

【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31年1月31日 (2019.1.31)

【公表番号】特表2018-507226(P2018-507226A)

【公表日】平成30年3月15日 (2018.3.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-010

【出願番号】特願2017-545908(P2017-545908)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/31 (2006.01)

A 6 1 P 5/46 (2006.01)

A 6 1 P 5/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/567 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/568 (2006.01)

A 6 1 K 31/29 (2006.01)

A 6 1 K 31/28 (2006.01)

A 6 1 K 51/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 38/31

A 6 1 P 5/46

A 6 1 P 5/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 31/567

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/568

A 6 1 K 31/29

A 6 1 K 31/28

A 6 1 K 51/08 2 0 0

A 6 1 K 51/08 1 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月14日 (2018.12.14)

【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】

副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）分泌腫瘍の処置を必要とする被験体における副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）分泌腫瘍を処置するための組合せ物であって、

— i ) 糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト（ＧＲＡ）；および

i i ) ソマトスタチンまたはソマトスタチンアナログ（ＳＳＡ）

を含み、該糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト（ＧＲＡ）、およびソマトスタチンまたはソマトスタチンアナログ（ＳＳＡ）が、該腫瘍によるＡＣＴＨの分泌を減少させるのに有効な量で、該被験体に同時投与または逐次投与されることを特徴とする、組合せ物。

【請求項 2】

前記被験体がクッシング病に苦しんでいる、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 3】

前記被験体が異所性ＡＣＴＨ症候群に苦しんでいる、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 4】

前記組合せ物は、少なくとも 2 週間投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 5】

前記腫瘍が神経内分泌腫瘍である、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 6】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、該糖質コルチコイドレセプターの選択的阻害剤である、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 7】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、ステロイド骨格の 11 - 位において少なくとも 1 つのフェニル含有部分を有する該ステロイド骨格を含む、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 8】

前記ステロイド骨格の 11 - 位における前記フェニル含有部分が、ジメチルアミノフェニル部分である、請求項 7 に記載の組合せ物。

【請求項 9】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストがミフェプリストンである、請求項 7 に記載の組合せ物。

【請求項 10】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、11 - (4 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4, 9 エストラジエン - 3 - オンおよび (17) - 17 - ヒドロキシ - 19 - (4 - メチルフェニル) アンドロスタ - 4, 9 (11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 11】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、(11, 17) - 11 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 - プロピニル) エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オンである、請求項 1 に記載の組合せ物。

【請求項 12】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが非ステロイド骨格を有する、請求項 1 に記載の組合せ物。

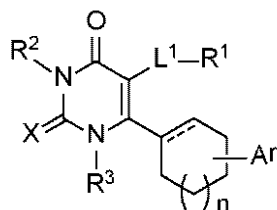
【請求項 13】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格がシクロヘキシルピリミジンである、請求項 12 に記載の組合せ物。

【請求項 14】

前記シクロヘキシルピリミジンが、以下の式：

## 【化 1 2】



(式中、

破線は存在しないか、または結合であり；

Xは、OおよびSからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は、1～3個のR<sup>1a</sup>基で必要に応じて置換されている、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され；

各R<sup>1a</sup>は独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルOR<sup>1b</sup>、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、OR<sup>1b</sup>、NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、C(O)R<sup>1b</sup>、C(O)OR<sup>1b</sup>、OC(O)R<sup>1b</sup>、C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、NR<sup>1b</sup>C(O)R<sup>1c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され；

R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>は各々独立して、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sup>2</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-OR<sup>1b</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキルNR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>およびC<sub>1-6</sub>アルキレンヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

R<sup>3</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；

Arは、1～4個のR<sup>4</sup>基で必要に応じて置換されているアリーールであり；

各R<sup>4</sup>は独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシからなる群より選択され；

L<sup>1</sup>は、結合またはC<sub>1-6</sub>アルキレンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である)

またはその塩および異性体を有する、請求項13に記載の組合せ物。

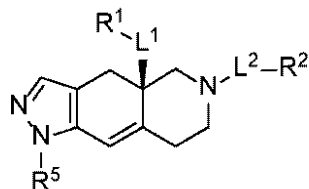
## 【請求項15】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が縮合アザデカリンである、請求項12に記載の組合せ物。

## 【請求項16】

前記縮合アザデカリンが、以下の式：

## 【化 1 3】



(式中、

L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、結合および非置換アルキレンから独立して選択されるメンバーであり；

R<sup>1</sup>は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-OR<sup>1A</sup>、NR<sup>1C</sup>R<sup>1D</sup>、-C(O)NR<sup>1C</sup>R<sup>1D</sup>、および-C(O)OR<sup>1A</sup>から選択されるメンバーであり、ここで、

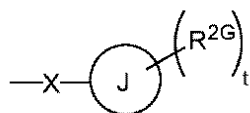
$R^{1A}$  は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

$R^{1C}$  および  $R^{1D}$  は、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから独立して選択されるメンバーであり、

ここで、 $R^{1C}$  および  $R^{1D}$  は必要に応じて一緒になって、それらが結合している窒素と共に非置換環を形成し、ここで、前記環は必要に応じて、さらなる環窒素を含み；

$R^2$  は、式：

【化 1 4】



(式中、

$R^{2G}$  は、水素、ハロゲン、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、および  $-CF_3$  から選択されるメンバーであり；

J は、フェニルであり；

t は、0 ~ 5 の整数であり；

X は、 $-S(O_2)-$  である)；ならびに

$R^5$  は、1 ~ 5 個の  $R^{5A}$  基で必要に応じて置換されているフェニルであり、ここで、

$R^{5A}$  は、水素、ハロゲン、 $-OR^{5A1}$ 、 $S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$ 、 $-CN$ 、および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ここで、

$R^{5A1}$  は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ならびに

$R^{5A2}$  および  $R^{5A3}$  は、水素および非置換アルキルから独立して選択されるメンバーである)を有する化合物またはその塩および異性体である、請求項 15 に記載の組合せ物。

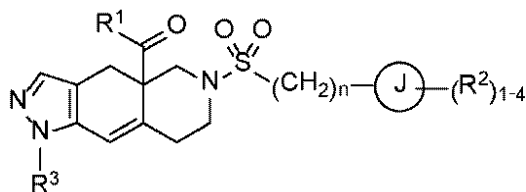
【請求項 17】

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンまたはオクタヒドロ縮合アザデカリンである、請求項 12 に記載の組合せ物。

【請求項 18】

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

【化 1 5】



(式中、

$R^1$  は、5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であって、 $R^{1a}$  から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の基で必要に応じて置換されているヘテロアリール環であり；

各  $R^{1a}$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $CN$ 、N - オキシド、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、および  $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

環 J は、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキル環およびヘテロアリール環は、5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択さ

れる 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；

各  $R^2$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C(O)R^{2a}$ 、 $C(O)OR^{2a}$ 、 $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $SR^{2a}$ 、 $S(O)R^{2a}$ 、 $S(O)_2R^{2a}$ 、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、および  $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキル基は、1 ~ 4 個の  $R^{2c}$  基で必要に応じて置換されており；

あるいは、同じ炭素に連結されている 2 個の  $R^2$  基は一体となって、オキソ基 ( $=O$ ) を形成し；

あるいは、2 個の  $R^2$  基は一体となって、5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに  $N$ 、 $O$  および  $S$  からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1 ~ 3 個の  $R^{2d}$  基で必要に応じて置換されており；

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は各々独立して、水素および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選択され；

各  $R^{2c}$  は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $CN$ 、および  $NR^{2a}R^{2b}$  からなる群より選択され；

各  $R^{2d}$  は独立して、水素および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選択されるか、または同じ環原子に結合している 2 個の  $R^{2d}$  基は一体となって、( $=O$ ) を形成し；

$R^3$  は、1 ~ 4 個の  $R^{3a}$  基で各々必要に応じて置換されている、フェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

各  $R^{3a}$  は独立して、水素、ハロゲン、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルからなる群より選択され；ならびに

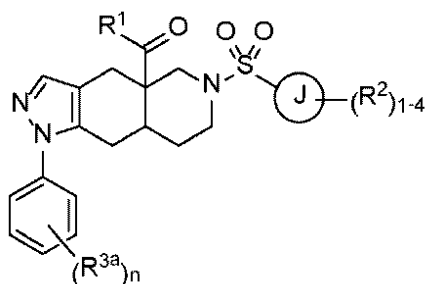
下付き文字  $n$  は、0 ~ 3 の整数である）

またはその塩および異性体を有する、請求項 17 に記載の 組合せ物。

【請求項 19】

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

【化 16】



(式中、

$R^1$  は、5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに  $N$ 、 $O$  および  $S$  からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であって、 $R^{1a}$  から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の基で必要に応じて置換されているヘテロアリール環であり；

各  $R^{1a}$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $N$ -オキシド、および  $C_{3-8}$  シクロアルキルからなる群より選択され；

環  $J$  は、アリール環、ならびに 5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに  $N$ 、 $O$  および  $S$  からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環からなる群より選択され；

各  $R^2$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C(O)R^{2a}$ 、 $C(O)OR^{2a}$ 、 $C(O)NR^{2a}R^{2b}$

、 $SR^{2a}$ 、 $S(O)R^{2a}$ 、 $S(O)_2R^{2a}$ 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $C_{3-8}$ ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

あるいは、隣接する環原子上の2個の $R^{2c}$ 基は一体となって、5～6個の環メンバー、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個の $R^{2c}$ 基で必要に応じて置換されており；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ および $R^{2c}$ は各々独立して、水素および $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選択され；

各 $R^{3a}$ は独立して、ハロゲンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である）またはその塩および異性体を有する、請求項17に記載の組合せ物。

【請求項20】

前記ソマトスタチンアナログ( $SSA$ )が投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項21】

前記ソマトスタチンアナログが、オクトレオチド、 $^{111}In$ -オクトレオチド、オクトレオテート、パシレオチド、ランレオチドおよびそれらの誘導体からなる群より選択される、請求項20に記載の組合せ物。

【請求項22】

前記ソマトスタチンアナログが持続放出製剤で投与される、請求項20に記載の組合せ物。

【請求項23】

前記ソマトスタチンアナログが治療用放射性核種を含む、請求項20に記載の組合せ物。

【請求項24】

前記治療用放射性核種が、 $^{111}In$ 、 $^{90}Y$ 、 $^{177}Lu$ 、および $^{213}Bi$ からなる群より選択される、請求項23に記載の組合せ物。

【請求項25】

副腎皮質刺激ホルモン( $ACTH$ )分泌腫瘍の処置を必要とする被験体における副腎皮質刺激ホルモン( $ACTH$ )分泌腫瘍を処置するための組成物であって、糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト( $GRA$ )を含み、該組成物は、該腫瘍による $ACTH$ の分泌を減少させるのに有効な量で、該被験体に、ソマトスタチンまたはソマトスタチンアナログ( $SSA$ )と同時投与または逐次投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項26】

副腎皮質刺激ホルモン( $ACTH$ )分泌腫瘍の処置を必要とする被験体における副腎皮質刺激ホルモン( $ACTH$ )分泌腫瘍を処置するための組成物であって、ソマトスタチンまたはソマトスタチンアナログ( $SSA$ )を含み、該組成物は、該腫瘍による $ACTH$ の分泌を減少させるのに有効な量で、該被験体に、糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト( $GRA$ )と同時投与または逐次投与されることを特徴とする、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】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

場合によっては、ソマトスタチンアナログは、持続放出製剤で投与される。場合によっては、ソマトスタチンアナログは、オクトレオチドLAR、ランレオチドPRまたはランレオチドオートゲルとして投与される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌腫瘍の処置を必要とする被験体における副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該腫瘍による ACTH の分泌を減少させるのに有効な量で、

i) 糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト (GRA) ; および

ii) ソマトスタチンまたはソマトスタチンアナログ (SSA)

を該被験体に同時投与または逐次投与することを含む、方法。

(項目 2)

前記患者がクッシング病に苦しんでいる、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記患者が異所性 ACTH 症候群に苦しんでいる、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記方法は、前記 GRA および SSA を少なくとも 2 週間投与することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記腫瘍が神経内分泌腫瘍である、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、該糖質コルチコイドレセプターの選択的阻害剤である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、ステロイド骨格の 11 - 位において少なくとも 1 つのフェニル含有部分を有する該ステロイド骨格を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記ステロイド骨格の 11 - 位における前記フェニル含有部分が、ジメチルアミノフェニル部分である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストがミフェプリストンである、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、11 - (4 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4, 9 エストラジエン - 3 - オンおよび (17 - 17 - ヒドロキシ - 19 - (4 - メチルフェニル) アンドロスタ - 4, 9 (11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、(11, 17) - 11 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 - プロピニル) エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オンである、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが非ステロイド骨格を有する、項目 1 に記載の方法。

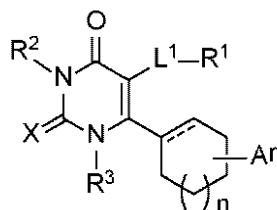
(項目 13)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格がシクロヘキシルピリミジンである、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記シクロヘキシルピリミジンが、以下の式：

## 【化 1 2】



(式中、

破線は存在しないか、または結合であり；

Xは、OおよびSからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は、1～3個のR<sup>1a</sup>基で必要に応じて置換されている、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；各R<sup>1a</sup>は独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルOR<sup>1b</sup>、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、OR<sup>1b</sup>、NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、C(O)R<sup>1b</sup>、C(O)OR<sup>1b</sup>、OC(O)R<sup>1b</sup>、C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、NR<sup>1b</sup>C(O)R<sup>1c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>は各々独立して、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；R<sup>2</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-OR<sup>1b</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキルNR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>およびC<sub>1-6</sub>アルキレンヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；R<sup>3</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され；Arは、1～4個のR<sup>4</sup>基で必要に応じて置換されているアリールであり；各R<sup>4</sup>は独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシからなる群より選択され；L<sup>1</sup>は、結合またはC<sub>1-6</sub>アルキレンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である）

またはその塩および異性体を有する、項目13に記載の方法。

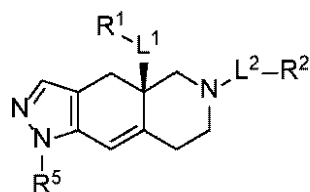
(項目15)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が縮合アザデカリンである、項目12に記載の方法。

(項目16)

前記縮合アザデカリンが、以下の式：

## 【化 1 3】



(式中、

L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、結合および非置換アルキレンから独立して選択されるメンバーであり；R<sup>1</sup>は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-OR<sup>1A</sup>、NR<sup>1C</sup>R<sup>1D</sup>、-C(O)NR<sup>1C</sup>R<sup>1D</sup>、および-C(O)OR<sup>1A</sup>から選択されるメンバーであり、ここで、



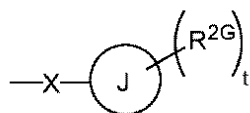
$R^{1A}$  は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

$R^{1C}$  および  $R^{1D}$  は、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから独立して選択されるメンバーであり、

ここで、 $R^{1C}$  および  $R^{1D}$  は必要に応じて一緒になって、それらが結合している窒素と共に非置換環を形成し、ここで、前記環は必要に応じて、さらなる環窒素を含み；

$R^2$  は、式：

【化 1 4】



(式中、

$R^{2G}$  は、水素、ハロゲン、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、および  $-CF_3$  から選択されるメンバーであり；

J は、フェニルであり；

t は、0 ~ 5 の整数であり；

X は、 $-S(O_2)-$  である)；ならびに

$R^5$  は、1 ~ 5 個の  $R^{5A}$  基で必要に応じて置換されているフェニルであり、ここで、

$R^{5A}$  は、水素、ハロゲン、 $-OR^{5A1}$ 、 $S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$ 、 $-CN$ 、および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ここで、

$R^{5A1}$  は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ならびに

$R^{5A2}$  および  $R^{5A3}$  は、水素および非置換アルキルから独立して選択されるメンバーである)を有する化合物またはその塩および異性体である、項目 15 に記載の方法。

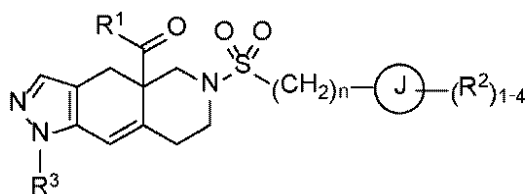
(項目 17)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンまたはオクタヒドロ縮合アザデカリンである、項目 12 に記載の方法。

(項目 18)

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

【化 1 5】



(式中、

$R^1$  は、5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であって、 $R^{1a}$  から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の基で必要に応じて置換されているヘテロアリール環であり；

各  $R^{1a}$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $CN$ 、N - オキシド、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、および  $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

環 J は、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキル環およびヘテロアリール環は、5 ~ 6 個の環メンバー、ならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；

各  $R^2$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル- $C_{1-6}$  アルコキシ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C(O)R^{2a}$ 、 $C(O)OR^{2a}$ 、 $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $SR^{2a}$ 、 $S(O)R^{2a}$ 、 $S(O)_2R^{2a}$ 、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、および  $C_{3-8}$  ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキル基は、1～4個の  $R^{2c}$  基で必要に応じて置換されており；

あるいは、同じ炭素に連結されている2個の  $R^2$  基は一体となって、オキソ基(=O)を形成し；

あるいは、2個の  $R^2$  基は一体となって、5～6個の環メンバー、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個の  $R^{2d}$  基で必要に応じて置換されており；

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は各々独立して、水素および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選択され；

各  $R^{2c}$  は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $CN$ 、および  $NR^{2a}R^{2b}$  からなる群より選択され；

各  $R^{2d}$  は独立して、水素および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選択されるか、または同じ環原子に結合している2個の  $R^{2d}$  基は一体となって、(=O)を形成し；

$R^3$  は、1～4個の  $R^{3a}$  基で各々必要に応じて置換されている、フェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

各  $R^{3a}$  は独立して、水素、ハロゲン、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルからなる群より選択され；ならびに

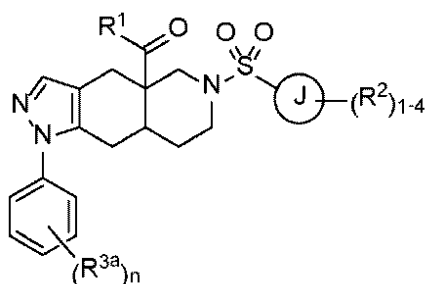
下付き文字 n は、0～3の整数である）

またはその塩および異性体を有する、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

【化16】



(式中、

$R^1$  は、5～6個の環メンバー、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であって、 $R^{1a}$  から各々独立して選択される1～4個の基で必要に応じて置換されているヘテロアリール環であり；

各  $R^{1a}$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、N-オキシド、および  $C_{3-8}$  シクロアルキルからなる群より選択され；

環Jは、アリール環、ならびに5～6個の環メンバー、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環からなる群より選択され；

各  $R^2$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル- $C_{1-6}$  アルコキシ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C(O)R^{2a}$ 、 $C(O)OR^{2a}$ 、 $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $SR^{2a}$ 、 $S(O)R^{2a}$ 、 $S(O)_2R^{2a}$ 、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、ならびにN

、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC<sub>3</sub> -<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

あるいは、隣接する環原子上の2個のR<sup>2</sup>基は一体となって、5～6個の環メンバー、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2c</sup>基で必要に応じて置換されており；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>およびR<sup>2c</sup>は各々独立して、水素およびC<sub>1</sub> -<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

各R<sup>3a</sup>は独立して、ハロゲンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である）またはその塩および異性体を有する、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記方法は、ソマトスタチンアナログ(SSA)を投与することを含む、項目1に記載の方法。

(項目21)

前記ソマトスタチンアナログが、オクトレオチド、<sup>111</sup>In-オクトレオチド、オクトレオテート、パシレオチド、ランレオチドおよびそれらの誘導体からなる群より選択される、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記ソマトスタチンアナログが持続放出製剤で投与される、項目20に記載の方法。

(項目23)

前記ソマトスタチンアナログが治療用放射性核種を含む、項目20に記載の方法。

(項目24)

前記治療用放射性核種が、<sup>111</sup>In、<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu、および<sup>213</sup>Biからなる群より選択される、項目23に記載の方法。