

【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】令和 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【公表番号】特表 2019-515000 (P2019-515000A)

【公表日】令和 1 年 6 月 6 日 (2019.6.6)

【年通号数】公開・登録公報 2019-021

【出願番号】特願 2018-559272 (P2018-559272)

【国際特許分類】

C 07D 401/14 (2006.01)

A 61P 31/18 (2006.01)

A 61K 31/4725 (2006.01)

A 61K 31/506 (2006.01)

A 61K 31/501 (2006.01)

A 61K 31/498 (2006.01)

A 61K 31/517 (2006.01)

A 61K 31/519 (2006.01)

C 07D 417/14 (2006.01)

A 61K 31/53 (2006.01)

A 61K 31/5365 (2006.01)

C 07D 471/04 (2006.01)

A 61K 31/497 (2006.01)

C 07D 513/04 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

A 61K 31/5377 (2006.01)

【F I】

C 07D 401/14 C S P

A 61P 31/18

A 61K 31/4725

A 61K 31/506

A 61K 31/501

A 61K 31/498

A 61K 31/517

A 61K 31/519

C 07D 417/14

A 61K 31/53

A 61K 31/5365

C 07D 471/04 1 1 3

C 07D 471/04 1 1 4 A

C 07D 471/04 1 1 7 N

A 61K 31/497

C 07D 513/04 3 4 3

A 61K 45/00

A 61K 31/5377

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 11 日 (2020.3.11)

【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

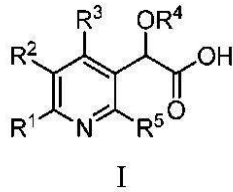
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



[式中:]

$R^1$  が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

$R^2$  が、1個の $R^6$ 置換基で置換され且つ0~3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

$R^3$  が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

$R^4$  が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

$R^5$  が、アルキルであり、

$R^6$  が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、テトラヒドロキナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、( $R^7R^8N$ )CO、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル、及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されており、

$R^7$  が、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

$R^8$  が、水素若しくはアルキルから選択されるか、

又は一緒になった $R^7R^8N$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

$R^2$  が、1個の $R^6$ 置換基で置換されているテトラヒドロイソキノリニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^3$  が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^3$  が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^6$  が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、

ル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$R^6$ が、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

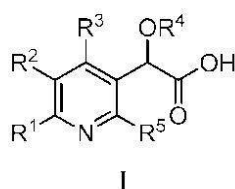
【請求項7】

$R^6$ が、テトラヒドロキナゾリニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、又はテトラヒドロキナゾリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル、及びアルキルイミダゾリルから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

式I

【化2】



【式中：

$R^1$ が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

$R^2$ が、1個の $R^6$ 置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

$R^3$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、

$R^4$ が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

$R^5$ が、アルキルであり、

$R^6$ が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル又はテトラヒドロキナゾリニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0～3個の置換基で置換されており、

$R^7$ が、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

$R^8$ が、水素若しくはアルキルから選択されるか、

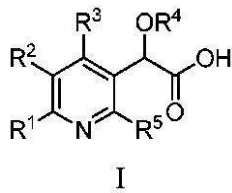
又は一緒になった $R^7R^8N$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

式 I

## 【化 3】



〔式中：〕

R<sup>1</sup>が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R<sup>2</sup>が、1個のR<sup>6</sup>置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R<sup>3</sup>が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、

R<sup>4</sup>が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R<sup>5</sup>が、アルキルであり、

R<sup>6</sup>が、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>Nから選択される0～3個の置換基で置換されており、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、それぞれ独立して水素若しくはアルキルから選択されるか、又は一緒になったR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>Nが、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである〕

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

R<sup>1</sup>が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R<sup>2</sup>が、1個のR<sup>6</sup>置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R<sup>3</sup>が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、

R<sup>4</sup>が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R<sup>5</sup>が、アルキルであり、

R<sup>6</sup>が、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びジアルキルアミノから選択される0～3個の置換基で置換されている、

請求項9に記載の化合物。

## 【請求項 11】

治療量の請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、HIV感染を処置するのに有用な組成物。

## 【請求項 12】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項11に記載の組成物。

## 【請求項 13】

他の薬剤が、ドルテグラビルである、請求項12に記載の組成物。

【請求項 14】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、HIV感染を処置するための医薬組成物。

【請求項 15】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤と併用するための、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

他の薬剤が、ドルテグラビルである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

他の薬剤が、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物に先立って、これと同時に、又はこれに続いて患者に投与される、請求項15に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0129

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0129】

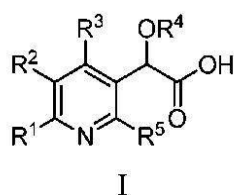
本開示が、上記した事例に限定されるものでなく、その本質的な属性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得ることは当業者に明らかであろう。したがって、それらの例は、全ての点で例示的であって、限定的ではないとみなすことが望ましく、前述の例より、むしろ添付の特許請求の範囲を参照すべきであり、したがって、特許請求の範囲と等価な意味及び範囲に入る全ての変法は、本発明に含まれるものとする。

本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

[実施形態1]

式I:

【化24】



[式中:]

R<sup>1</sup>が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R<sup>2</sup>が、1個のR<sup>6</sup>置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R<sup>3</sup>が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、

R<sup>4</sup>が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R<sup>5</sup>が、アルキルであり、

R<sup>6</sup>が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、テトラヒドロキナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、キ

ナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、( $R^7R^8N$ )CO、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル、及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されており、

$R^7$ が、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

$R^8$ が、水素若しくはアルキルから選択されるか、

又は一緒になった $R^7R^8N$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

#### [ 実施形態 2 ]

$R^2$ が、1個の $R^6$ 置換基で置換されているテトラヒドロイソキノリニルである、実施形態1に記載の化合物。

#### [ 実施形態 3 ]

$R^3$ が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである、実施形態1に記載の化合物。

#### [ 実施形態 4 ]

$R^3$ が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである、実施形態1に記載の化合物。

#### [ 実施形態 5 ]

$R^6$ が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、( $R^7R^8N$ )CO、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている、実施形態1に記載の化合物。

#### [ 実施形態 6 ]

$R^6$ が、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、( $R^7R^8N$ )CO、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている、実施形態1に記載の化合物。

#### [ 実施形態 7 ]

$R^6$ が、テトラヒドロキナゾリニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、又はテトラヒドロキナゾリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、( $R^7R^8N$ )CO、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル、及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている、実施形態1に記載の化合物。

#### [ 実施形態 8 ]

式 I

【化 2 5】



[式中:]

$R^1$  が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

$R^2$  が、1個の $R^6$ 置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

$R^3$  が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、

$R^4$  が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

$R^5$  が、アルキルであり、

$R^6$  が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル又はテトラヒドロキナゾリニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 $R^7R^8N$ 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0～3個の置換基で置換されており、

$R^7$  が、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

$R^8$  が、水素若しくはアルキルから選択されるか、

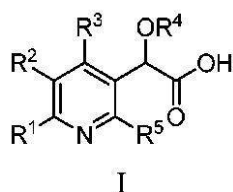
又は一緒になった $R^7R^8N$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

[実施形態 9]

式 I

【化 2 6】



[式中:]

$R^1$  が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

$R^2$  が、1個の $R^6$ 置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

$R^3$  が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、

$R^4$  が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

$R^5$  が、アルキルであり、

$R^6$  が、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及び $R^7R^8N$ から選択される0～3個の置換基で置換されており、

$R^7$  及び $R^8$  が、それぞれ独立して水素若しくはアルキルから選択されるか、又は一緒になった $R^7R^8N$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

[実施形態 10]

R<sup>1</sup>が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、  
R<sup>2</sup>が、1個のR<sup>6</sup>置換基で置換され且つ0～3個のハロ若しくはアルキル置換基でも置換され  
ているテトラヒドロイソキノリニルであり、  
R<sup>3</sup>が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモ  
ピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハ  
ロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の  
置換基で置換されており、  
R<sup>4</sup>が、アルキル又はハロアルキルから選択され、  
R<sup>5</sup>が、アルキルであり、  
R<sup>6</sup>が、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、  
ピリドピリミジニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びジ  
アルキルアミノから選択される0～3個の置換基で置換されている、  
実施形態9に記載の化合物。

[ 実施形態 1 1 ]

治療量の実施形態1に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、HIV感染を処置  
するのに有用な組成物。

[ 実施形態 1 2 ]

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテ  
アーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は  
成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使  
用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量、並びに薬学的に許容される担体をさら  
に含む、実施形態11に記載の組成物。

[ 実施形態 1 3 ]

他の薬剤が、ドルテグラビルである、実施形態12に記載の組成物。

[ 実施形態 1 4 ]

必要のある患者に、治療有効量の実施形態1に記載の化合物、又はその薬学的に許容さ  
れる塩を投与するステップを含む、HIV感染を処置する方法。

[ 実施形態 1 5 ]

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテ  
アーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は  
成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使  
用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、実施  
形態14に記載の方法。

[ 実施形態 1 6 ]

他の薬剤が、ドルテグラビルである、実施形態15に記載の方法。

[ 実施形態 1 7 ]

他の薬剤が、実施形態1に記載の化合物に先立って、これと同時に、又はこれに続いて  
患者に投与される、実施形態15に記載の方法。