

【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3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-524152(P2020-524152A)

【公表日】令和2年8月13日(2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2020-032

【出願番号】特願2019-570000(P2019-570000)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/575	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/575	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/4745	

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月13日(2021.5.13)

【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】

被験体のG R<sup>+</sup>神経上皮腫瘍を処置するための組成物であって、選択的グルココルチコイドレセプターモジュレーター(S G R M)を含み、前記被験体が、その他にはS G R Mで処置可能な障害に罹患しておらず、前記腫瘍が副腎皮質刺激ホルモン(A C T H)を分泌していないという条件で、前記S G R Mが、前記患者の前記神経上皮腫瘍の腫瘍負荷を減少させるために有効な量で前記被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記G R<sup>+</sup>神経上皮腫瘍が神経線維腫症2型である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記G R<sup>+</sup>神経上皮腫瘍がシュワン細胞腫、髓膜腫、および上衣腫からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が少なくとも2週間投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記有効量が、1~100mg/kg/日の1日用量であり、前記組成物が単独で投与されるか、あるいは少なくとも1つの非S G R M療法とともに投与され、前記少なくとも

1つの非SGRM療法が、化学療法、放射線療法またはその他の治療剤であることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

**【請求項6】**

前記1日用量が、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、70、80、90または100mg/kg/日である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項7】**

非ステロイド性グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、または80週間投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

**【請求項8】**

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、少なくとも1つのフェニル含有部分をステロイド骨格の11-位に持つ前記ステロイド骨格を含む、請求項1~7のいずれかに記載の組成物。

**【請求項9】**

前記ステロイド骨格の前記11-位の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8に記載の組成物。

**【請求項10】**

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターがミフェプリストンである、請求項8に記載の組成物。

**【請求項11】**

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、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)アンドロスター-4,9(11)-ジエン-3-オンからなる群より選択される、請求項1~7のいずれかに記載の組成物。

**【請求項12】**

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、(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1~7のいずれかに記載の組成物。

**【請求項13】**

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、非ステロイド骨格を有する、請求項1~7のいずれかに記載の組成物。

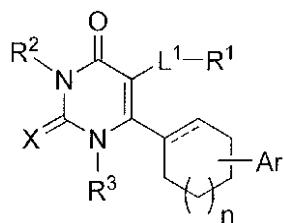
**【請求項14】**

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーター骨格が、シクロヘキシリピリミジンである、請求項13に記載の組成物。

**【請求項15】**

前記シクロヘキシリピリミジンが以下の式：

**【化18】**



(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；

$R^1$  は、1～3個の $R^{1a}$ 基で場合により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 $R^{1a}$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルOR<sup>1b</sup>、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアロキシ、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独立して選択され；

$R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

$R^2$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-OR<sup>1b</sup>、 $C_{1-6}$ アルキルNR<sup>1b</sup>および $C_{1-6}$ 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；

$R^3$ は、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選択され；

A<sub>r</sub>は、1～4個の $R^4$ 基で場合により置換されているアリールであり；

各 $R^4$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルキルおよび $C_{1-6}$ ハロアルコキシからなる群より独立して選択され；

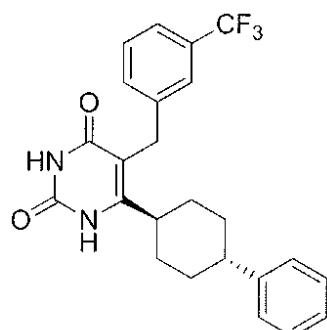
L<sup>1</sup>は結合または $C_{1-6}$ アルキレンであり；かつ、

下付文字のnは、0～3の整数である)を有するか、またはその塩および異性体である、請求項14に記載の組成物。

#### 【請求項16】

前記シクロヘキシリピリミジンが、以下の式：

#### 【化19】



を有する、請求項14に記載の組成物。

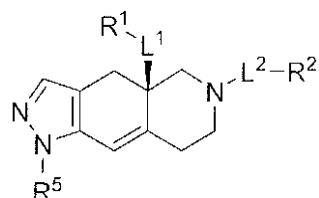
#### 【請求項17】

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーター骨格が、縮合アザデカリンである、請求項13に記載の組成物。

#### 【請求項18】

縮合アザデカリンが、以下の式：

#### 【化20】



(式中、

$L^1$ および $L^2$ 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；

$R^1$ 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、

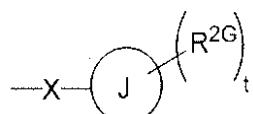
$R^{1A}$  は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

$R^{1C}$  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  $R^{1D}$  は場合により接合して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、場合により、さらなる環窒素を含み；

$R^2$  は、式：

【化21】



(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<sub>3</sub> 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<sub>2</sub>)-である)を有し；および

$R^{5A}$  は、1 ~ 5 個の  $R^{5A}$  基で場合により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<sub>5A1</sub>、S(O<sub>2</sub>)NR<sub>5A2</sub>R<sub>5A3</sub>、-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、

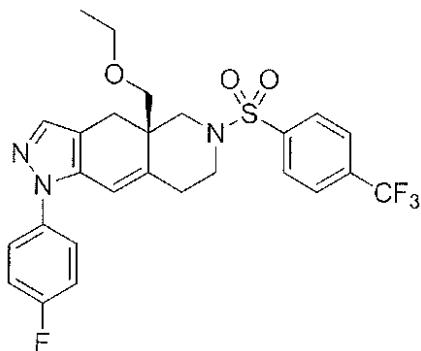
$R^{5A1}$  は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ならびに

$R^{5A2}$  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17に記載の組成物。

【請求項19】

前記縮合アザデカリンが、

【化22】



である、請求項17に記載の組成物。

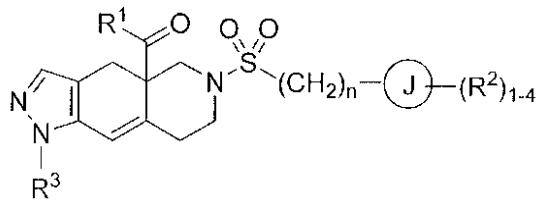
【請求項20】

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーター骨格が、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13に記載の組成物。

【請求項21】

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

## 【化23】



(式中、

R<sup>1</sup>は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、R<sup>1 a</sup>からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；

各R<sup>1 a</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、CN、N-オキシド、C<sub>3～8</sub>シクロアルキルおよびC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

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、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール環は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有し；

各R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2 a</sup>R<sup>2 b</sup>、C(O)R<sup>2 a</sup>、C(O)OR<sup>2 a</sup>、C(O)NR<sup>2 a</sup>R<sup>2 b</sup>、SR<sup>2 a</sup>、S(O)R<sup>2 a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2 a</sup>、C<sub>3～8</sub>シクロアルキルおよびC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基は、1～4個のR<sup>2 c</sup>基で場合により置換されており；

あるいは、同じ炭素に連結されている2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、オキソ基(=O)を形成し；

あるいは、2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2 d</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2 a</sup>およびR<sup>2 b</sup>は、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

各R<sup>2 c</sup>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、CNおよびNR<sup>2 a</sup>R<sup>2 b</sup>からなる群より独立して選択され；

各R<sup>2 d</sup>は、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ環原子に結合している2個のR<sup>2 d</sup>基は一緒になって、(=O)を形成し；

R<sup>3</sup>は、1～4個のR<sup>3 a</sup>基でそれぞれ場合により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；

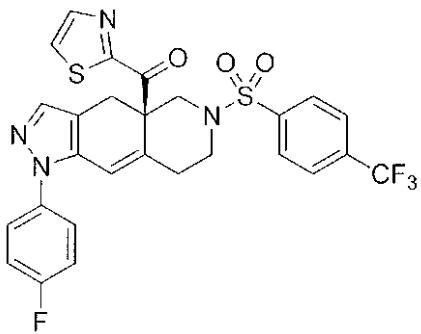
各R<sup>3 a</sup>は、水素、ハロゲンおよびC<sub>1～6</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である)を有するか、またはその塩および異性体である、請求項20に記載の組成物。

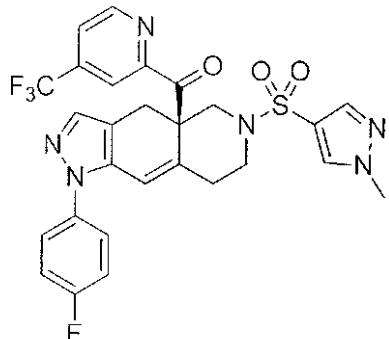
## 【請求項22】

前記ヘテロアリール-ケトン縮合アザデカリンが、

## 【化24】



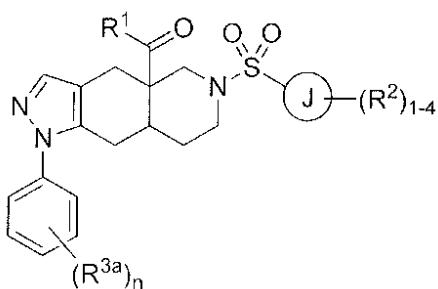
, および

からなる群より選択される、請求項20に記載の組成物。

## 【請求項23】

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

## 【化25】



(式中、

R<sup>1</sup>は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、R<sup>1a</sup>からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；各R<sup>1a</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、N-オキシドおよびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

環Jは、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有する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；

各R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(O)R<sup>2a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3～8</sub>シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；あるいは、隣接環原子上の2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロ

シクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2c</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>およびR<sup>2c</sup>はそれぞれ、水素およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルからなる群より独立して選択され；

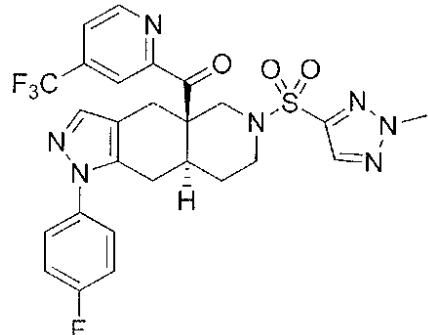
各R<sup>3a</sup>は独立して、ハロゲンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である) を有するか、またはその塩および異性体である、請求項20に記載の組成物。

**【請求項24】**

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

**【化26】**



を有する、請求項20に記載の組成物。

**【請求項25】**

前記腫瘍がシュワン細胞腫である、請求項10に記載の組成物。

**【請求項26】**

前記SGRMが、CORT125134またはCORT125281である、請求項1～7のいずれかに記載の組成物。

**【請求項27】**

患者のシュワン細胞腫または髄膜腫を処置するための組成物であって、選択的グルココルチコイドレセプター-モジュレーター(SGRA)を含み、前記SGRAは、前記患者のシュワン細胞腫または髄膜腫の腫瘍負荷を減少させるために有効な量で前記被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

**【請求項28】**

前記組成物が少なくとも2週間投与されることを特徴とする、請求項27に記載の組成物。

**【請求項29】**

前記有効量が、1～100mg/kg/日の1日用量である、請求項27に記載の組成物。

**【請求項30】**

前記1日用量が、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、70、80、90または100mg/kg/日である、請求項27に記載の組成物。

**【請求項31】**

非ステロイド性グルココルチコイドレセプター-モジュレーターが、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、または80週間投与されることを特徴とする、請求項27に記載の組成物。

**【請求項32】**

グルココルチコイドレセプター-アンタゴニストが、少なくとも1つのフェニル含有部分をステロイド骨格の11-位に持つ前記ステロイド骨格を含む、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項 3 3】

前記ステロイド骨格の前記 1 1 - 位の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 3 2 に記載の組成物。

## 【請求項 3 4】

前記グルコ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 3 2 に記載の組成物。

## 【請求項 3 5】

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、1 1 - (4 - デメチルアミノエトキシフェニル) - 1 7 - プロピニル - 1 7 - ヒドロキシ - 4 , 9 エストラジエン - 3 - オンおよび(1 7 ) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 9 - (4 - メチルフェニル) アンドロスター - 4 , 9 (1 1 ) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される、請求項 2 7 に記載の組成物。

## 【請求項 3 6】

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、(1 1 , 1 7 ) - 1 1 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 7 - ヒドロキシ - 1 7 - (1 - プロピニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オンである、請求項 2 7 に記載の組成物。

## 【請求項 3 7】

前記グルコ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 2 7 に記載の組成物。

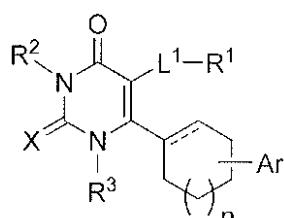
## 【請求項 3 8】

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が、シクロヘキシリピリミジンである、請求項 3 7 に記載の組成物。

## 【請求項 3 9】

前記シクロヘキシリピリミジンが以下の式：

## 【化 2 7】



(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>1 a</sup> 基で場合により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>1 a</sup> は、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>1 b</sup>、ハロゲン、C<sub>1 - 6</sub> ハロアルキル、C<sub>1 - 6</sub> ハロアロキシ、OR<sup>1 b</sup>、NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</sup>、C(O)R<sup>1 b</sup>、C(O)OR<sup>1 b</sup>、OC(O)R<sup>1 b</sup>、C(O)NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</sup>、NR<sup>1 b</sup>C(O)R<sup>1 c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>1 b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</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独立して選択され；

R<sup>1 b</sup> および R<sup>1 c</sup> は、H および C<sub>1 - 6</sub> アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

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>1 b</sup>、C<sub>1 - 6</sub> アルキル NR<sup>1 b</sup> R<sup>1 c</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> 基で場合により置換されているアリールであり；

各 R<sup>4</sup> は、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独立して選択され；

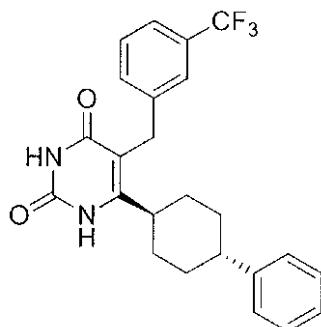
L<sup>1</sup> は結合または C<sub>1 - 6</sub> アルキレンであり；かつ、

下付文字の n は、0 ~ 3 の整数である) を有するか、またはその塩および異性体である、請求項 3 8 に記載の組成物。

**【請求項 4 0】**

前記シクロヘキシリピリミジンが、以下の式：

**【化 2 8】**



を有する、請求項 3 8 に記載の組成物。

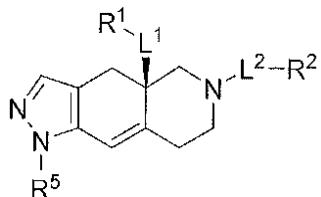
**【請求項 4 1】**

前記グルコ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 3 7 に記載の組成物。

**【請求項 4 2】**

前記縮合アザデカリンが、以下の式：

**【化 2 9】**



(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、

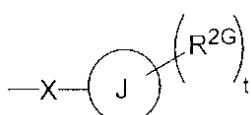
R<sup>1A</sup> は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

R<sup>1C</sup> および R<sup>1D</sup> 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<sup>1C</sup> および R<sup>1D</sup> は場合により接合して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、場合により、さらなる環窒素を含み；

R<sup>2</sup> は、式：

**【化 3 0】**



(式中、

R<sup>2G</sup> 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<sub>3</sub> 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<sub>2</sub>)-である)を有し；および

R<sup>5</sup> は、1 ~ 5 個の R<sup>5A</sup> 基で場合により置換されているフェニルであり、ここで、

R<sup>5A</sup> は、水素、ハロゲン、-OR<sup>5A1</sup>、S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5A2</sup>R<sup>5A3</sup>、-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、

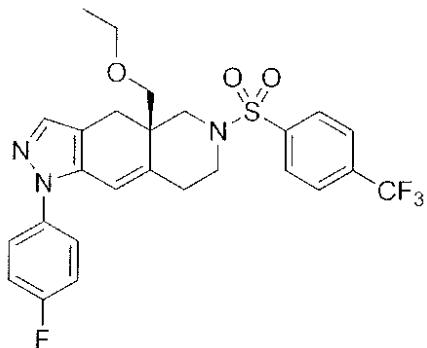
R<sup>5A1</sup> は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ならびに

R<sup>5A2</sup> および R<sup>5A3</sup> 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 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記縮合アザデカリンが、

【化 3 1】



である、請求項 4 1 に記載の組成物。

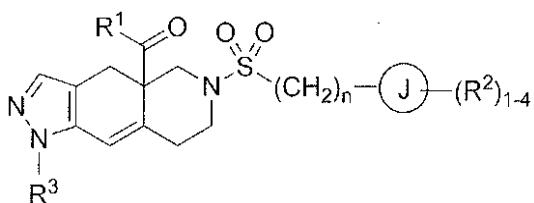
【請求項 4 4】

前記グルコ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 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

【化 3 2】



(式中、

R<sup>1</sup> は、5 ~ 6 個の環員と、N、O および S からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、R<sup>1a</sup> からそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；

各 R<sup>1a</sup> は、水素、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1 ~ 6</sub> ハロアルキル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルコキシ、C<sub>1 ~ 6</sub> ハロアルコキシ、CN、N-オキシド、C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3 ~ 8</sub> ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

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、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール環は、5 ~ 6 個の環員と、N、O および S からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを有し；

各 R<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1 ~ 6</sub> ハロアルキル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルコキシ、C<sub>1 ~ 6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル-C<sub>1 ~ 6</sub> アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(O)R<sup>2a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3 ~ 8</sub> ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基

は、1～4個のR<sup>2c</sup>基で場合により置換されており；

あるいは、同じ炭素に連結されている2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、オキソ基(=O)を形成し；

あるいは、2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2d</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

各R<sup>2c</sup>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、CNおよびNR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>からなる群より独立して選択され；

各R<sup>2d</sup>は、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ環原子に結合している2個のR<sup>2d</sup>基は一緒になって、(=O)を形成し；

R<sup>3</sup>は、1～4個のR<sup>3a</sup>基でそれぞれ場合により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；

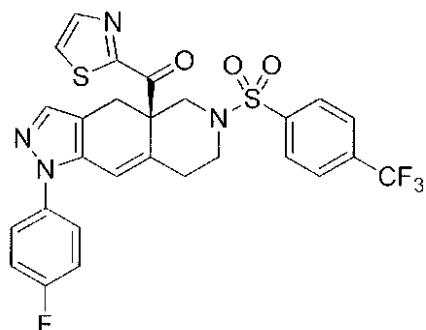
各R<sup>3a</sup>は、水素、ハロゲンおよびC<sub>1～6</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である)を有するか、またはその塩および異性体である、請求項44に記載の組成物。

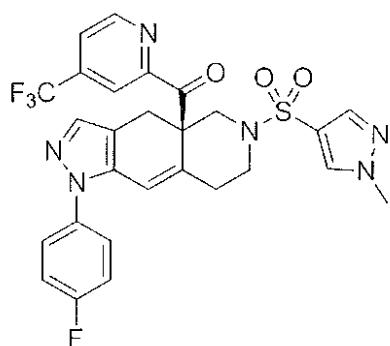
**【請求項46】**

前記ヘテロアリール-ケトン縮合アザデカリンが、

**【化33】**



, および

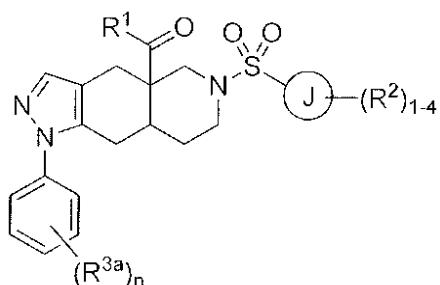


からなる群より選択される、請求項44に記載の組成物。

**【請求項47】**

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

## 【化34】



(式中、

$R^1$  は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、 $R^{1a}$ からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；

各  $R^{1a}$  は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、N-オキシドおよびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

環 J は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有する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；

各  $R^2$  は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(O)R<sup>2a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3～8</sub>シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

あるいは、隣接環原子上の2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2c</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>およびR<sup>2c</sup>はそれぞれ、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群より独立して選択され；

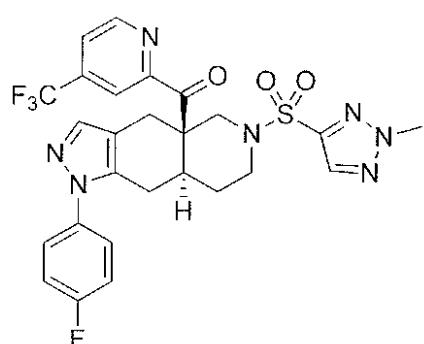
各 R<sup>3a</sup> は独立して、ハロゲンであり；ならびに

下付き文字 n は、0～3の整数である)を有するか、またはその塩および異性体である、請求項44に記載の組成物。

## 【請求項48】

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

## 【化35】



を有する、請求項44に記載の組成物。

## 【請求項49】

前記腫瘍がシュワン細胞腫である、請求項34に記載の組成物。

## 【請求項50】

前記SGRMが、CORT125134またはCORT125281である、請求項27～33のいずれかに記載の組成物。

### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

#### 概要

本明細書では、被験体のGR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍（ここで、「GR<sup>+</sup>」とは、腫瘍がグルココルチコイドレセプター（GR）を発現していることを意味する）を処置するための方法が開示される。この方法は、被験体にグルココルチコイドレセプターモジュレーター（GRM）、例えば選択的グルココルチコイドレセプターモジュレーター（SGRM）を、被験体のGR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍の腫瘍負荷を減少させるために有効な量で投与することを含む。ただし、被験体はその他にはSGRMで処置可能な障害に罹患していないことを条件とする。SGRMを投与することを含む処置が有益であると示されている障害の非限定的な例としては、クッシング症状群、精神障害、例えば精神病性大うつ病、コカイン添加（cocaine addition）、ストレス障害、産後精神病、およびタキサンとSGRMの併用で処置可能ながん（例えば、乳がんおよび前立腺がん）が挙げられる。本明細書に開示される方法の実施形態において、GR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌腫瘍ではない。いくつかの実施形態において、GR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍は神経線維腫症2型（NF2）である。いくつかの実施形態において、GR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍は、シュワン細胞腫、髄膜腫、および上衣腫から選択される腫瘍である。

### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

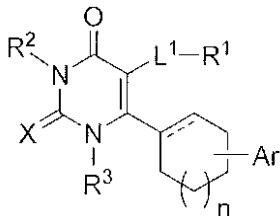
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

いくつかの実施形態において、グルココルチコイドレセプターモジュレーター、例えばSGRMは、非ステロイド骨格を有する。いくつかの場合において、グルココルチコイドレセプターモジュレーター骨格は、シクロヘキシリピリミジンである。いくつかの場合において、シクロヘキシリピリミジンは、以下の式：

【化1】



（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>基で場合により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、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>ハロアロキシ（haloaloxyl）、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独立して選択され；R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>

$C_1 - C_6$  アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され； $R^2$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルキル-O $R^1$ <sup>b</sup>、 $C_1 - C_6$  アルキル-N $R^1$ <sup>b</sup> $R^1$ <sup>c</sup> および $C_1 - C_6$  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； $R^3$  は、H および $C_1 - C_6$  アルキルからなる群より選択され；Ar は、1～4個の $R^4$  基で場合により置換されているアリールであり；各 $R^4$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$  ハロアルコキシからなる群より独立して選択され；L<sup>1</sup> は結合または $C_1 - C_6$  アルキレンであり；かつ、下付文字のnは、0～3の整数である)を有するか、またはその塩および異性体である。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

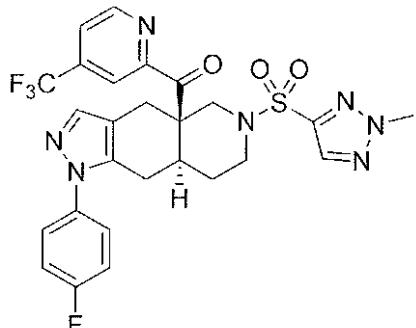
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0012】

いくつかの場合において、SGRMは、以下の構造：

## 【化7】



を有するCORT125281、すなわち((4aR,8aS)-1-(4-フルオロフェニル)-6-((2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)スルホニル)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-オクタヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-g]イソキノリン-4a-イル)(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタノンである。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

## (項目1)

被験体のGR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍を処置する方法であって、前記被験体がその他には選択的グルココルチコイドレセプター-モジュレーター(SGRM)で処置可能な障害に罹患しておらず、前記腫瘍が副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を分泌していないという条件で、SGRMを、前記患者の前記神経上皮腫瘍の腫瘍負荷を減少させるために有効な量で前記被験体に投与することを含む、方法。

## (項目2)

前記GR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍が神経線維腫症2型である、項目1に記載の方法。

## (項目3)

前記GR<sup>+</sup>神経上皮腫瘍がシュワン細胞腫、髄膜腫、および上衣腫からなる群より選択される、項目1に記載の方法。

## (項目4)

前記SGRM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)

前記有効量が、1～100mg/kg/日の1日用量であり、前記SGRMが単独で投与されるか、あるいは少なくとも1つの非SGRM療法とともに投与され、前記少なくとも1つの非SGRM療法が、化学療法、放射線療法またはその他の治療剤である、項目1に記載の方法。

## (項目6)

前記 1 日用量が、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、70、80、90 または 100 mg / kg / 日である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

非ステロイド性グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、または 80 週間投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、少なくとも 1 つのフェニル含有部分をステロイド骨格の 11 - 位に持つ前記ステロイド骨格を含む、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

前記ステロイド骨格の前記 11 - 位の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 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターがミフェブリストンである、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、11 - (4 - デ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) アンドロスター - 4,9 (11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 12)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、(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 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 13)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーターが、非ステロイド骨格を有する、項目 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

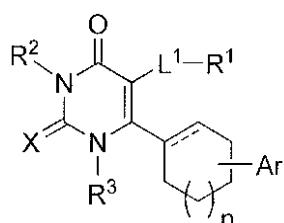
(項目 14)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーター骨格が、シクロヘキシリピリミジンである、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記シクロヘキシリピリミジンが以下の式：

【化 18】



(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> 基で場合により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、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 -</sub>

<sub>6</sub> アルコキシ、<sub>1 - 6</sub> アルキル OR<sup>1 b</sup>、ハロゲン、<sub>1 - 6</sub> ハロアルキル、<sub>1 - 6</sub> ハロアロキシ、OR<sup>1 b</sup>、NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</sup>、C(O)R<sup>1 b</sup>、C(O)OR<sup>1 b</sup>、OC(O)R<sup>1 b</sup>、C(O)NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</sup>、NR<sup>1 b</sup>C(O)R<sup>1 c</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>1 b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</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  
ルからなる群より独立して選択され；

R<sup>1 b</sup> および R<sup>1 c</sup> は、H および C<sub>1 - 6</sub> アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

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>1 b</sup>、C<sub>1 - 6</sub> アルキル NR<sup>1 b</sup>R<sup>1 c</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> 基で場合により置換されているアリールであり；

各 R<sup>4</sup> は、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独立して選択され；

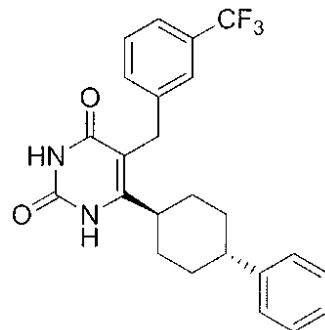
L<sup>1</sup> は結合または C<sub>1 - 6</sub> アルキレンであり；かつ、

下付文字の n は、0 ~ 3 の整数である）を有するか、またはその塩および異性体である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記シクロヘキシリピリミジンが、以下の式：

【化 19】



を有する、項目 14 に記載の方法。

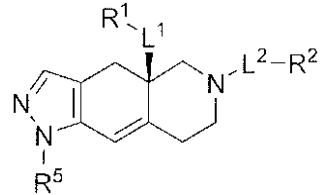
(項目 17)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーター骨格が、縮合アザデカリンである、項目 13 に記載の方法。

(項目 18)

縮合アザデカリンが、以下の式：

【化 20】



(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>1 A</sup>、NR<sup>1 C</sup>R<sup>1 D</sup>、- C(O)NR<sup>1 C</sup>R<sup>1 D</sup> および - C(O)OR<sup>1 A</sup> から選択されるメンバーであり、ここで、

R<sup>1 A</sup> 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

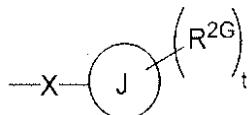
あり、

R<sup>1C</sup> および R<sup>1D</sup> 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<sup>1C</sup> および R<sup>1D</sup> は場合により接合して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、場合により、さらなる環窒素を含み；

R<sup>2</sup> は、式：

【化 2 1】



(式中、

R<sup>2G</sup> 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<sub>3</sub> 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<sub>2</sub>)-である) を有し；および

R<sup>5</sup> は、1 ~ 5 個の R<sup>5A</sup> 基で場合により置換されているフェニルであり、ここで、

R<sup>5A</sup> は、水素、ハロゲン、-OR<sup>5A1</sup>、S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5A2</sup>R<sup>5A3</sup>、-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、

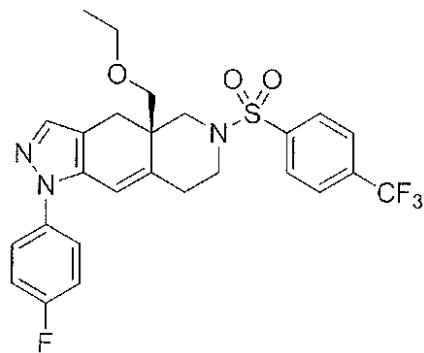
R<sup>5A1</sup> は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ならびに

R<sup>5A2</sup> および R<sup>5A3</sup> 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 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記縮合アザデカリンが、

【化 2 2】



である、項目 17 に記載の方法。

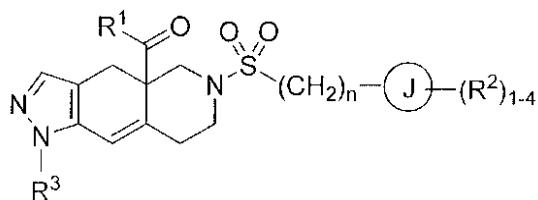
(項目 20)

前記グルココルチコイドレセプター モジュレーター骨格が、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 13 に記載の方法。

(項目 21)

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

## 【化23】



(式中、

$\text{R}^1$  は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、 $\text{R}^{1\text{a}}$  からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；

各  $\text{R}^{1\text{a}}$  は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、CN、N-オキシド、C<sub>3～8</sub>シクロアルキルおよびC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

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、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール環は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有し；

各  $\text{R}^2$  は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(=O)R<sup>2a</sup>、S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3～8</sub>シクロアルキルおよびC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基は、1～4個のR<sup>2c</sup>基で場合により置換されており；

あるいは、同じ炭素に連結されている2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、オキソ基(=O)を形成し；

あるいは、2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2d</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

各R<sup>2c</sup>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、CNおよびNR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>からなる群より独立して選択され；

各R<sup>2d</sup>は、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ環原子に結合している2個のR<sup>2d</sup>基は一緒になって、(=O)を形成し；

R<sup>3</sup>は、1～4個のR<sup>3a</sup>基でそれぞれ場合により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；

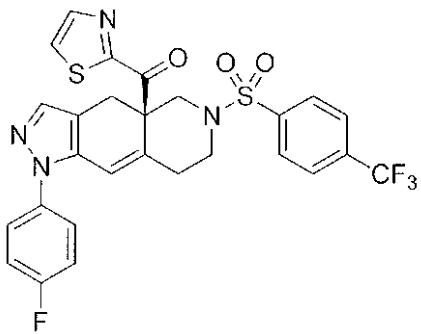
各R<sup>3a</sup>は、水素、ハロゲンおよびC<sub>1～6</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である)を有するまたはその塩および異性体である、項目20に記載の方法。

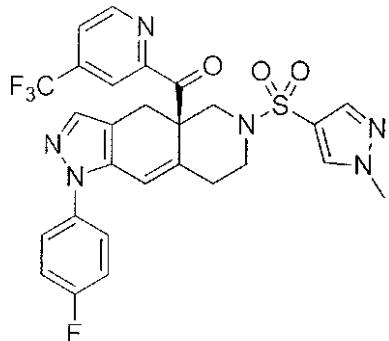
(項目22)

前記ヘテロアリール-ケトン縮合アザデカリンが、

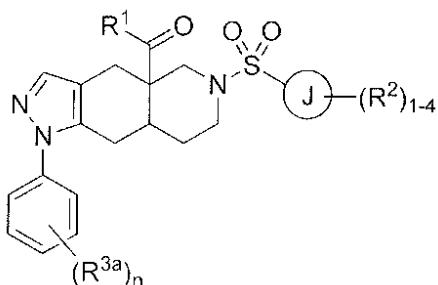
## 【化24】



, および

からなる群より選択される、項目20に記載の方法。(項目23)前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

## 【化25】

(式中、R<sup>1</sup>は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、R<sup>1a</sup>からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；各R<sup>1a</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、N-オキシドおよびC<sub>3-8</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され；環Jは、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有する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；各R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(O)R<sup>2a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC<sub>3-8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

あるいは、隣接環原子上の2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2c</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>およびR<sup>2c</sup>はそれぞれ、水素およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルからなる群より独立して選択され；

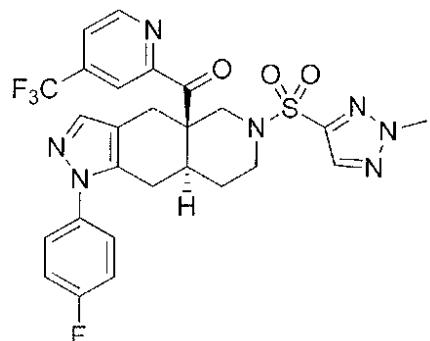
各R<sup>3a</sup>は独立して、ハロゲンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である)を有するか、またはその塩および異性体である、項目20に記載の方法。

(項目24)

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

【化26】



を有する、項目20に記載の方法。

(項目25)

前記腫瘍がシュワン細胞腫である、項目10に記載の方法。

(項目26)

前記SGRMが、CORT125134またはCORT125281である、項目1～7のいずれかに記載の方法。

(項目27)

患者のシュワン細胞腫または髄膜腫を処置する方法であって、選択的グルココルチコイドレセプターモジュレーター(SGRA)を前記患者のシュワン細胞腫または髄膜腫の腫瘍負荷を減少させるために有効な量で前記被験体に投与することを含む、方法。

(項目28)

前記SGRMを少なくとも2週間投与することを含む、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記有効量が、1～100mg/kg/日の1日用量である、項目27に記載の方法。

(項目30)

前記1日用量が、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、30、40、50、60、70、80、90または100mg/kg/日である、項目27に記載の方法。

(項目31)

非ステロイド性グルココルチコイドレセプターモジュレーターが、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、または80週間投与される、項目27に記載の方法。

(項目32)

グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、少なくとも1つのフェニル含有部分をステロイド骨格の11-位に持つ前記ステロイド骨格を含む、項目27に記載の方法。

。

(項目33)

前記ステロイド骨格の前記11 - 位の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32に記載の方法。

(項目34)

前記グルコ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32に記載の方法。

(項目35)

前記グルココルチコイドレセプター・アンタゴニストが、11 - (4 - デ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) アンドロスター - 4, 9(11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される、項目27に記載の方法。

(項目36)

前記グルコ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27に記載の方法。

(項目37)

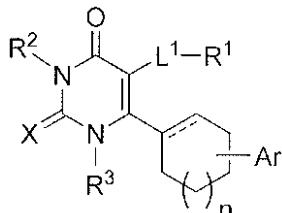
前記グルココルチコイドレセプター・アンタゴニストが非ステロイド骨格を有する、項目27に記載の方法。

(項目38)

前記グルココルチコイドレセプター・アンタゴニスト骨格が、シクロヘキシリピリミジンである、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記シクロヘキシリピリミジンが以下の式：

【化27】

(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>基で場合により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、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>ハロアロキシ、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独立して選択され；

R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され；

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>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>基で場合により置換されているアリールであり；

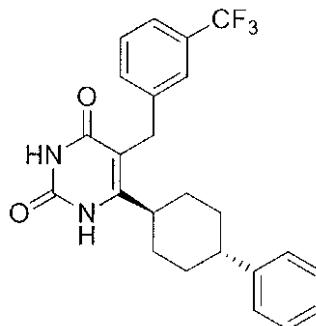
各R<sup>4</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシからなる群より独立して選択され；

L<sup>1</sup> は結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり；かつ、下付文字の n は、0 ~ 3 の整数である）を有するか、またはその塩および異性体である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記シクロヘキシリピリミジンが、以下の式：

【化 2 8】



を有する、項目 3 8 に記載の方法。

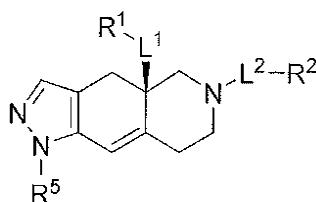
(項目 4 1)

前記グルコ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 3 7 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記縮合アザデカリンが、以下の式：

【化 2 9】



(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、

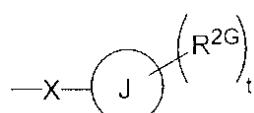
R<sup>1A</sup> は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

R<sup>1C</sup> および R<sup>1D</sup> 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<sup>1C</sup> および R<sup>1D</sup> は場合により接合して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、場合により、さらなる環窒素を含み；

R<sup>2</sup> は、式：

【化 3 0】



(式中、

R<sup>2 G</sup> 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、-C≡N および -C≡F<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>-である)を有し；および

R<sup>5</sup> は、1 ~ 5 個の R<sup>5 A</sup> 基で場合により置換されているフェニルであり、ここで、

R<sup>5 A</sup> は、水素、ハロゲン、-OR<sup>5 A 1</sup>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5 A 2</sup>R<sup>5 A 3</sup>、-C≡N 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、

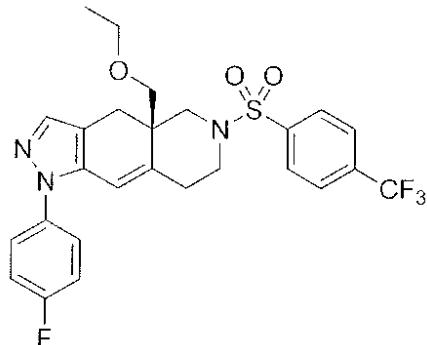
R<sup>5 A 1</sup> は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ならびに

R<sup>5 A 2</sup> および R<sup>5 A 3</sup> 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 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記縮合アザデカリンが、

**【化 3 1】**



である、項目 4 1 に記載の方法。

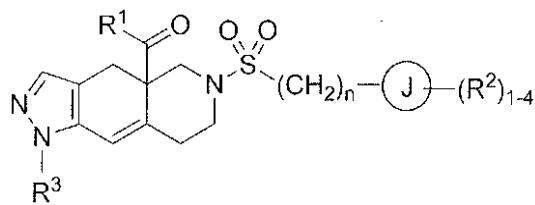
(項目 4 4)

前記グルコ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 3 7 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

**【化 3 2】**



(式中、

R<sup>1</sup> は、5 ~ 6 個の環員と、N、O および S からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、R<sup>1 a</sup> からそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；

各 R<sup>1 a</sup> は、水素、C<sub>1 - 6</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1 - 6</sub> ハロアルキル、C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ、C<sub>1 - 6</sub> ハロアルコキシ、C≡N、N-オキシド、C<sub>3 - 8</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3 - 8</sub> ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

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、前記ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール環は、5 ~ 6 個の環員と、N、O および S からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 ~

4 個のヘテロ原子とを有し；

各 R<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(=O)R<sup>2a</sup>、S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキルおよびC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 ~ 4 個の R<sup>2c</sup> 基で場合により置換されており；

あるいは、同じ炭素に連結されている 2 個の R<sup>2</sup> 基は一緒になって、オキソ基 (=O) を形成し；

あるいは、2 個の R<sup>2</sup> 基は一緒になって、5 ~ 6 個の環員と、N、O および S からなる群よりそれぞれ独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1 ~ 3 個の R<sup>2d</sup> 基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群よりそれ各自立して選択され；

各 R<sup>2c</sup> は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、CN および NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> からなる群より独立して選択され；

各 R<sup>2d</sup> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ環原子に結合している 2 個の R<sup>2d</sup> 基は一緒になって、(=O) を形成し；

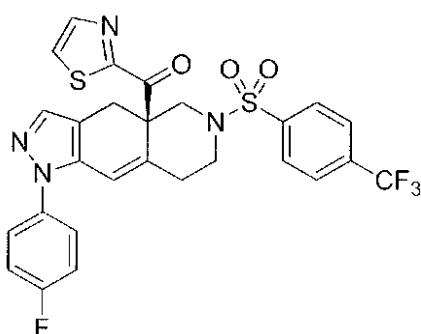
R<sup>3</sup> は、1 ~ 4 個の R<sup>3a</sup> 基でそれ各自立して場合により置換されているフェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

各 R<sup>3a</sup> は、水素、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキルからなる群より独立して選択され；ならびに

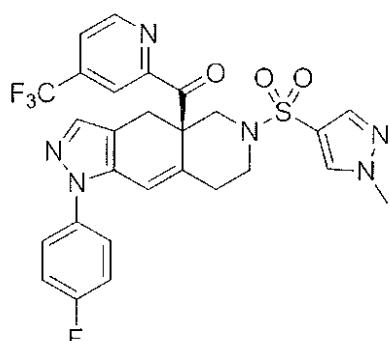
下付き文字 n は、0 ~ 3 の整数である) を有するまたはその塩および異性体である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6 )

前記ヘテロアリール - ケトン縮合アザデカリンが、  
【化 3 3】



, および

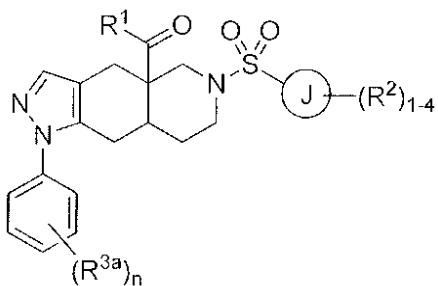


からなる群より選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7 )

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

【化34】



(式中、

R<sup>1</sup>は、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有するヘテロアリール環であって、R<sup>1a</sup>からそれぞれ独立して選択される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリール環であり；

各R<sup>1a</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、N-オキシドおよびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され；

環Jは、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを有する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；

各R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>1～6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～6</sub>アルキル-C<sub>1～6</sub>アルコキシ、CN、OH、NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、C(O)R<sup>2a</sup>、C(O)OR<sup>2a</sup>、C(O)NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、SR<sup>2a</sup>、S(O)R<sup>2a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>、C<sub>3～8</sub>シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC<sub>3～8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；

あるいは、隣接環原子上の2個のR<sup>2</sup>基は一緒になって、5～6個の環員と、N、OおよびSからなる群よりそれぞれ独立して選択される1～3個のヘテロ原子とを有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR<sup>2c</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>およびR<sup>2c</sup>はそれぞれ、水素およびC<sub>1～6</sub>アルキルからなる群より独立して選択され；

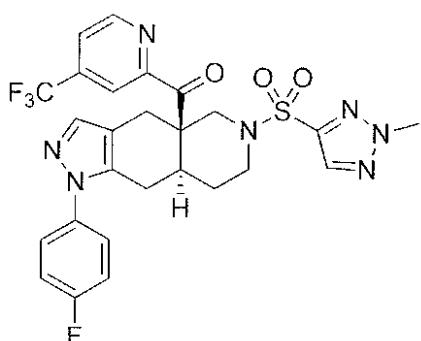
各R<sup>3a</sup>は独立して、ハロゲンであり；ならびに

下付き文字nは、0～3の整数である)を有するまたはその塩および異性体である、項目44に記載の方法。

(項目48)

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

【化35】



を有する、項目44に記載の方法。

(項目49)

前記腫瘍がシュワン細胞腫である、項目34に記載の方法。

(項目50)

前記SGRMが、CORT125134またはCORT125281である、項目27～33のいずれかに記載の方法。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0106】

糖衣錠コアには、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／もしくは二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物も含み得る好適なコーティング剤（例えば、濃縮された糖の溶液）が提供される。生成物の識別のため、または活性な化合物の量（すなわち、投与量）を特徴付けるために、染料または色素が、錠剤または糖衣錠コーティングに加えられてもよい。薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤と非ステロイド性GRMを含む薬学的組成物の方法の実践に有用な薬学的調製物はまた、ゼラチン製の押し込み型カプセル、ならびにゼラチン製の軟質密封カプセルおよびグリセロールまたはソルビトールなどのコーティングを使用して経口的にも使用され得る。押し込み型カプセルは、充填剤または結合剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）、潤滑剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）および場合により安定剤と混合されたGRモジュレーターを含み得る。軟カプセルでは、GRモジュレーター化合物は、安定剤を含むまたは含まない好適な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁され得る。