 211)

前記アルコキシカルボニルがメトキシカルボニルである項目 209 または 210 に記載の方法。

(項目 212)

R⁷ⁱ がアミノであり、ここに、該アミノは式 (IX) :

【化174】



[式中、

R^{7w}およびR^{7x}は各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環である】
の化合物である項目185に記載の方法。

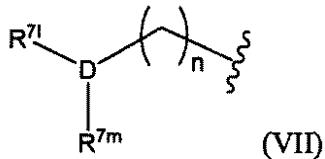
(項目213)

R^{7x}が水素である項目212に記載の方法。

(項目214)

R^{7w}がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化175】



[式中、

DはO、N、NR^{7'}またはCR^{7'}であり；nは0～10の整数であり；

R^{7'}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR^{7'}である場合、R^{7l}およびR^{7m}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7l}およびR^{7m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R^{7l}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m}は存在しない】
の化合物である項目212または213に記載の方法。

(項目215)

DがNある項目212～214のいずれか1項に記載の方法。

(項目216)

nが1である項目212～215のいずれか1項に記載の方法。

(項目217)

R^{7l}およびR^{7m}が各々アルキルである項目212～216のいずれか1項に記載の方法。

(項目218)

前記アルキルがメチルである項目212～218のいずれか1項に記載の方法。

(項目219)

R^{7m}が水素である項目216に記載の方法。

(項目220)

R⁷¹ がアルキルである項目219に記載の方法。

(項目221)

前記アルキルがメチルである項目219または220に記載の方法。

(項目222)

A^h がNである項目34に記載の方法。

(項目223)

A^g、Aⁱ、A^j および A^k がCである項目222に記載の方法。

(項目224)

R⁷^g、R⁷^j および R⁷^k が各々水素である項目222または223に記載の方法。

(項目225)

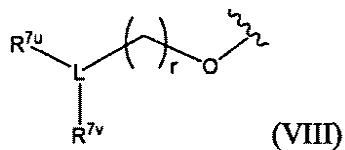
R⁷ⁱ がアルコキシである項目222～224のいずれか1項に記載の方法。

(項目226)

R⁷ⁱ がアルコキシであり、ここに、該アルコキシは式(VIII)：

式(VIII)：

【化176】

[式中、

LはO、N、NR⁷" またはCR⁷" であり；

rは0～10の整数であり；

R⁷" は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり； および

LがNまたはCR⁷" である場合、R⁷u および R⁷v は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R⁷u および R⁷v は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し； あるいは

LがOである場合、R⁷u は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、

R⁷v は存在しない】

の化合物である項目222～225のいずれか1項に記載の方法。

(項目227)

LがNである項目222～226のいずれか1項に記載の方法。

(項目228)

R⁷u および R⁷v が各々アルキルである項目222～227のいずれか1項に記載の方法。

(項目229)

前記アルキルがメチルである項目222～228のいずれか1項に記載の方法。

(項目230)

rが3である項目222～229のいずれか1項に記載の方法。

(項目231)

R⁷が-C(=W')WR⁷^aである項目33に記載の方法。

(項目232)

W' が O である項目 231 に記載の方法。

(項目 233)

W が NR^{7b} である項目 231 または 232 に記載の方法。

(項目 234)

R^{7a} が水素である項目 231 ~ 233 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 235)

R^{7b} がアルキルである項目 231 ~ 234 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 236)

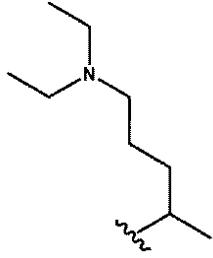
前記アルキルがアミノアルキルである項目 231 ~ 235 のいずれか 1 項に記載の方法

。

(項目 237)

前記アミノアルキルが

【化 177】



である項目 231 ~ 236 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 238)

W が CR^{7d} R^{7e} である項目 232 に記載の方法。

(項目 239)

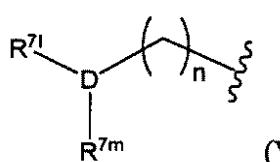
R^{7d} および R^{7e} が各々水素である項目 238 に記載の方法。

(項目 240)

R^{7a} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (VII) :

式 (VII) :

【化 178】



(VII)

[式中、

D は O、N、NR^{7'} または CR^{7'} であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

R^{7'} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D が N または CR^{7'} である場合、R^{7l} および R^{7m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7l} および R^{7m} は連結して、5 員または 6 員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D が O である場合、R^{7l} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m} は存在しない] の化合物である項目 238 および 239 に記載の方法。

(項目241)

DがNである項目238～240のいずれか1項に記載の方法。

(項目242)

nが0である項目238～241のいずれか1項に記載の方法。

(項目243)

R^{7m}が水素である項目238～242のいずれか1項に記載の方法。

(項目244)

R⁷¹がテトロヒドロフランである項目238～242のいずれか1項に記載の方法。

(項目245)

R⁷¹がアルキルである項目243に記載の方法。

(項目246)

前記アルキルが-C₂H₅(CH₃)₃である項目245に記載の方法。

(項目247)

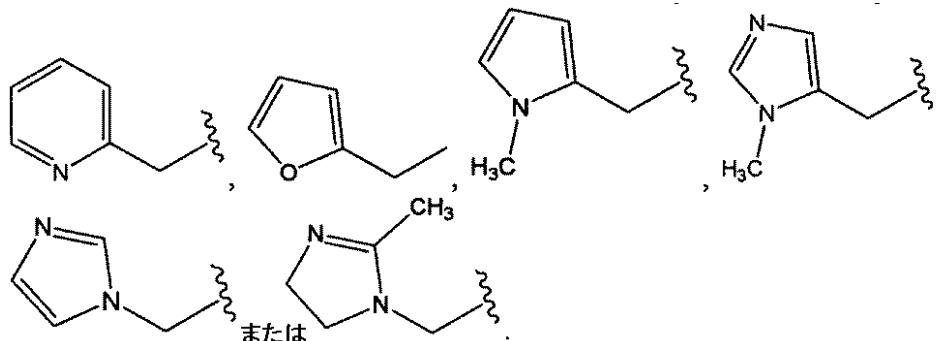
前記アルキルがアリール置換アルキルである項目245に記載の方法。

(項目248)

前記アリール置換アルキルがピリジン置換アルキル、フラニル置換アルキル、ピロリル置換アルキル、イミダゾリル置換アルキルまたはジヒドロイミダゾリル置換アルキルである項目247に記載の方法。

(項目249)

前記アリール置換アルキルが：

【化179】

である項目247または248に記載の方法。

(項目250)

前記アルキルがアミノカルボニル置換アルキルである項目245に記載の方法。

(項目251)

前記アミノカルボニル置換アルキルが-C₂H₅(C=O)NH₂である項目250に記載の方法。

(項目252)

前記アルキルがハロゲン置換アルキルである項目245に記載の方法。

(項目253)

前記ハロゲン置換アルキルがフッ素置換アルキルである項目252に記載の方法。

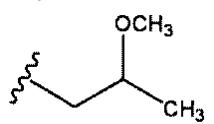
(項目254)

前記ハロゲン置換アルキルが-C₂H₅CF₃である項目252または253に記載の方法。

(項目255)

前記アルキルが：

【化 1 8 0】



を含む項目 2 4 5 に記載の方法。

(項目 2 5 6)

R⁷⁻¹ がアリールである項目 2 4 3 に記載の方法。

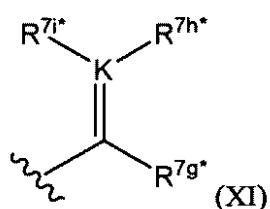
(項目 2 5 7)

前記アリールがピリジニルである項目 256 に記載の方法。

(項目 2 5 8)

R^{7-1} がアルケニルであり、ここに、該アルケニルは式(XI)：

【化 1 8 1】



〔式中、

KはCまたはNであり；

R^7g^* および R^7h^* は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スル

ホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および
KがCである場合、 R^{7-i}^* は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒ
ドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ
、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはKがNである
場合、 R^{7-i}^* は存在しない】

の化合物である項目 243 に記載の方法。

(項目 259)

KがCである項目258に記載の方法。

(項目 260)

R^{7g}*、R⁷ⁱ*およびR^{7h}*が各々水素である項目258または259に記載の方法。

(項目 2 6 1)

R⁷⁻¹ がアルキルである項目 2 4 3 に記載の方法。

(項目 262)

前記アルキルがアルコキシアルキルである項目 2.6.1 に記載の方法。

前記より

前記アルコキシアルキルがメトキシエチルである項目262に記載の方法。

前記ノノ二

B^{7-m} がアルキルである項目 242 に記載の方法

二月九日

前記アルキルがメチルである項目 264 に記載の方法。

(項目 2 6 6)

R⁷⁻¹ がアルキルである項目 2.6.4 または 2.6.5 に記載の方法

前記アルキルがイソプロピルである項目 264～266 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 268)

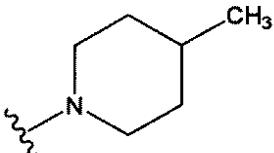
前記アルキルがアルコキシアルキルである項目 264～266 に記載の方法。
(項目 269)

前記アルコキシアルキルがメトキシメチルである項目 268 に記載の方法。
(項目 270)

R^{7m} および R^{7l} が連結して、6員の複素環を形成する項目 242 に記載の方法。
(項目 271)

前記環がピペリジニル環またはピペラジニル環である項目 270 に記載の方法。
(項目 272)

前記ピペリジニル環が
【化 182】



ある項目 270 または 271 に記載の方法。

(項目 273)

前記ピペラジニル環がN-置換ピペラジニル環である項目 270 または 271 に記載の方法。

(項目 274)

前記ピペラジニル環がアルキル、カルボニルまたはアシルでN-置換されている項目 273 に記載の方法。

(項目 275)

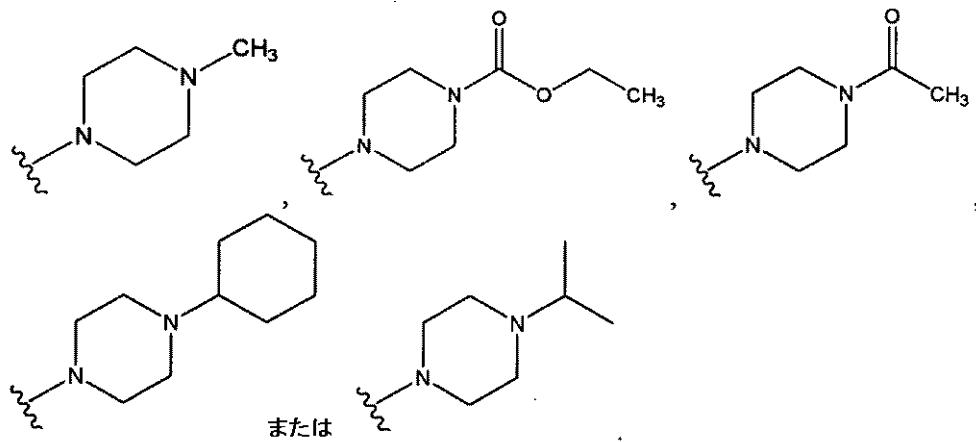
前記アルキルがメチル、シクロヘキシルまたはイソプロピルである項目 274 に記載の方法。

(項目 276)

前記カルボニルがエトキシカルボニルである項目 274 に記載の方法。

(項目 277)

前記ピペラジニル環が
【化 183】



ある項目 271 に記載の方法。

(項目 278)

n が 1 である項目 241 に記載の方法。

(項目 279)

R^{7m} が水素である項目 278 に記載の方法。

(項目 280)

R⁷¹ がアシルである項目 278 または 279 に記載の方法。

(項目 281)

R^{7m} および R⁷¹ が各々アルキルである項目 278 に記載の方法。

(項目 282)

前記アルキルがメチルである項目 281 に記載の方法。

(項目 283)

D が O である項目 240 に記載の方法。

(項目 284)

n が 0 である項目 283 に記載の方法。

(項目 285)

R⁷¹ がアルキルである項目 283 または 284 に記載の方法。

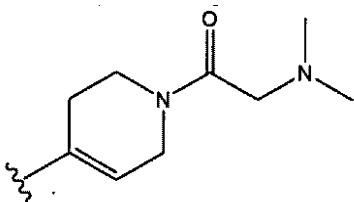
(項目 286)

前記アルキルがメチルである項目 283 ~ 285 に記載の方法。

(項目 288)

R⁷ が

【化 184】

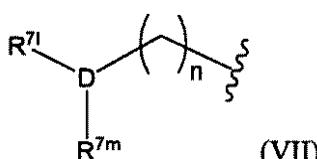


である項目 33 に記載の方法。

(項目 289)

R⁷ がアルキルであり、ここに、該アルキルは (VII) :

【化 185】



[式中、

D は O、N、NR⁷ または CR⁷ であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

R⁷ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D が N または CR⁷ である場合、R⁷¹ および R^{7m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R⁷¹ および R^{7m} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D が O である場合、R⁷¹ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m} は存在しない】の化合物である項目 33 に記載の方法。

(項目 290)

D が N である項目 289 に記載の方法。

(項目 291)

n が 1 である項目 289 または 290 に記載の方法。

(項目 292)

R⁷¹ および R⁷^m が連結して、6員の複素環を形成する項目 289 ~ 291 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 293)

前記環がピペリジニル環である項目 289 ~ 292 のいずれか 1 項に記載の方法。

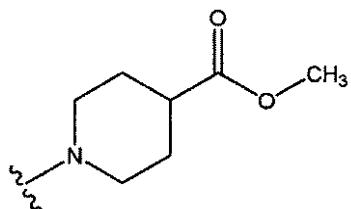
(項目 294)

前記ピペリジニル環がカルボニルで置換されている項目 289 ~ 293 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 295)

前記ピペリジニル環が

【化 186】



である項目 289 ~ 294 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 296)

R⁷^m が水素である項目 291 に記載の方法。

(項目 297)

R⁷¹ がアルキルである項目 296 に記載の方法。

(項目 298)

前記アルキルがアミノアルキルである項目 296 または 297 に記載の方法。

(項目 299)

前記アミノアルキルがジメチルアミノブチルである項目 296 ~ 298 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 300)

n が 2 である項目 290 に記載の方法。

(項目 301)

R⁷¹ および R⁷^m が各々アルキルである項目 300 に記載の方法。

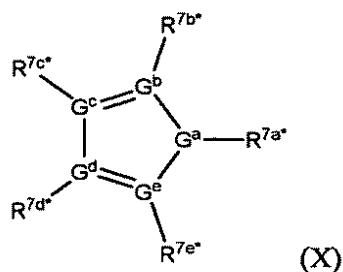
(項目 302)

前記アルキルがメチルである項目 300 または 301 に記載の方法。

(項目 303)

R⁷ がアリールであり、該アリールは式 (X) :

【化 187】



[式中、

G^a は N、O、S または CR^{7f^*} であり；

G^b 、 G^c 、 G^d および G^e は、各々、独立して、N または CR^{7f^*} であり；

R^{7f^*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；

G^a が N または CR^{7f^*} である場合、 R^{7a^*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは G^a が O または S である場合、 R^{7a^*} は存在せず；

G^b が CR^{7f^*} である場合、 R^{7b^*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは G^b が N である場合、 R^{7b^*} は存在せず；

G^c が R^{7f^*} である場合、 R^{7c^*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは G^c が N である場合、 R^{7c^*} は存在せず；

G^d が CR^{7f^*} である場合、 R^{7d^*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7d^*} は前記テトラサイクリン化合物の 7 - 位置に共有結合しており；あるいは G^d が N である場合、 R^{7d^*} は存在せず；および

G^e が CR^{7f^*} である場合、 R^{7e^*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7e^*} は前記テトラサイクリン化合物の 7 - 位置に共有結合しているか、あるいは G^e が N である場合、 R^{7e^*} は存在せず；

但し、 R^{7d^*} または R^{7e^*} の一方は前記テトラサイクリン化合物の 7 - 位置に共有結合している】

の化合物である項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 0 4)

G^b 、 G^c 、 G^d および G^e が各々 C である項目 3 0 3 に記載の方法。

(項目 3 0 5)

R^{7d^*} が前記テトラサイクリン化合物の 7 - 位置に共有結合している項目 3 0 3 または 3 0 4 に記載の方法。

(項目 3 0 6)

G^a が O である項目 3 0 3 ~ 3 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

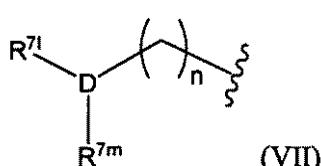
(項目 3 0 7)

R^{7c^*} および R^{7e^*} が各々水素である項目 3 0 3 ~ 3 0 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 0 8)

R^{7d^*} がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (VII) :

【化 1 8 8】



[式中、

DはO、N、NR⁷またはCR⁷であり；

nは0～10の整数であり；

R⁷は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR⁷である場合、R⁷¹およびR⁷^mは、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷¹およびR⁷^mは連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R⁷^mは存在しない]の化合物である項目303～307のいずれか1項に記載の方法。

(項目309)

nが1である項目303～308のいずれか1項に記載の方法。

(項目310)

DがNである項目303～309のいずれか1項に記載の方法。

(項目311)

R⁷¹およびR⁷^mが連結して、6員の複素環を形成する項目303～310のいずれか1項に記載の方法。

(項目312)

前記環がピペリジニルである項目303～311のいずれか1項に記載の方法。

(項目313)

R⁷^e*が前記テトラサイクリン化合物の7-位置に共有結合している項目304に記載の方法。

(項目314)

G^aがNである項目313に記載の方法。

(項目315)

R⁷^a*が水素である項目313または314に記載の方法。

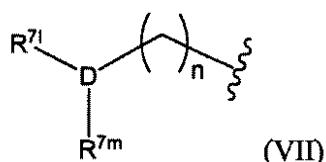
(項目316)

R⁷^c*およびR⁷^d*が、各々、水素である項目313～315のいずれか1項に記載の方法。

(項目317)

R⁷^b*がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化189】



[式中、DはO、N、NR⁷またはCR⁷であり；

nは0～10の整数であり；

R⁷は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR⁷である場合、R⁷¹およびR⁷^mは、各々、独立して、水素、ア

ルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷⁻¹およびR^{7-m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7-m}は存在しない]の化合物である項目313～316のいずれか1項に記載の方法。

(項目318)

nが1である項目313～317のいずれか1項に記載の方法。

(項目319)

DがNである項目313～318のいずれか1項に記載の方法。

(項目320)

R⁷⁻¹およびR^{7-m}が各々アルキルである項目313～319のいずれか1項に記載の方法。

(項目321)

前記アルキルがメチルである項目313～319のいずれか1項に記載の方法。

(項目322)

G^aがOである項目313に記載の方法。

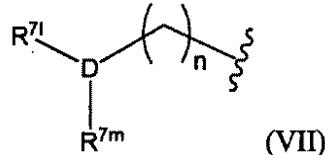
(項目323)

R^{7-b}*およびR^{7-c}*が各々水素である項目322に記載の方法。

(項目324)

R^{7-d}*がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化190】



[式中、

DはO、N、NR⁷またはCR⁷であり；

nは0～10の整数であり；

R⁷は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR⁷である場合、R⁷⁻¹およびR^{7-m}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷⁻¹およびR^{7-m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7-m}は存在しない]の化合物である項目322または323に記載の方法。

(項目325)

nが1である項目322～324のいずれか1項に記載の方法。

(項目326)

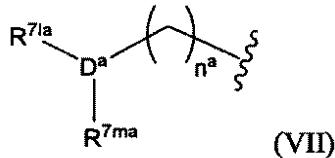
DがNである項目322～325のいずれか1項に記載の方法。

(項目327)

R^{7m} がHである項目322～326のいずれか1項に記載の方法。

(項目328)

R⁷¹ がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化191】[式中、

D^a はO、N、NR^{7a}、またはCR^{7a}であり；

n^a は0～10の整数であり；

R^{7a} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D^a がNまたはCR^{7a}である場合、R^{71a} および R^{7ma}、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{71a} および R^{7ma} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D^a がOである場合、R^{71a} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7ma} は存在しない】

の化合物である項目322～327のいずれか1項に記載の方法。

(項目329)

n^a が2である項目322～328のいずれか1項に記載の方法。

(項目330)

D^a がOである項目322～329のいずれか1項に記載の方法。

(項目331)

R^{71a} がアルキルである項目322～330のいずれか1項に記載の方法。

(項目332)

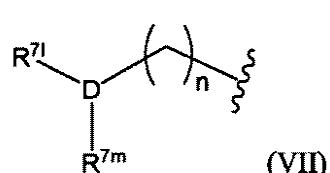
前記アルキルがメチルである項目322～331のいずれか1項に記載の方法。

(項目333)

R^{7c}* および R^{7d}* が各々水素である項目322に記載の方法。

(項目334)

R^{7b}* がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化192】[式中、

D はO、N、NR⁷、またはCR⁷であり；

n は0～10の整数であり；

R⁷ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキ

シ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

DがNまたはCR⁷⁻¹である場合、R⁷⁻¹およびR^{7-m}、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷⁻¹およびR^{7-m}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

DがOである場合、R⁷⁻¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7-m}は存在しない]の化合物である項目333に記載の方法。

(項目335)

nが1である項目333または334に記載の方法。

(項目336)

DがNである項目333～335のいずれか1項に記載の方法。

(項目337)

R⁷⁻¹およびR^{7-m}が連結して、6員の複素環を形成する項目333～336のいずれか1項に記載の方法。

(項目338)

前記環がモルホリニルまたはピペラジニルである項目333～337のいずれか1項に記載の方法。

(項目339)

前記ピペラジニル環がN-置換されている項目333～338のいずれか1項に記載の方法。

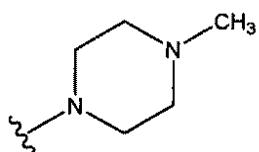
(項目340)

前記N-置換基がメチルである項目333～339のいずれか1項に記載の方法。

(項目341)

前記ピペラジニル環が

【化193】



である項目333～340のいずれか1項に記載の方法。

(項目342)

R^{7-m}が水素である項目336に記載の方法。

(項目343)

R⁷⁻¹がアルキルである項目342に記載の方法。

(項目344)

前記アルキルがアリール置換アルキルである項目342または343に記載の方法。

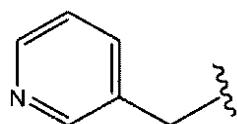
(項目345)

前記アリール置換アルキルがピリジン置換アルキルである項目342～344のいずれか1項に記載の方法。

(項目346)

前記ピリジン置換アルキルが

【化194】

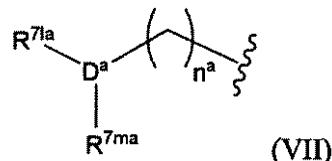


である項目342～345のいずれか1項に記載の方法。

(項目347)

R⁷⁻¹ がアルキルであり、ここに、該アルキルは式(VII)：

【化195】



[式中、D^aは、O、N、NR^{7-a}またはCR^{7-a}であり：

n^aは0～10の整数であり；

R^{7-a}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり：および

D^aがNまたはCR^{7-a}である場合、R^{7-1a}およびR^{7-ma}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはR^{7-1a}およびR^{7-ma}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D^aがOである場合、R^{7-1a}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7-ma}は存在しない]

の化合物である項目336に記載の方法。

(項目348)

n^aが2である項目347に記載の方法。

(項目349)

DがNである項目347または348に記載の方法。

(項目350)

R^{7-1a}およびR^{7-ma}がアルキルである項目347～349のいずれか1項に記載の方法。

(項目351)

前記アルキルがメチルである項目347～350のいずれか1項に記載の方法。

(項目352)

R⁷⁻¹が水素またはアルキルである項目347～351のいずれか1項に記載の方法。

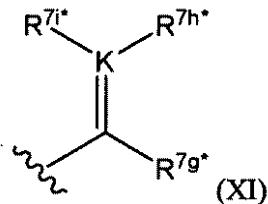
(項目353)

前記アルキルがメチルである項目352に記載の方法。

(項目354)

R^{7-b}*がアルケニルであり、ここに、該アルケニルは式(XI)：

【化196】



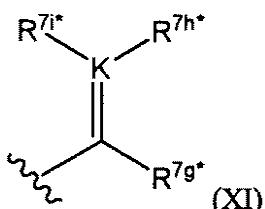
[式中、

KはCまたはNであり；

R^{7g*}およびR^{7h*}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびKがCである場合、R^{7i*}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはKがNである場合、R^{7i*}は存在しない】

の化合物である項目333に記載の方法。(項目355)R^{7g*}が水素である項目354に記載の方法。(項目356)KがNである項目354または355に記載の方法。(項目357)R^{7h*}がアルコキシである項目354～356のいずれか1項に記載の方法。(項目358)前記アルコキシがメトキシである項目354～357のいずれか1項に記載の方法。(項目359)R⁷が

【化197】



[式中、

KはCまたはNである；

R^{7g*}およびR^{7h*}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびKがCである場合、R^{7i*}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはKがNである場合、R^{7i*}は存在しない】

である項目33に記載の方法。(項目360)KがNである項目359に記載の方法。(項目361)

R^{7h}* がアルコキシである項目 359 または 360 に記載の方法。

(項目 362)

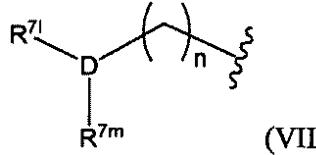
前記アルコキシが t - プトキシである項目 359 ~ 361 のいずれか 1 項に記載の方法

。

(項目 363)

R^{7g}* がアルキルであり、ここに、該アルキルは式 (VII) :

【化 198】



[式中、

D は O、N、NR^{7'} または CR^{7'} であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

R^{7'} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

D が N または CR^{7'} である場合、R^{7l} および R^{7m} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいは R^{7l} および R^{7m} は連結して、5 員または 6 員のアリール、複素環または脂肪族環を形成し；および

D が O である場合、R^{7l} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であって、R^{7m} は存在しない] の化合物である項目 359 ~ 362 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 364)

D が N である項目 359 および 363 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 365)

n が 2 である項目 359 ~ 364 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 366)

R^{7l} および R^{7m} が各々アルキルである項目 359 ~ 365 のいずれか 1 項に記載の方法。

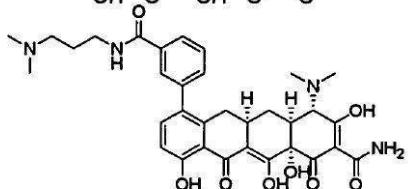
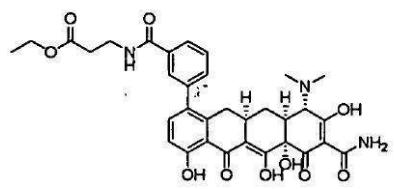
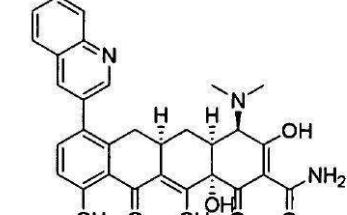
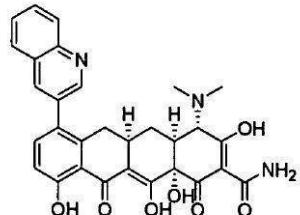
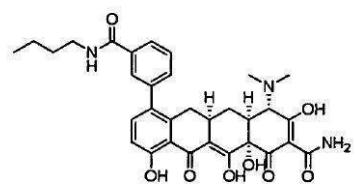
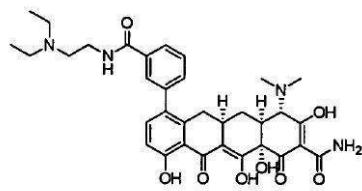
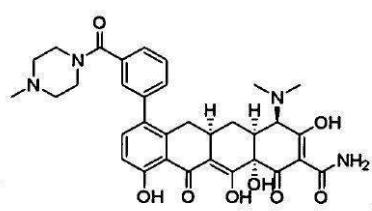
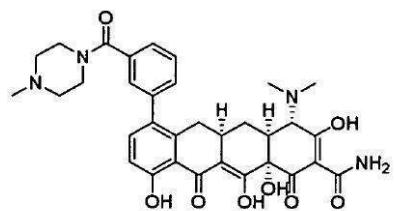
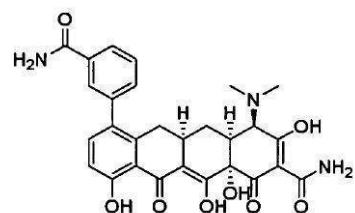
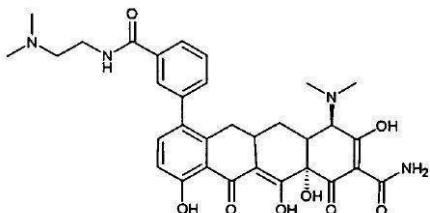
(項目 367)

前記アルキルがメチルである項目 359 ~ 366 のいずれか 1 項に記載の方法。

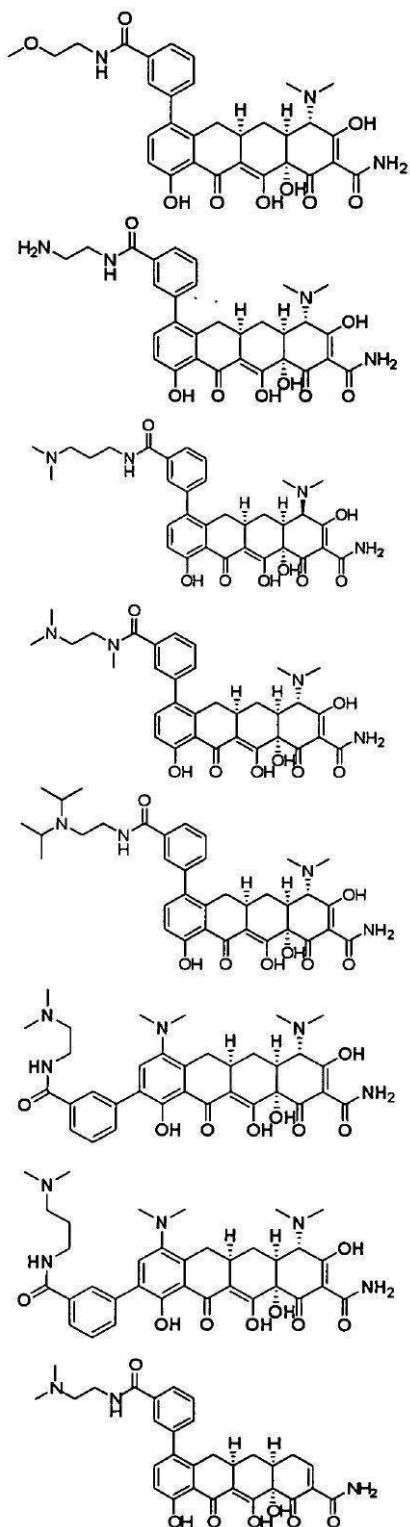
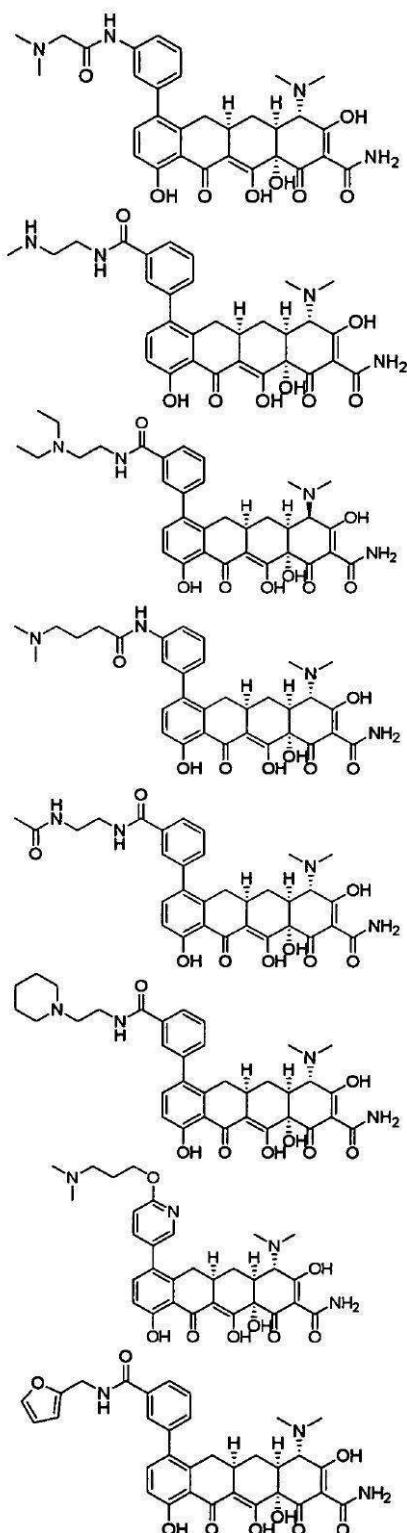
(項目 368)

前記テトラサイクリン化合物が：

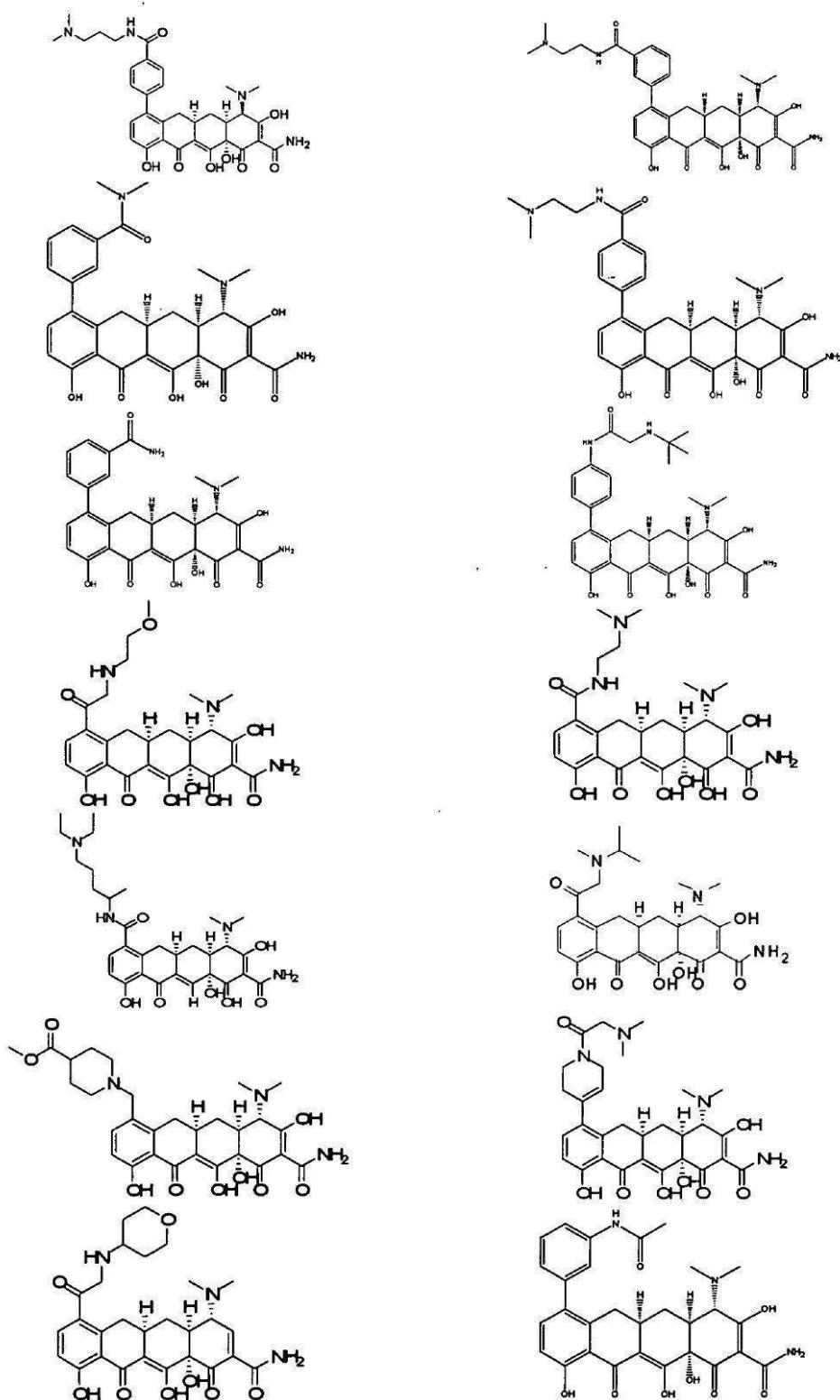
【化 1 9 9】



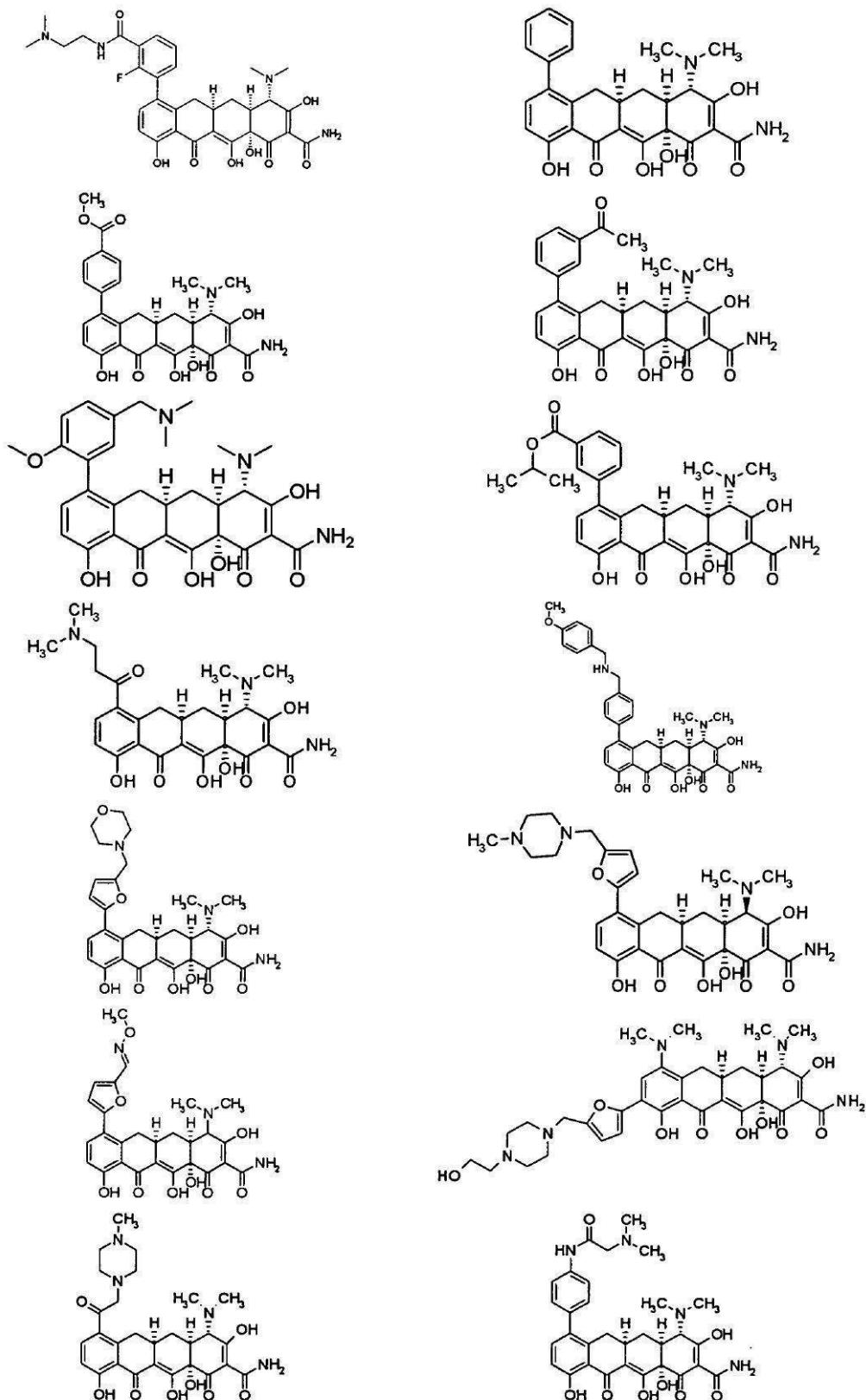
【化 2 0 0】



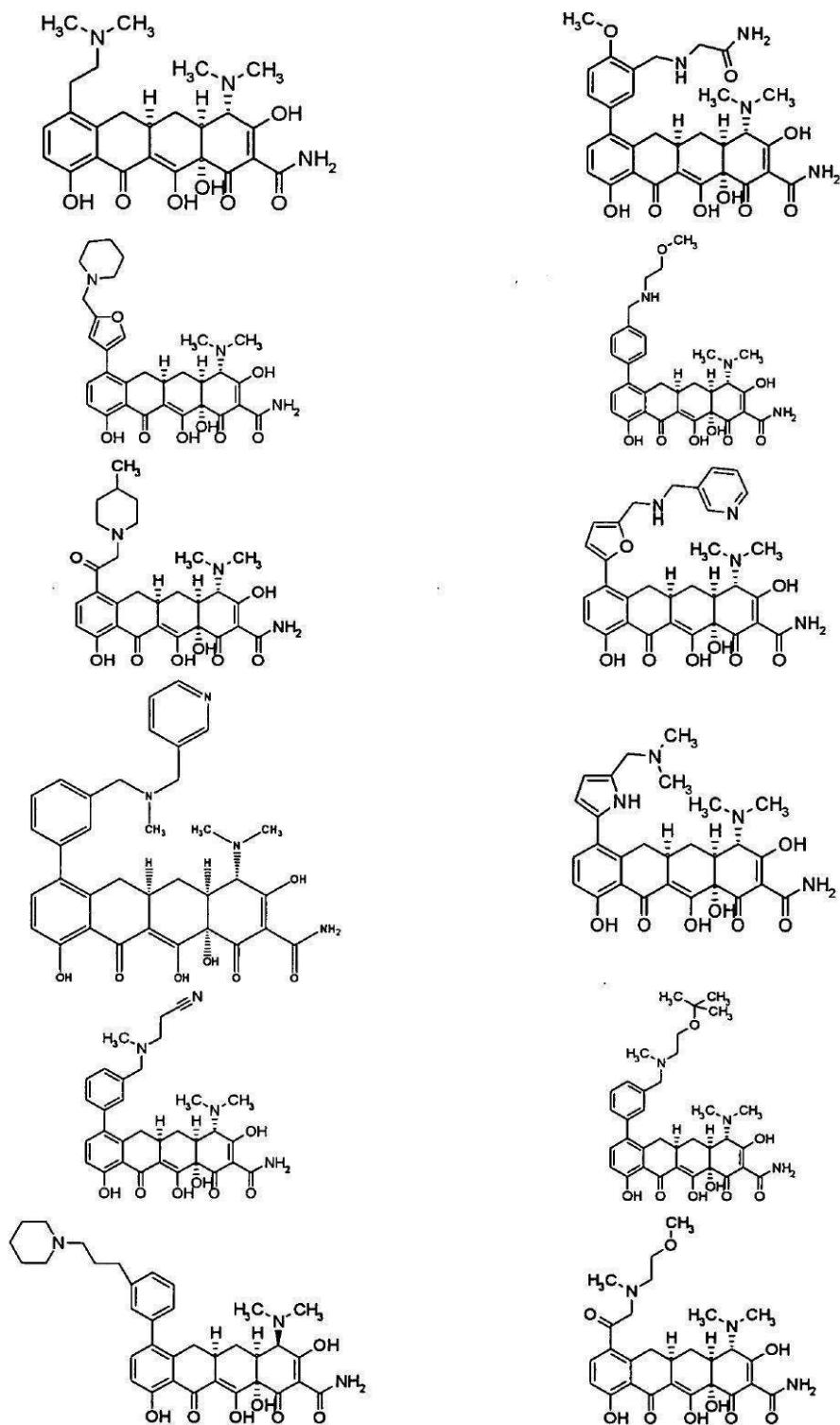
【化 2 0 1】



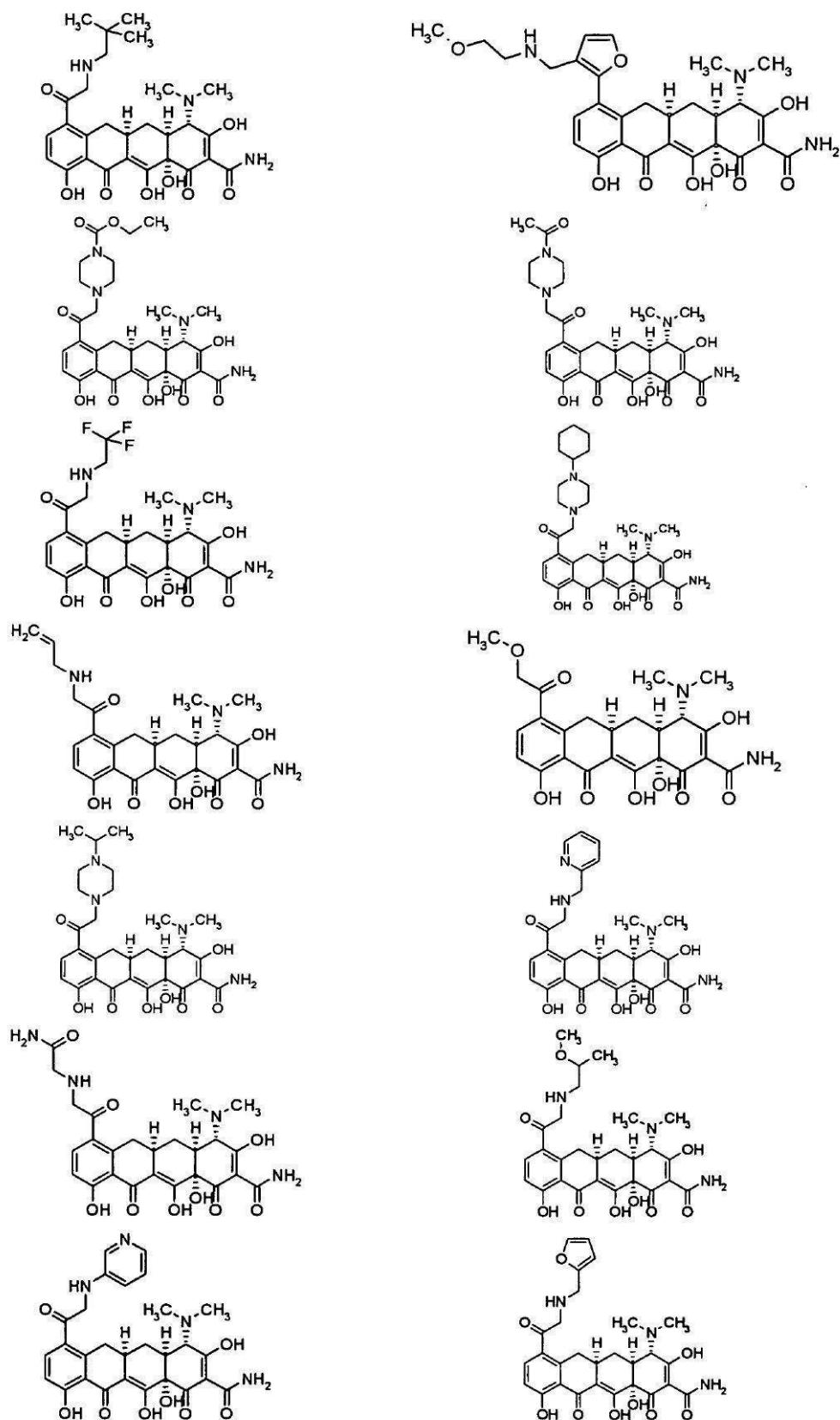
【化 2 0 2】



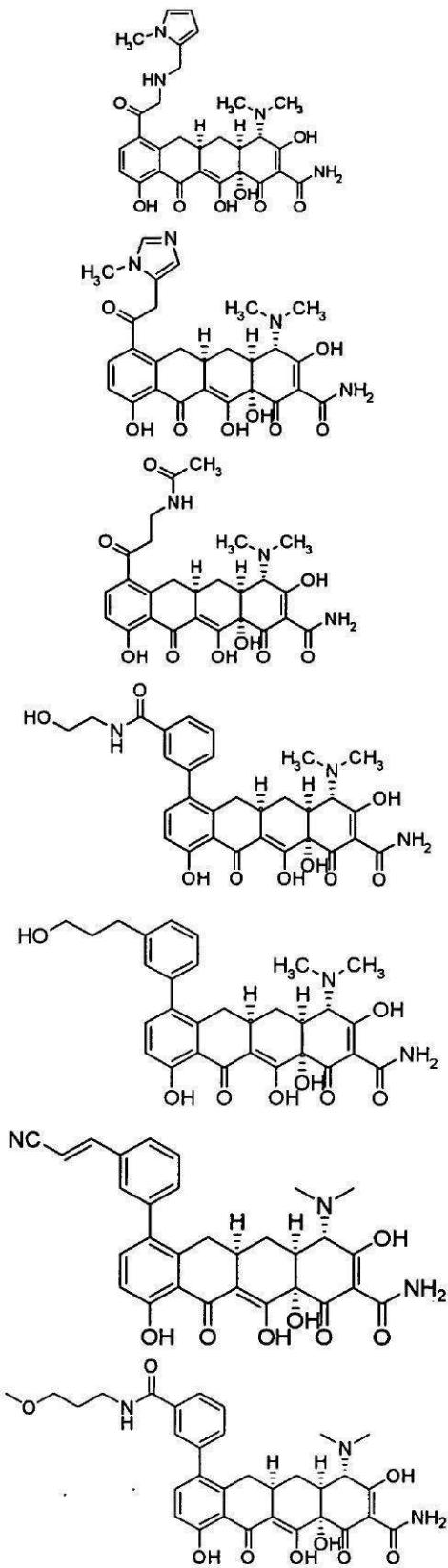
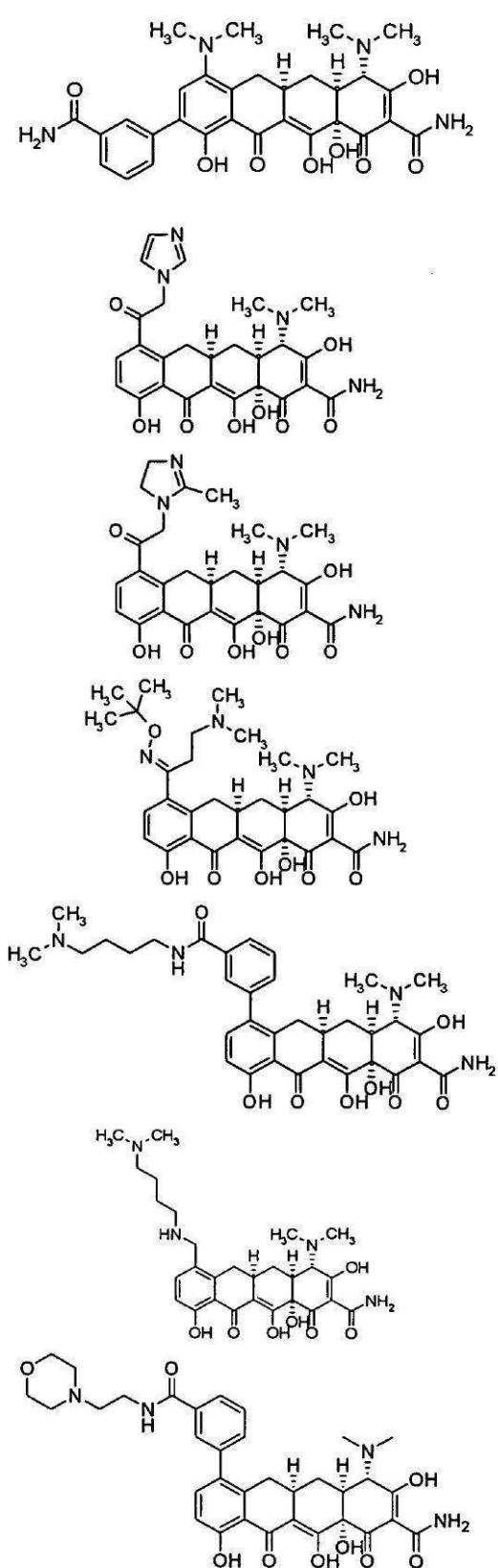
【化 2 0 3】



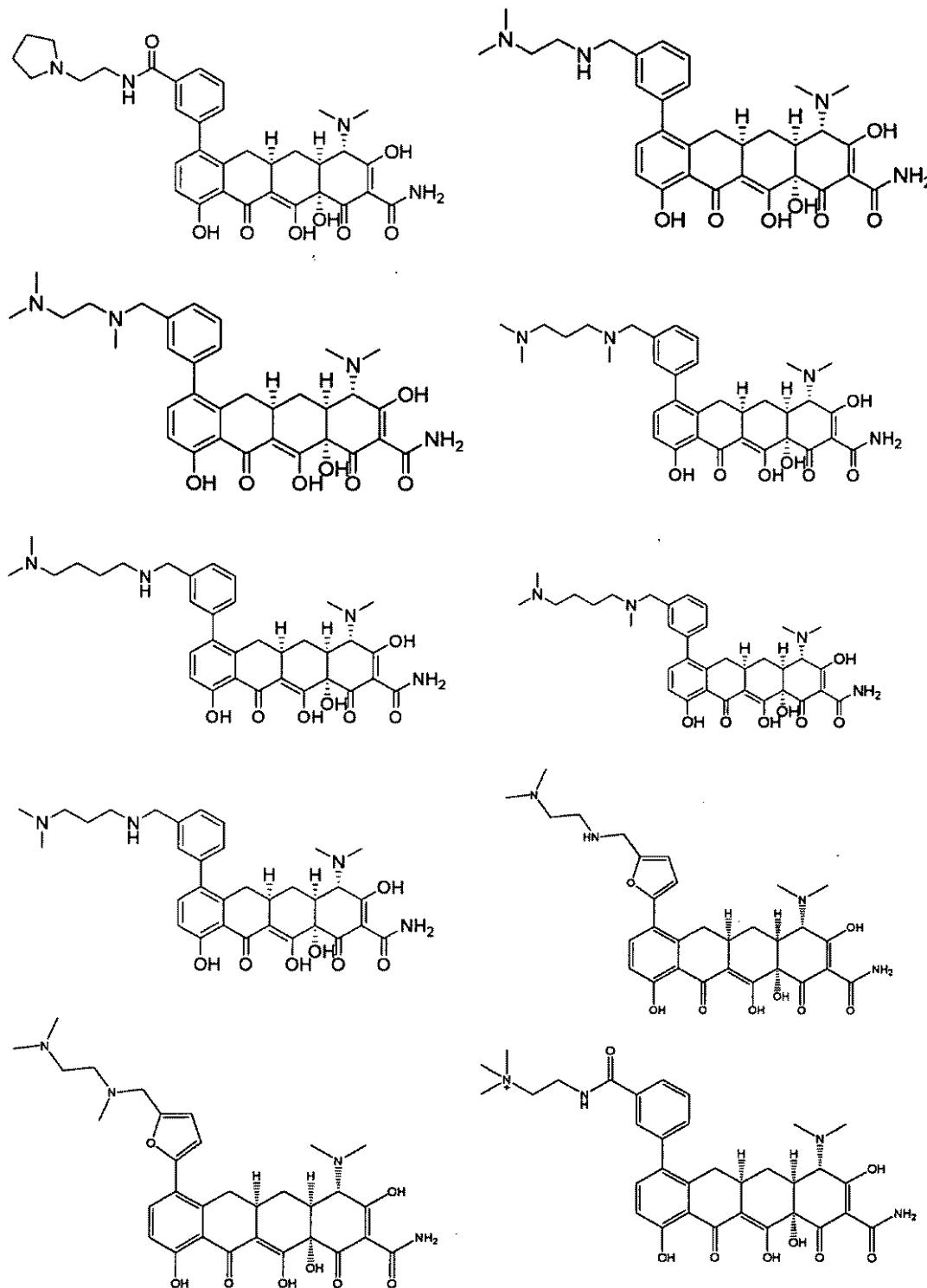
【化 2 0 4】



【化 2 0 5】



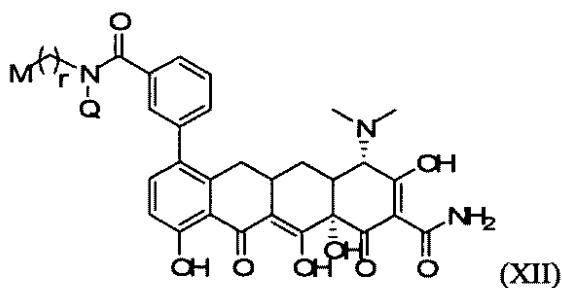
【化 2 0 6】



(項目 3 6 9)

前記テトラサイクリン化合物が式 (XII) :

【化207】



[式中、

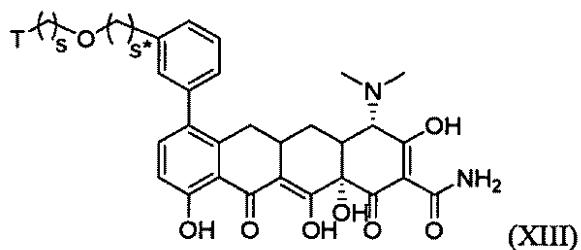
rは1～10の整数であり；MはOR⁷*^rまたはNR⁷p*^rR⁷q*^rであり；Qは水素またはアルキルであり；R⁷*^rは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR⁷p*^rおよびR⁷q*^rは、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはR⁷p*^rおよびR⁷q*^rは連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目1に記載の方法。

(項目370)

前記テトラサイクリン化合物が式(XIII)：

【化208】



[式中、

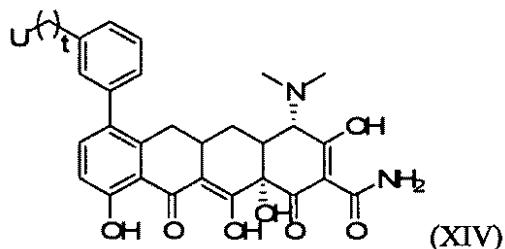
sおよびs*^rは、各々、独立して、1～10の整数であり；TはOR⁷r*^sまたはNR⁷s*^rR⁷t*^sであり；R⁷r*^sは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR⁷s*^rおよびR⁷t*^sは、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR⁷s*^rおよびR⁷t*^sは連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目1に記載の方法。

(項目371)

前記テトラサイクリン化合物が式(XIV)：

【化209】



[式中、

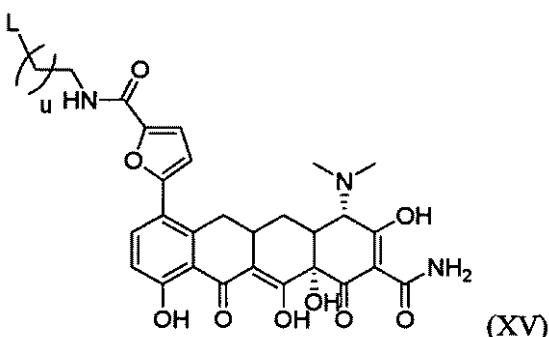
tは1~10の整数であり；UはOR^{7u*}、またはNR^{7v*}R^{7w*}であり；R^{7u*}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR^{7v*}およびR^{7w*}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7v*}およびR^{7w*}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する】

の化合物である項目1に記載の方法。

(項目372)

前記テトラサイクリン化合物が式(XV)：

【化210】



[式中、

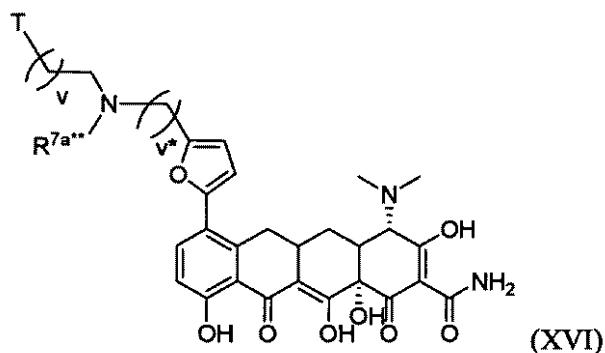
uは1~10の整数であり；LはOR^{7x*}またはNR^{7y*}R^{7z*}であり；R^{7x*}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR^{7y*}およびR^{7z*}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7y*}およびR^{7z*}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する】

の化合物である項目1に記載の方法。

(項目373)

前記テトラサイクリン化合物が式(XVI)：

【化 2 1 1】



[式中、

v および v^* は、各自、独立して、1 ~ 10 の整数であり；

T は O R⁷ b * * 、または N R⁷ c * * R⁷ d * * であり；

R^7 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

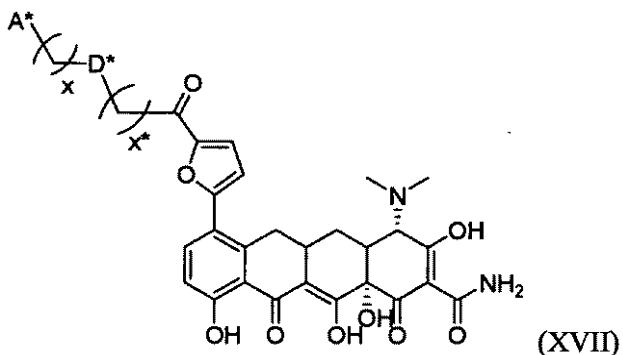
$R^{7c} \cdot \cdot \cdot$ および $R^{7d} \cdot \cdot \cdot$ は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは $R^{7c} \cdot \cdot \cdot$ および $R^{7d} \cdot \cdot \cdot$ は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する】

の化合物である項目 1 に記載の方法。

(項目 3 7 4)

前記テトラサイクリン化合物が式(XVII)：

【化 2 1 2】



[式中、

x および x^* は各々、独立して、1 ~ 10 の整数であり；

A^* は $O R^{7e} *^*$ 、または $N R^{7f} *^* R^{7g} *^*$ であり；

D^* は NH 、 NCH_3 、 O 、 CH_2 であり；

R^7 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

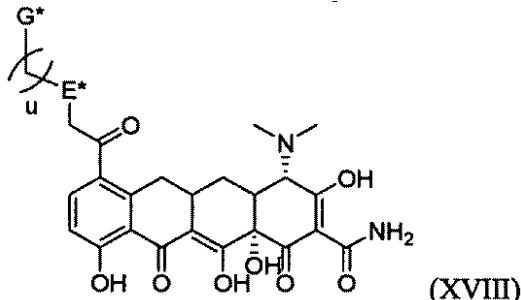
R⁷f***およびR⁷g***は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり、R⁷f***およびR⁷g***は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目1に記載の方法。

(項目375)

前記テトラサイクリンが式(XVIII)：

【化213】



[式中、

uは1~10の整数であり；

G*はOR_{7h}**またはNR_{7i}**R_{7j}**であり；

E*はNH、NCH₃、O、またはCH₂であり；

R_{7h}**は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

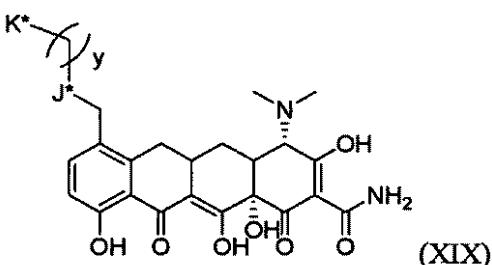
R_{7i}**およびR_{7j}**は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR_{7i}**およびR_{7j}**は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目1に記載の方法。

(項目376)

前記テトラサイクリン化合物が式(XIX)：

【化214】



[式中、

yは1~10の整数であり；

K*はOR_{7k}**またはNR_{7l}**R_{7m}**であり；

J*はNH、NCH₃、O、またはCH₂であり；

R_{7k}**は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

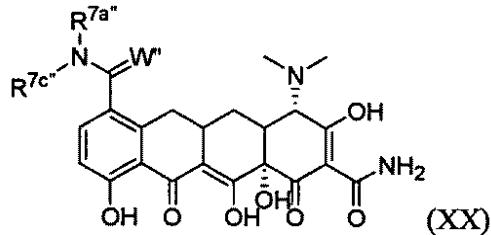
R_{7l}**およびR_{7m}**は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR_{7l}**およびR_{7m}**は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である項目 1 に記載の方法。

(項目 377)

前記化合物が式(XX)：

【化215】



[式中、W'、はCR^{7d}、R^{7e}、S、NR^{7b}またはOであり；およびR^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}およびR^{7e}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7a}およびR^{7c}は一緒に連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

およびその医薬上許容される塩である項目 1 に記載の方法。

(項目 378)

前記対象がヒトである項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 379)

第二の薬剤と組み合せて前記テトラサイクリン化合物を投与することをさらに含む項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 380)

医薬上許容される担体と組み合せて前記テトラサイクリン化合物を投与することをさらに含む項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 381)

前記テトラサイクリン化合物がエクソン 7 の含有を増加させる項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 382)

前記テトラサイクリン化合物がイントロン 6 のスプライシングを増加させる項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 383)

前記テトラサイクリン化合物が細胞 SMN 蛋白質レベルを増加させる項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 384)

前記テトラサイクリン化合物が前記対象における細胞中の gem を増加させる項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 385)

前記テトラサイクリン化合物が、該対象の肝臓および / または腎臓における FL SMN 2 mRNA 発現を増加させる項目 1 ~ 377 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 386)

SMN 2 mRNA スプライシングが変調されるように、全長 SMN 2 をテトラサイクリン化合物と接触させることを含む、SMN 2 mRNA スプライシングを変調するための方法。

(項目 387)

前記メッセージスプライシングが増加する項目 386 に記載の方法。

(項目 388)

前記メッセージスプライシングが約 50 倍増加される項目 387 に記載の方法。

(項目389)

前記メッセージスプライシングが約10倍増加される項目388に記載の方法。

(項目390)

前記メッセージスプライシングが約2.6倍増加される項目389に記載の方法。

(項目391)

S MN p レベルが変調されるようにテトラサイクリン化合物を投与することを含む、対象においてS MN p レベルを変調するための方法。

(項目392)

前記S MN p レベルが増加される項目391に記載の方法。

(項目393)

前記S MN p レベルが約50倍増加される項目392に記載の方法。

(項目394)

前記S MN p レベルが約15倍増加される項目393に記載の方法。

(項目395)

前記S MN p レベルが約10倍増加される項目393に記載の方法。

(項目396)

前記S MN p レベルが約8.3倍増加される項目393に記載の方法。

(項目397)

前記S MN p の変調がS MN p の発現の増加である項目393に記載の方法。

(項目398)

前記S MN p の発現が、10 μMの前記テトラサイクリン化合物の濃度で、約40%増加される項目393に記載の方法。

(項目399)

前記S MN p の発現が、2.5 μMの前記テトラサイクリン化合物の濃度で、約2.8倍増加される項目393に記載の方法。

(項目400)

前記S MN 2 mRNAの発現が腎臓組織において約23%増加される項目386に記載の方法。

(項目401)

前記S MN 2 mRNAの発現が肝臓組織において約74%増加される項目386に記載の方法。

(項目402)

有効量のテトラサイクリン化合物、および脊髄筋委縮症の治療のために前記テトラサイクリン化合物を用いるための指示書を含むパッケージされたテトラサイクリン化合物。

【手続補正2】

【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】

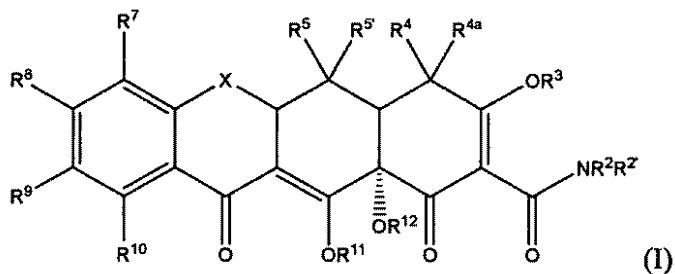
【請求項1】

脊髄筋委縮症を治療するための医薬の製造における、テトラサイクリン化合物の使用。

【請求項2】

前記化合物が式(I)：

【化147】



[式中、Xは $\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{R}^1\text{--}\text{Y},\text{Y})$ 、 $\text{CR}^6\text{--}\text{R}^6$ 、 $\text{C}=\text{CR}^6\text{--}\text{R}^6$ 、 S 、 NR^6 、または O であり；

R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、および $\text{R}^{4''}$ は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R^3 、 R^{4a} 、 R^{11} および R^{12} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R^4 は $\text{NR}^{4'}\text{--}\text{R}^{4''}$ 、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R^5 および $\text{R}^{5'}$ は、各々、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環もしくはプロドラッグ部位であり；

R^6 および $\text{R}^{6'}$ は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

R^7 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、複素環または $-(\text{CH}_2)_0\text{--}_3(\text{NR}^{7c})_0\text{--}_1\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7a}$ であり；

R^8 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、複素環または $-(\text{CH}_2)_0\text{--}_3(\text{NR}^{8c})_0\text{--}_1\text{C}(=\text{E}')\text{ER}^{8a}$ であり；

R^9 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、複素環または $-(\text{CH}_2)_0\text{--}_3(\text{NR}^{9c})_0\text{--}_1\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$ であり；

R^{10} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、および R^{9f} は、各々、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

R^{13} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキ

シ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環であり；

EはC R^{8 d} R^{8 e}、S、N R^{8 b}またはOであり；

E'はO、N R^{8 f}、またはSであり；

WはC R^{7 d} R^{7 e}、S、N R^{7 b}またはOであり

W'はO、N R^{7 f}、またはSであり；

ZはC R^{9 d} R^{9 e}、S、N R^{9 b}またはOであり；

Z'はO、S、またはN R^{9 f}であり；

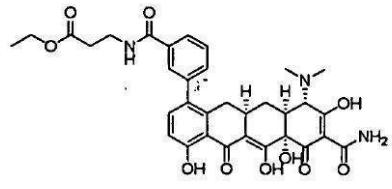
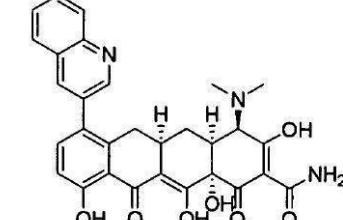
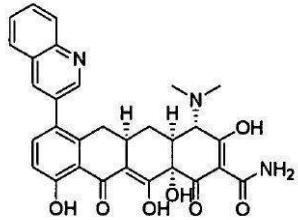
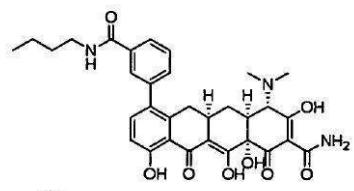
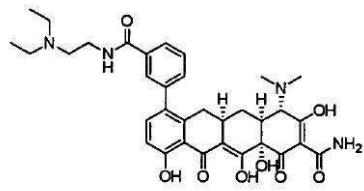
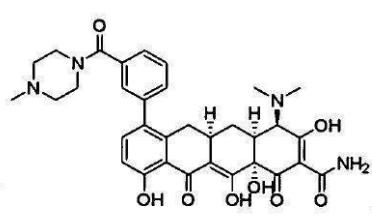
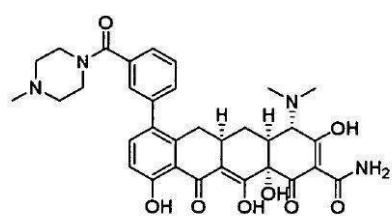
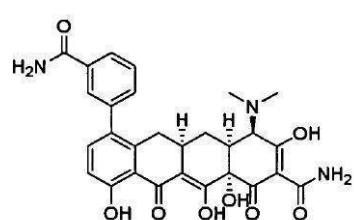
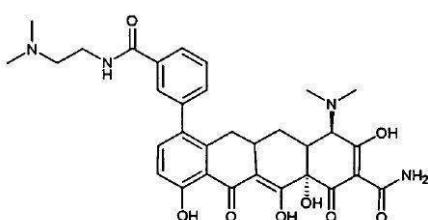
Y'およびYは、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、または複素環である】

の化合物、またはその医薬上許容される塩、エステルおよびエナンチオマーである請求項1に記載の使用。

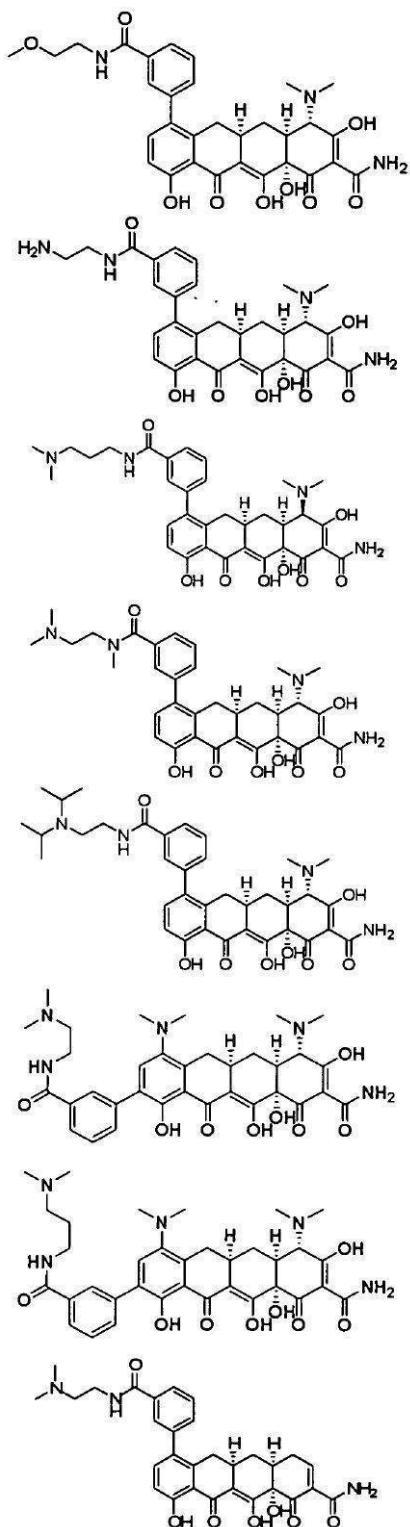
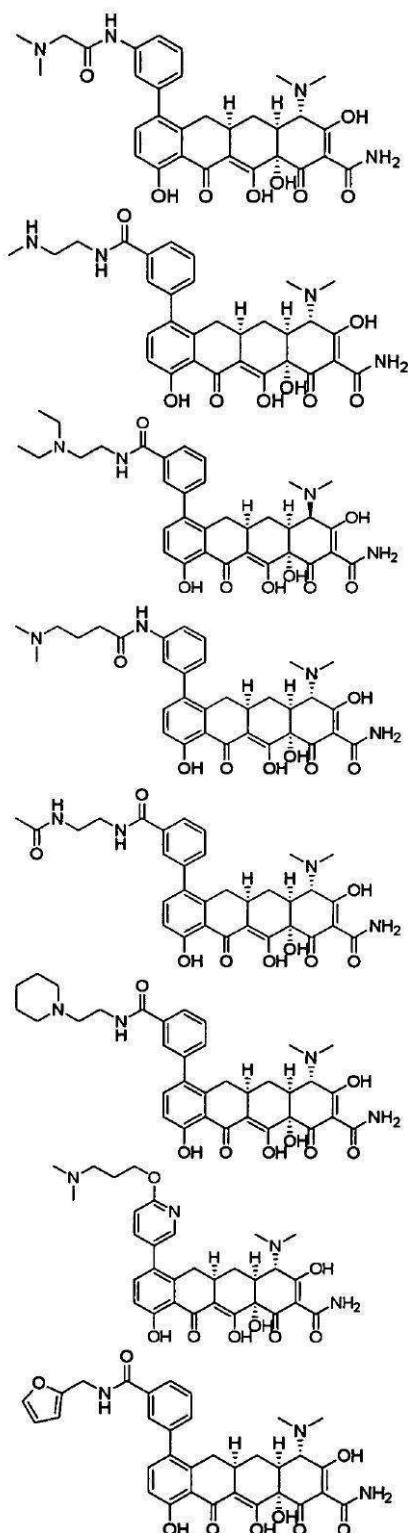
【請求項3】

前記テトラサイクリン化合物が：

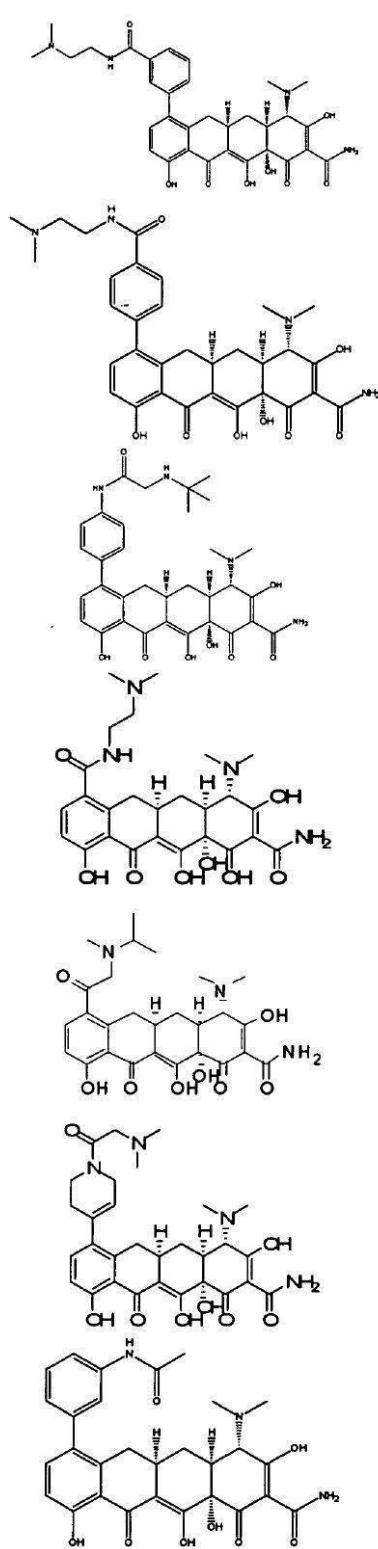
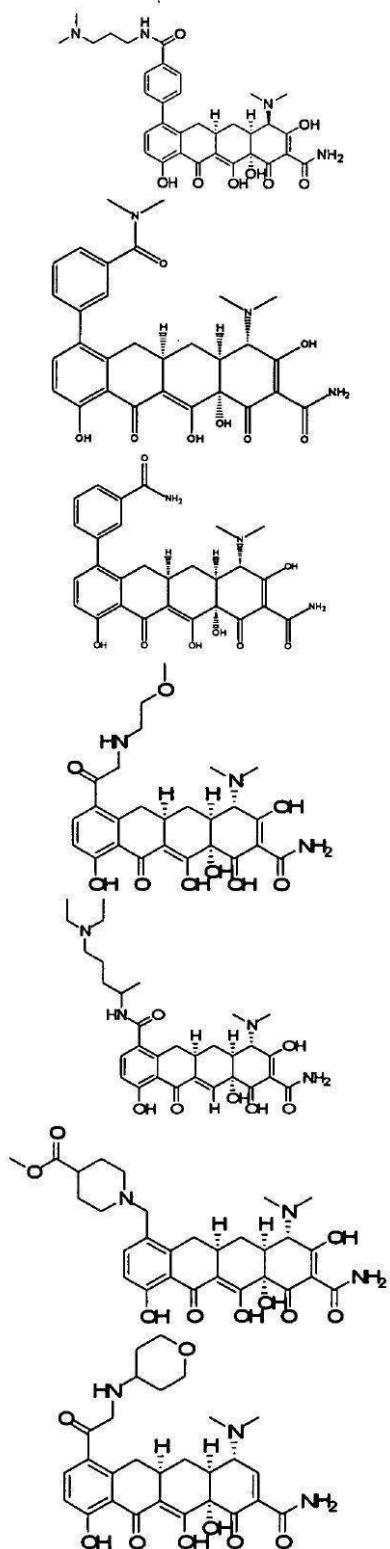
【化199】



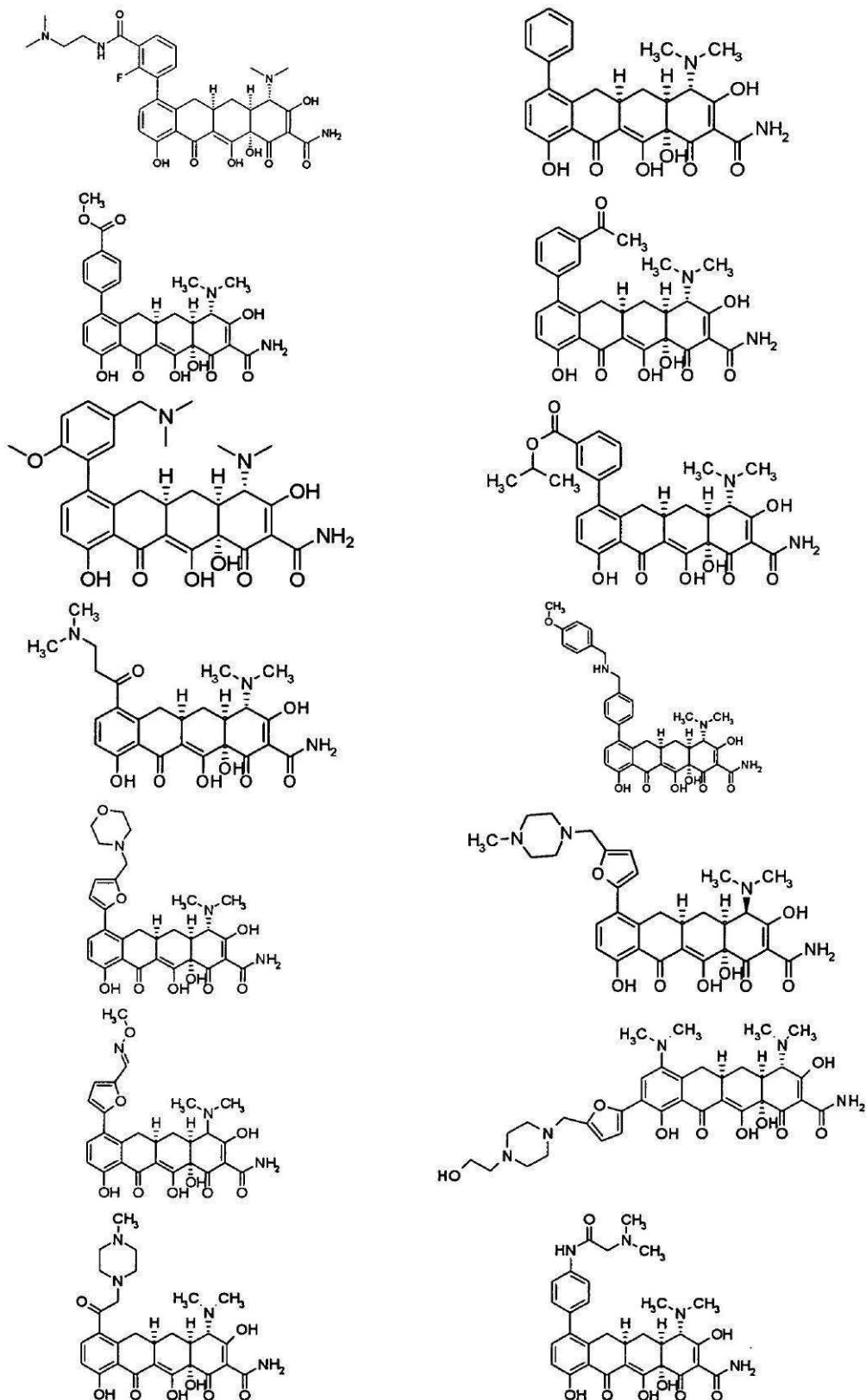
【化 2 0 0】



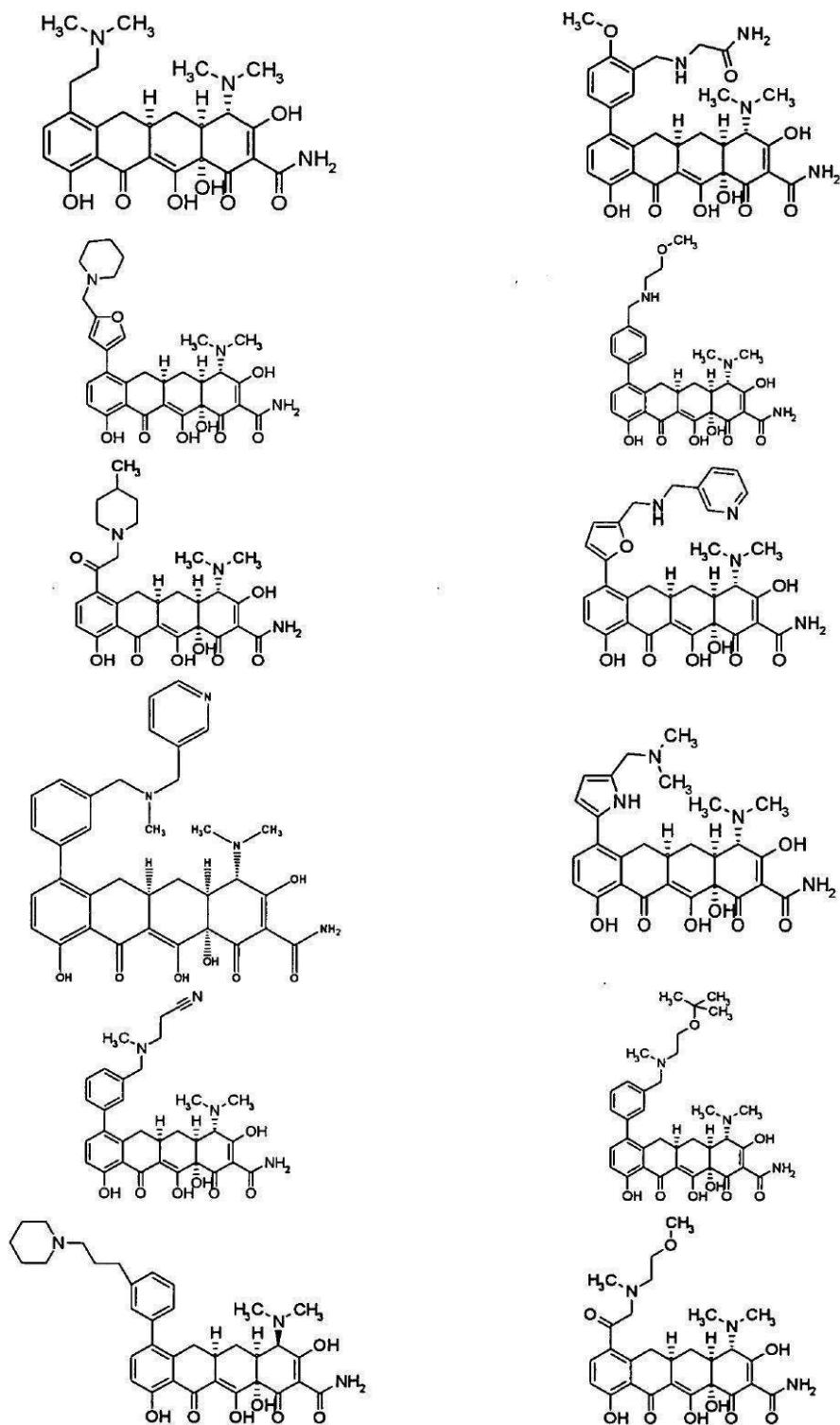
【化 2 0 1】



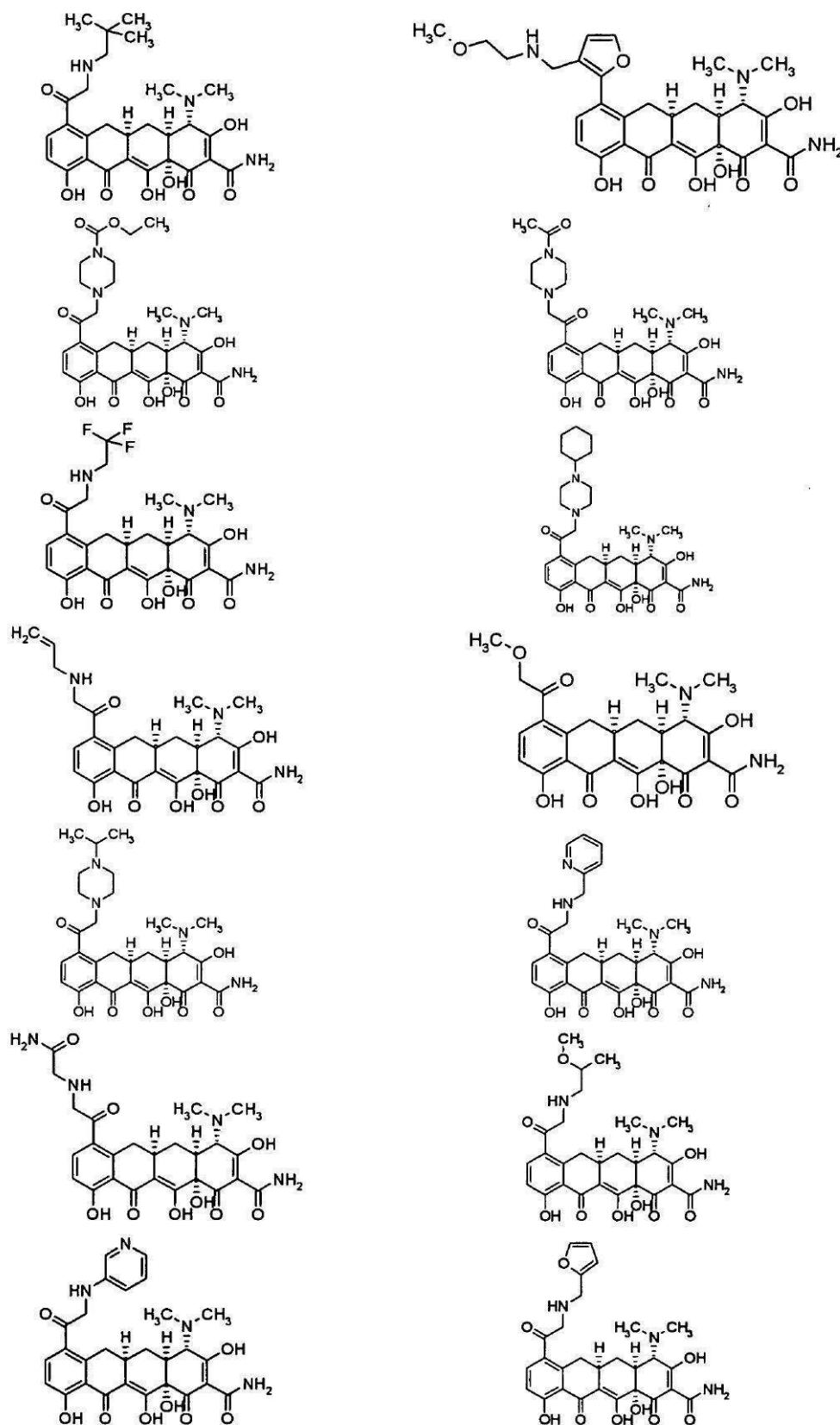
【化 2 0 2】



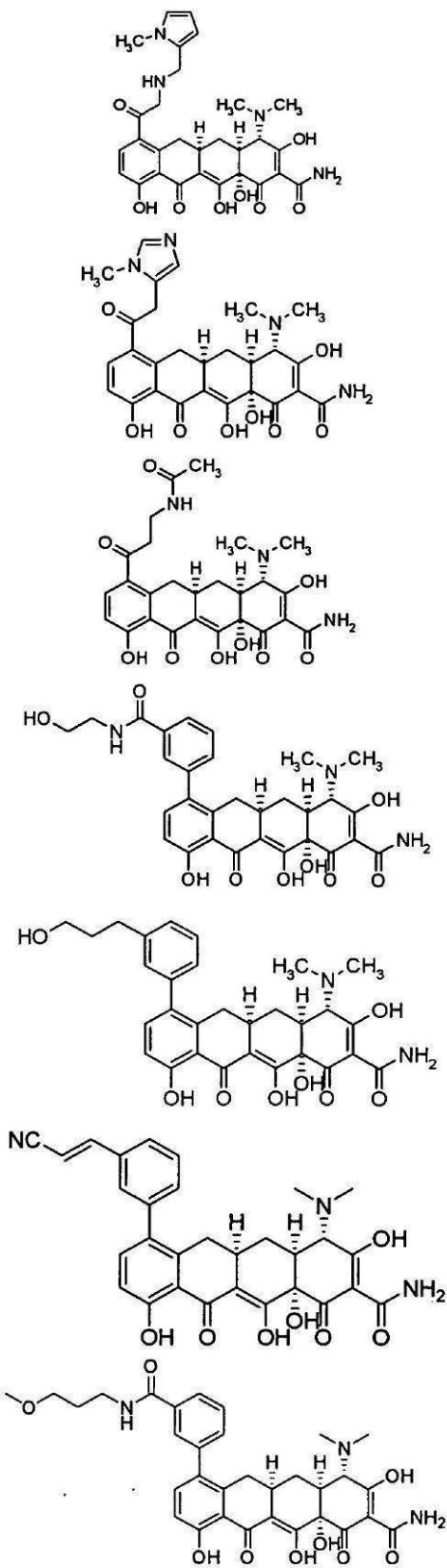
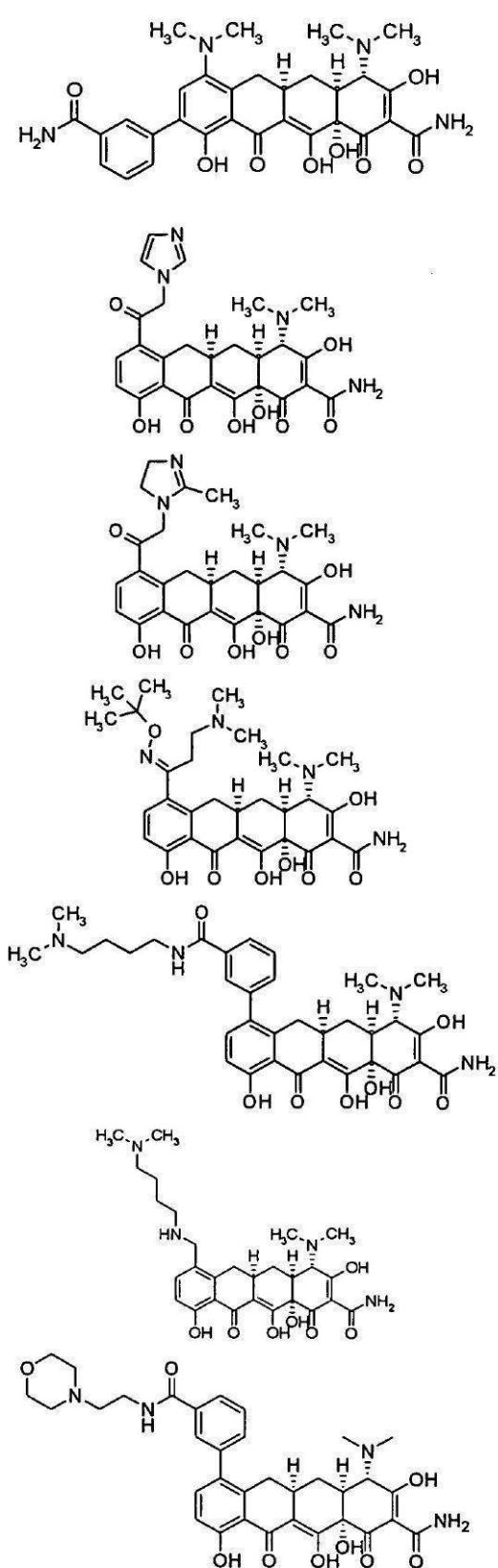
【化 2 0 3】



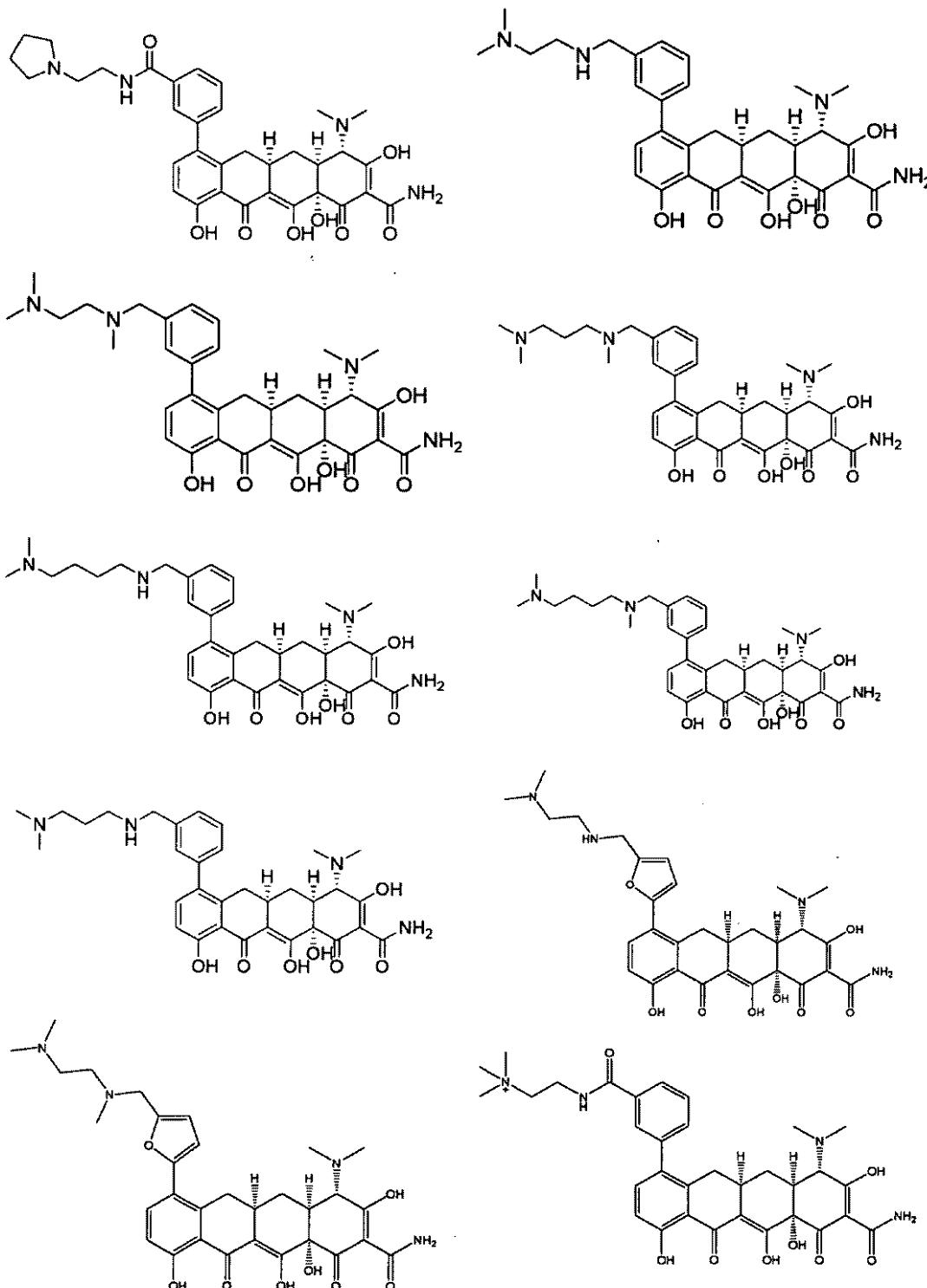
【化 2 0 4】



【化 2 0 5】



【化 2 0 6】

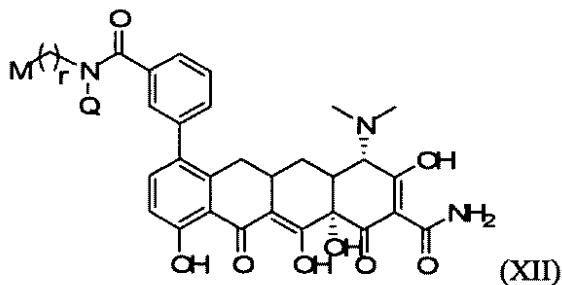


およびその医薬上許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記テトラサイクリン化合物が式（XII）：

【化207】



[式中、

rは1～10の整数であり；

MはOR⁷°*またはNR⁷p*R⁷q*であり；

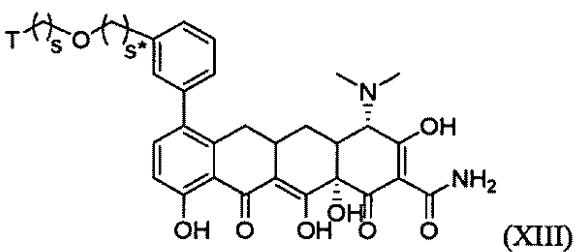
Qは水素またはアルキルであり；

R⁷°*は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR⁷p*およびR⁷q*は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはR⁷p*およびR⁷q*は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項5】

前記テトラサイクリン化合物が式(XIII)：

【化208】



[式中、

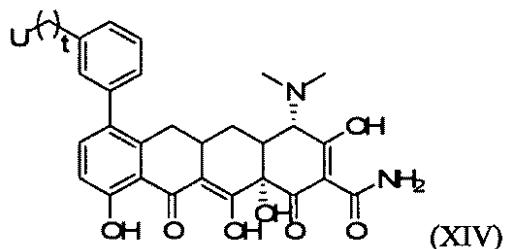
sおよびs*は、各々、独立して、1～10の整数であり；

TはOR⁷r*、またはNR⁷s*R⁷t*であり；R⁷r*は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR⁷s*およびR⁷t*は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか；あるいはR⁷s*およびR⁷t*は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項6】

前記テトラサイクリン化合物が式(XIV)：

【化209】



[式中、

t は 1 ~ 10 の整数であり；

U は OR^{7u*} 、または $NR^{7v*}R^{7w*}$ であり；

R^{7u*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

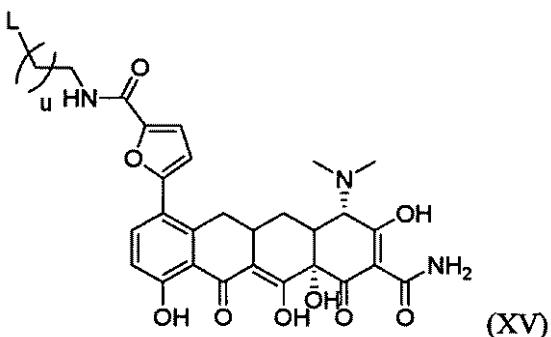
R^{7v*} および R^{7w*} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7v*} および R^{7w*} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項7】

前記テトラサイクリン化合物が式(XV)：

【化210】



[式中、

u は 1 ~ 10 の整数であり；

L は OR^{7x*} または $NR^{7y*}R^{7z*}$ であり；

R^{7x*} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

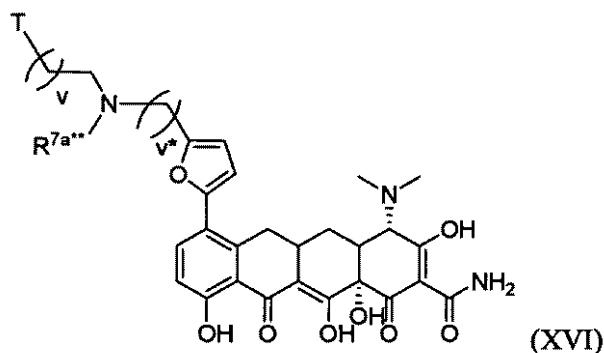
R^{7y*} および R^{7z*} は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいは R^{7y*} および R^{7z*} は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項8】

前記テトラサイクリン化合物が式(XVI)：

【化211】



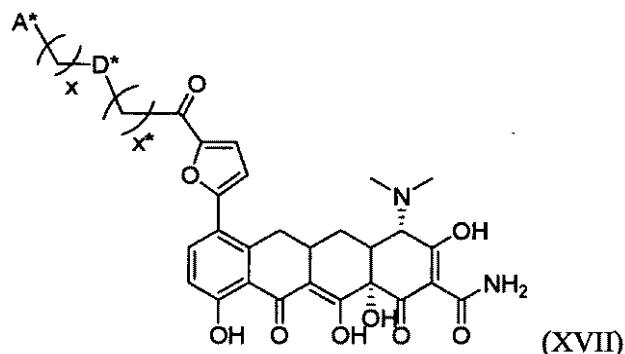
[式中、

vおよびv^{*}は、各々、独立して、1~10の整数であり；TはOR^{7b***}、またはNR^{7c***}R^{7d***}であり；R^{7b***}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR^{7c***}およびR^{7d***}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7c***}およびR^{7d***}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項9】

前記テトラサイクリン化合物が式(XVII)：

【化212】



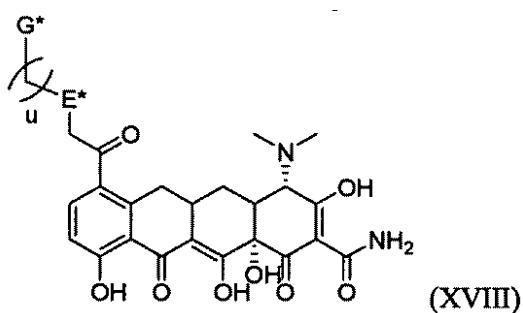
[式中、

xおよびx^{*}は各々、独立して、1~10の整数であり；A^{*}はOR^{7e***}、またはNR^{7f***}R^{7g***}であり；D^{*}はNH、NCH₃、O、CH₂であり；R^{7e***}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；およびR^{7f***}およびR^{7g***}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり、R^{7f***}およびR^{7g***}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項10】

前記テトラサイクリンが式(XVII)：

【化213】



[式中、

u は1～10の整数であり；

G^* はOR^{7h**}、またはNR^{i***}R^{7j**}であり；

E^* はNH、NCH₃、O、またはCH₂であり；

R^{7h**}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

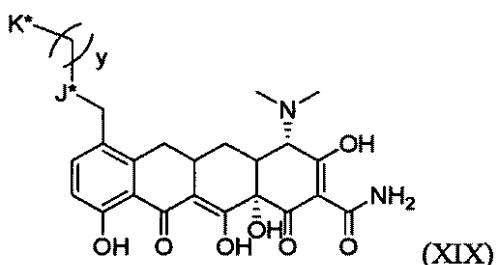
R^{7i***}およびR^{7j**}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7i***}およびR^{7j**}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項11】

前記テトラサイクリン化合物が式(XIX)：

【化214】



[式中、

y は1～10の整数であり；

K^* はOR^{7k**}、またはNR^{7l***}R^{7m**}であり；

J^* はNH、NCH₃、O、またはCH₂であり；

R^{7k**}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であり；および

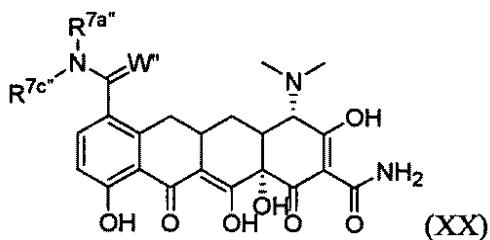
R^{7l***}およびR^{7m**}は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7l***}およびR^{7m**}は連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する]

の化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項12】

前記化合物が式(XX)：

【化215】



[式中、W'はC R^{7d}" R^{7e}"、S、N R^{7b}"またはOであり；およびR^{7a}"、R^{7b}"、R^{7c}"、R^{7d}"およびR^{7e}"は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ヒドロキシリ、アルコキシ、ハロゲン、チオエーテル、スルフィニル、スルホニル、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリールまたは複素環であるか、あるいはR^{7a}"およびR^{7c}"は一緒に連結して、5員または6員のアリール、複素環または脂肪族環を形成する] およびその医薬上許容される塩である請求項1に記載の使用。

【請求項13】

前記医薬は、第二の薬剤と組み合せて投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項14】

前記医薬は、医薬上許容される担体と組み合せて投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項15】

前記テトラサイクリン化合物が、S M N 2 m R N Aのエクソン7の含有を増加させる請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項16】

前記テトラサイクリン化合物が、S M N 2 m R N Aのイントロン6のスプライシングを増加させる請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項17】

前記テトラサイクリン化合物が細胞S M N蛋白質レベルを増加させる請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項18】

前記テトラサイクリン化合物が、組織におけるF L S M N 2 m R N A発現を増加させる請求項1～12のいずれか1項に記載の使用。

【請求項19】

S M N 2 m R N Aスプライシングが変調されるように、全長S M N 2をテトラサイクリン化合物と接触させることを含む、S M N 2 m R N Aスプライシングを変調するための方法。

【請求項20】

前記スプライシングが約4倍以上増加される請求項19に記載の方法。

【請求項21】

対象においてS M N pレベルを変調するための組成物であって、該組成物はテトラサイクリン化合物を含み、そしてS M N pレベルが変調されるように投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項22】

前記S M N pレベルが約2倍以上増加される請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記S M N pの変調がS M N pの発現の増加である請求項21に記載の組成物。

【請求項24】

前記S M N pの発現が、10 μMの前記テトラサイクリン化合物の濃度で、約40%増加される請求項21に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記 S M N p の発現が、 $2.5 \mu M$ の前記テトラサイクリン化合物の濃度で、約 2.8 倍增加される請求項2 1に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記 S M N 2 m R N A の発現が腎臓組織において約 23% 増加される請求項1 9に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 S M N 2 m R N A の発現が肝臓組織において約 74% 増加される請求項1 9に記載の方法。

【請求項 2 8】

有効量のテトラサイクリン化合物、および脊髄筋委縮症の治療のために前記テトラサイクリン化合物を用いるための指示書を含むパッケージされたテトラサイクリン化合物。