

【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18年12月7日(2006.12.7)

【公表番号】特表2006-515310(P2006-515310A)

【公表日】平成18年5月25日(2006.5.25)

【年通号数】公開・登録公報2006-020

【出願番号】特願2004-565816(P2004-565816)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/46	(2006.01)
C 0 7 D 209/48	(2006.01)
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 6 1 P 15/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/00	(2006.01)
A 6 1 P 19/00	(2006.01)
A 6 1 P 37/02	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 1/04	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 31/18	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 209/46	
C 0 7 D 209/48	C S P Z
A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/18	

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月19日(2006.10.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

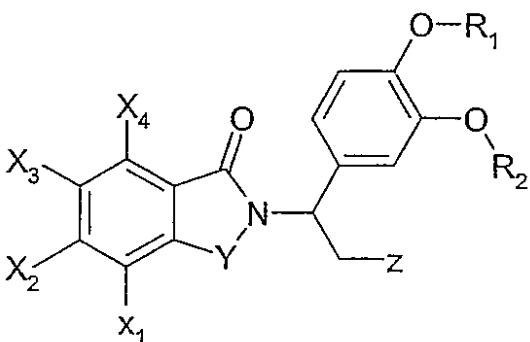
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1：

【化1】



[式中、

Yは、-C(0)-、-CH₂-、-CH₂C(0)-、-C(0)CH₂-、またはSO₂である；Zは、-H、-C(0)R³、-(C_{0.1}-アルキル)-SO₂-(C_{1.4}-アルキル)、-C_{1.8}-アルキル、-CH₂OH、-CH₂(O)(C_{1.8}-アルキル)または-CNである；R₁およびR₂はそれぞれ独立して、-CHF₂、-C_{1.8}-アルキル、-C_{3.18}-シクロアルキル、または-(C_{1.10}-アルキル)(C_{3.18}-シクロアルキル)であって、R₁およびR₂のうち少なくとも1つはCHF₂である；R³は、-NR⁴R⁵、アルキル、-OH、-O-アルキル、フェニル、ベンジル、置換フェニル、または置換ベンジルである；R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、-H、-C_{1.8}-アルキル、-OH、-OC(0)R⁶である；R⁶は、-C_{1.8}-アルキル、-アミノ(C_{1.8}-アルキル)、フェニル、ベンジル、またはアリールである；X₁、X₂、X₃およびX₄はそれぞれ独立して、-H、ハロゲン、ニトロ、-NH₂、-CF₃、-C_{1.6}-アルキル、-(C_{0.4}-アルキル)-(C_{3.6}-シクロアルキル)、(C_{0.4}-アルキル)-NR⁷R⁸、(C_{0.4}-アルキル)-N(H)C(0)-(R⁸)、(C_{0.4}-アルキル)-N(H)C(0)N(R⁷R⁸)、(C_{0.4}-アルキル)-N(H)C(0)O(R⁷R⁸)、(C_{0.4}-アルキル)-OR⁸、(C_{0.4}-アルキル)-イミダゾリル、(C_{0.4}-アルキル)-ピロリル、(C_{0.4}-アルキル)-オキサジアゾリル、または(C_{0.4}-アルキル)-トリアゾリルである、または、X₁およびX₂、またはX₂およびX₃、またはX₃およびX₄がこれらと結合する原子と共に、3、4、5、6または7原子のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する；ならびにR⁷およびR⁸はそれぞれ独立して、H、C_{1.9}-アルキル、C_{3.6}-シクロアルキル、(C_{1.6}-アルキル)-(C_{3.6}-シクロアルキル)、(C_{1.6}-アルキル)-N(R⁷R⁸)、(C_{1.6}-アルキル)-OR⁸、フェニル、ベンジル、またはアリールである]

を有する化合物、またはこれらの製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

X₁、X₂、X₃、およびX₄のうちの1つが(C_{0.4}-アルキル)-NR⁷R⁸である、請求項1記載の

化合物。

【請求項 3】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-NHC(0)(R^8)である、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-NHC(0)(R^8)であって、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つがハロゲンである、請求項1記載の化合物。

【請求項 5】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-NHC(0) NR^7R^8 である、請求項1記載の化合物。

【請求項 6】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-NHC(0)O(R^7R^8)である、請求項1記載の化合物。

【請求項 7】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-OR 8 である、請求項1記載の化合物。

【請求項 8】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-イミダゾリル、($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-ピロリル、($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-オキサジアゾリル、または($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-トリアゾリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項 9】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つが($C_{0\sim 4}$ -アルキル)-シクロプロピルである、請求項1記載の化合物。

【請求項 10】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの1つがNH₂である、請求項1記載の化合物。

【請求項 11】

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちの3つがHである、請求項1記載の化合物。

【請求項 12】

X_1 および X_2 がH、または X_3 および X_4 がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項 13】

実質的にそのR異性体を含まない、鏡像異性的に純粋な式Iの化合物のS異性体、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドッグ。

【請求項 14】

実質的にそのS異性体を含まない、鏡像異性的に純粋な式Iの化合物のR異性体、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドッグ。

【請求項 15】

下記の群から選択される化合物：

3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-プロピオン酸；

3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロピオンアミド；

3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-プロピオンアミド；

3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオン酸；

3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド；

3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-(7-ニトロ-1-オキソ-1-

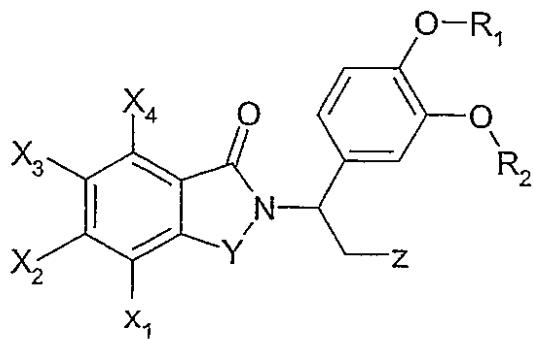
,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル；
3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-(7-ニトロ-1-オキソ-1
,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオン酸；
3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-(7-ニトロ-1-オキソ-1
,3-ジヒドロイソインドール-2-イル))-N,N-ジメチルプロピオンアミド；
3-(7-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(3-シクロプロピルメト
キシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロピオンアミド；
3-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-3-(7-ニトロ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイ
ソインドール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル；
3-(7-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロメトキシ-
3-エトキシフェニル)-プロピオン酸メチルエステル；
3-[7-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル]
]-3-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオン酸メチルエステル；
3-(7-アセチルアミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロ
メトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオン酸メチルエステル；
3-(7-アセチルアミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロ
メトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオン酸；
3-[7-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル]
]-3-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオン酸；
シクロプロパンカルボン酸{2-[2-カルバモイル-1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェ
ニル)-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；
シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-2-ジメチ
ルカルバモイルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；
シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロ
キシカルバモイルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；
3-(7-アセチルアミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロ
メトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオンアミド；
3-(7-アセチルアミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロ
メトキシ-3-エトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロピオンアミド；
3-(7-アセチルアミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロ
メトキシ-3-エトキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド；
3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフル
オロメトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオン酸；
3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフル
オロメトキシ-3-エトキシフェニル)-プロピオンアミド；
3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフル
オロメトキシ-3-エトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロピオンアミド；
3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(4-ジフル
オロメトキシ-3-エトキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド；
シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-2-メタン
スルホニルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；
N-{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-2-メタンスルホニルエチル]-1,3-
ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アセトアミド；
シクロプロパンカルボン酸{2-[2-カルバモイル-1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェ
ニル)-エチル]-7-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド
；
N-{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-3-モルホリン-4-イル-3-オキソブ
ロピル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アセトアミド；
N-{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-3-モルホリン-4-イル-3-オキソブ
ロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アセトアミド；

3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-(3,4-ビスジフルオロメトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロピオンアミド；
 3-(3,4-ビスジフルオロメトキシフェニル)-3-[4-クロロ-7-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル]-プロピオン酸メチルエステル；
 シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3,4-ビスジフルオロメトキシフェニル)-2-ジメチルカルバモイルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；
 シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3,4-ビスジフルオロメトキシフェニル)-2-カルバモイルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；
 シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3,4-ビスジフルオロメトキシフェニル)-2-ヒドロキシカルバモイルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド；および
 3-(3,4-ビスジフルオロメトキシフェニル)-3-[7-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル]-プロピオン酸。

【請求項 1 6】

製薬上許容される担体、添加剤、または希釈剤、および式I：

【化 2】



I

[式中、

Yは、-C(0)-、-CH₂-、-CH₂C(0)-、-C(0)CH₂-、またはSO₂である；

Zは、-H、-C(0)R³、-(C_{0.1}-アルキル)-SO₂-(C_{1.4}-アルキル)、-C_{1.8}-アルキル、-CH₂OH、-CH₂(O)(C_{1.8}-アルキル)または-CNである；

R₁およびR₂はそれぞれ独立して、-CHF₂、-C_{1.8}-アルキル、-C_{3.18}-シクロアルキル、または-(C_{1.10}-アルキル)(C_{3.18}-シクロアルキル)であって、R₁およびR₂のうち少なくとも1つはCHF₂である；

R³は、-NR⁴R⁵、アルキル、-OH、-O-アルキル、フェニル、ベンジル、置換フェニル、または置換ベンジルである；

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、-H、-C_{1.8}-アルキル、-OH、-OC(0)R⁶である；

R⁶は、-C_{1.8}-アルキル、-アミノ(C_{1.8}-アルキル)、フェニル、ベンジル、またはアリールである；

X₁、X₂、X₃およびX₄はそれぞれ独立して、-H、ハロゲン、ニトロ、-NH₂、-CF₃、-C_{1.6}-アルキル、-(C_{0.4}-アルキル)-(C_{3.6}-シクロアルキル)、(C_{0.4}-アルキル)-NR⁷R⁸、(C_{0.4}-アルキル)-N(H)C(0)-(R⁸)、(C_{0.4}-アルキル)-N(H)C(0)N(R⁷R⁸)、(C_{0.4}-アルキル)-N(H)C(0)O(R⁷R⁸)、(C_{0.4}-アルキル)-OR⁸、(C_{0.4}-アルキル)-イミダゾリル、(C_{0.4}-アルキル)-ピロリル、(C_{0.4}-アルキル)-オキサジアゾリル、または(C_{0.4}-アルキル)-トリアゾリルトリアゾリルである、または、X₁およびX₂、またはX₂およびX₃、またはX₃およびX₄がこれらと結合する原子と共に、3、4、5、6または7原子のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する；ならびに

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、H、 C_{1-9} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $(C_{1-6}$ -アルキル)- $(C_{3-6}$ -シクロアルキル)、 $(C_{1-6}$ -アルキル)-N(R^7R^8)、 $(C_{1-6}$ -アルキル)-OR⁸、フェニル、ベンジル、またはアリールである】

を有する化合物、またはこれらの製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【請求項 17】

さらに別の治療薬を含む、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項 18】

別の治療薬が抗癌剤、抗炎症剤である、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 19】

抗癌剤が、パクリタキセル、シスプラチン、タモキシフエン、ドセタキセル、ピルビシン、ドキソルビシン、イリノテカン、ロイブロリド、ビカルタミド、ゴセルリン植込錠、ゲムシタビン、サルグラモスチムまたはステロイドである、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項 20】

哺乳動物におけるPDE4を阻害する医薬の製造のための請求項1の化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 21】

哺乳動物におけるTNF- 生産をモジュレートする医薬の製造のための請求項1の化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 22】

哺乳動物におけるMMPを阻害する医薬の製造のための請求項1の化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 23】

MDS治療または予防用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 24】

骨髄増殖性疾患(MPD)治療または予防用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 25】

複合性局所疼痛症候群治療、予防または管理用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 26】

治療上または予防上有効な量の請求項1の化合物を、患者における複合性局所疼痛症候群の症状を軽減または回避するための手術または物理療法の前、間または後に投与する、請求項25記載の使用。

【請求項 27】

哺乳動物における望ましくない脈管形成を治療する医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 28】

哺乳動物における癌治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 29】

癌が固形腫瘍または血液運搬腫瘍である、請求項28記載の使用。

【請求項 30】

癌が、皮膚；リンパ節；乳；頸；子宮；胃腸管；肺；卵巣；前立腺；結腸；直腸；口；脳；頭および首；咽喉；精巣；腎臓；脾臓；骨；脾臓；肝臓；膀胱；喉頭；または鼻管の癌である、請求項29記載の使用。

【請求項31】

哺乳動物における、炎症性疾患、自己免疫疾患、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、アフタ性潰瘍、悪液質、対宿主性移植片病、喘息、成人呼吸窮迫症候群、および後天性免疫不全症候群からなる群より選択される疾病的治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項32】

哺乳動物における肺の炎症の治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグを投与することを含む前記方法の使用。

【請求項33】

哺乳動物におけるうつ病治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項34】

哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項35】

哺乳動物における炎症性腸疾患治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項36】

哺乳動物におけるアトピー性皮膚炎治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項37】

哺乳動物における乾癬を治療する医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項38】

哺乳動物におけるクローン病治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項39】

哺乳動物における慢性関節リウマチ治療用医薬製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項40】

哺乳動物における喘息治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項41】

哺乳動物における多発性硬化治療用医薬の製造のための請求項1の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項42】

哺乳動物における心臓病治療用医薬の製造のための化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグの使用。

【請求項 4 3】

請求項 1 の化合物の有効量が 1 日あたり約 0.1mg ~ 約 300mg である請求項 20 ~ 42 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 4 4】

有効量が 1 日あたり約 1mg ~ 約 250mg である、請求項 43 記載の使用。

【請求項 4 5】

請求項 1 の化合物が経口投与される請求項 20 ~ 42 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 4 6】

請求項 1 の化合物が粘膜投与される、請求項 20 ~ 42 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 4 7】

哺乳動物または哺乳動物細胞がヒトである、請求項 20 ~ 42 のいずれか 1 項記載の使用。