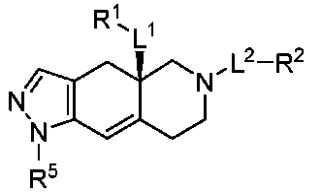
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年3月18日(2021.3.18)

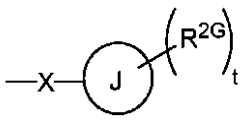
【公表番号】特表2020-515563(P2020-515563A)
【公表日】令和2年5月28日(2020.5.28)
【年通号数】公開・登録公報2020-021
【出願番号】特願2019-552958(P2019-552958)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4745　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/337　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/513　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7068　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　33/24　(2019.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　15/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/06
Ａ６１Ｋ　31/4745
Ａ６１Ｋ　31/337
Ａ６１Ｋ　31/513
Ａ６１Ｋ　31/7068
Ａ６１Ｋ　33/24
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　15/00

【手続補正書】
【提出日】令和3年2月4日(2021.2.4)
【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】
がん性腫瘍を抱えている被験体を処置するための組み合わせ物であって、化学療法剤および該がん性腫瘍の腫瘍負荷を低減するための非ステロイド系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）を含む、組み合わせ物。
【請求項２】
がん性腫瘍は、子宮頸がん腫瘍である、請求項１に記載の組み合わせ物。
【請求項３】
前記化学療法剤は、タキサン、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、代謝拮抗物質、有糸分裂阻害剤およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１に記載の組み合わせ物。
【請求項４】
前記化学療法剤はタキサンである、請求項３に記載の組み合わせ物。

【請求項５】
前記化学療法剤は、ｎａｂ－パクリタキセル、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、ゲムシタビン、シスプラチンおよびカペシタビンからなる群より選択される、請求項３に記載の組み合わせ物。
【請求項６】
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は、縮合アザデカリンである、請求項１に記載の組み合わせ物。
【請求項７】
前記縮合アザデカリンは、以下の式：
【化１６】

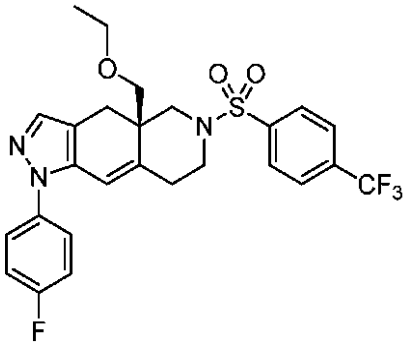


を有する化合物、またはその塩および異性体であり、式中
L^1およびL^2は、結合および置換されていないアルキレンから独立して選択されるメンバーであり；
R^1は、置換されていないアルキル、置換されていないヘテロアルキル、置換されていないヘテロシクロアルキル、－OR^{1A}、$NR^{1C}R^{1D}$、－C（O）$NR^{1C}R^{1D}$、および－C（O）OR^{1A}から選択されるメンバーであり、式中
R^{1A}は、水素、置換されていないアルキルおよび置換されていないヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、
R^{1C}およびR^{1D}は、置換されていないアルキルおよび置換されていない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、必要に応じて結合して、これらが結合される窒素とともに、置換されていない環を形成し、ここで該環は、必要に応じて、さらなる環窒素を含み；
R^2は、式：
【化１７】

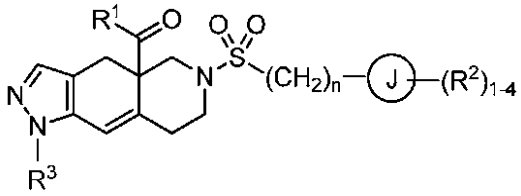


を有し、式中
R^{2G}は、水素、ハロゲン、置換されていないアルキル、置換されていないヘテロアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていないヘテロシクロアルキル、－CN、および－CF_3から選択されるメンバーであり；
Ｊは、フェニルであり；
ｔは、０～５の整数であり；
Ｘは、－Ｓ（O_2）－であり；そして
R^5は、１～５個のR^{5A}基で必要に応じて置換されたフェニルであり、ここで
R^{5A}は、水素、ハロゲン、－OR^{5A1}、Ｓ（O_2）$NR^{5A2}R^{5A3}$、－ＣＮ、および置換されていないアルキルから選択されるメンバーであり、式中
R^{5A1}は、水素および置換されていないアルキルから選択されるメンバーであり、そして
R^{5A2}およびR^{5A3}は、水素および置換されていないアルキルから独立して選択さ

れるメンバーである、
請求項６に記載の組み合わせ物。
【請求項８】
前記縮合アザデカリンは、
【化１８】



である、請求項６に記載の組み合わせ物。
【請求項９】
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は、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６に記載の組み合わせ物。
【請求項１０】
前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンは、式：
【化１９】



またはその塩および異性体を有し、式中
R^1は、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有し、必要に応じて、各々R^{1a}から独立して選択される１～４個の基で置換されたヘテロアリール環であり；
各R^{1a}は、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個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、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独立して選択され、ここで該ヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて、１～４個のR^{2c}基で置換されるか；
あるいは、同じ炭素に連結された２個のR^2基は化合して、オキソ基（＝Ｏ）を形成するか；
あるいは、２個のR^2基は化合して、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳから

なる群より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、必要に応じて、１～３個のＲ^{2d}基で置換され；

Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は、各々水素およびＣ$_{1-6}$アルキルからなる群より独立して選択され；

各Ｒ^{2c}は、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}からなる群より独立して選択され；

各Ｒ^{2d}は、水素およびＣ$_{1-6}$アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはその同じ環原子に結合した２個のＲ^{2d}基は化合して、（＝Ｏ）を形成し；

Ｒ^{3}は、各々必要に応じて、１～４個のＲ^{3a}基で置換された、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、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独立して選択され；そして

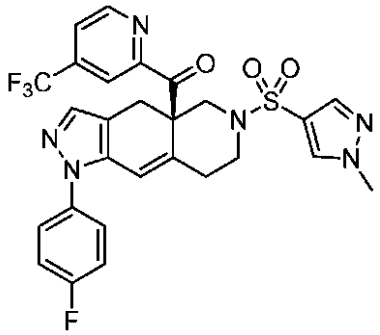
下付きのｎは、０～３の整数である、

請求項９に記載の組み合わせ物。

【請求項１１】

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンは、

【化２０】

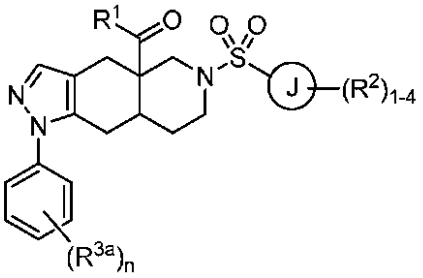


である、請求項９に記載の組み合わせ物。

【請求項１２】

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンは、式：

【化２１】



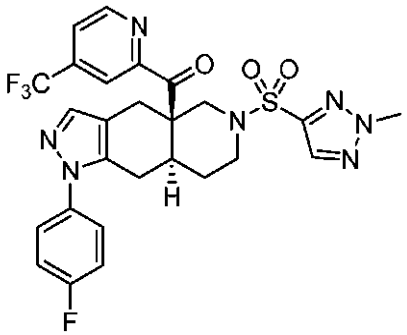
またはその塩および異性体を有し、式中

Ｒ^{1}は、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有し、必要に応じて、各々Ｒ^{1a}から独立して選択される１～４個の基で置換されたヘテロアリール環であり；

各Ｒ^{1a}は、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独立して選択され；

環Ｊは、アリール環、ならびに５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、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、ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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独立して選択されるか；
あるいは、隣接する環原子上の２個のR^2基は化合して、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、必要に応じて、１～３個のR^{2c}基で置換され；
R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}は、各々水素およびC_{1-6}アルキルからなる群より独立して選択され；
各R^{3a}は、独立して水素であり；そして
下付きのｎは、０～３の整数である、
請求項９に記載の組み合わせ物。
【請求項１３】
前記オクタヒドロ縮合アザデカリンは、式：
【化２２】



を有する、請求項９に記載の組み合わせ物。
【請求項１４】
がん性腫瘍を抱えている被験体を処置するための、化学療法剤を含む組成物であって、該組成物は、非ステロイド系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）と組み合わせて投与されて、該がん性腫瘍の腫瘍負荷を低減することを特徴とする、組成物。
【請求項１５】
がん性腫瘍を抱えている被験体を処置するための、非ステロイド系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）を含む組成物であって、該組成物は、化学療法剤と組み合わせて投与されて、該がん性腫瘍の腫瘍負荷を低減す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】０１５２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１５２】
実施例５．ＳＧＲＭおよび化学療法剤による子宮頸がんを有する患者の処置
６８歳の女性患者は、上腹部痛を訴えている。彼女は、食欲減退、悪心および嘔吐のエピソード、ならびに顕著な体重減少を経験している。ＣＴスキャンによれば、子宮頸部に

腫瘍があると疑われることが示される。その疑われる腫瘍は、組織分析によってがん性腫瘍であることが確認される。その患者は、８週間にわたって１日に１回２００ｍｇの用量のＣＯＲＴ１２５１３４と、２８日間のサイクルごとに１日目、８日目および１５日目に、３０分間にわたって静脈内注入物として８０ｍｇ／平方メートル体表面積の用量のｎａｂ－パクリタキセルの静脈内注入とを組み合わせて処置する。腫瘍負荷を、処置前、処置中および処置後に増強ＭＲＩを用いてモニターする。その画像化は、腫瘍サイズが減少しつつあり、かつその低減が、処置期間の最後には５０％より高いことを示す。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目１）

がん性腫瘍を抱えている被験体を処置するための方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の化学療法剤および有効量の非ステロイド系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）を投与して、該がん性腫瘍の腫瘍負荷を低減することを包含する方法。

（項目２）

がん性腫瘍は、子宮頸がん腫瘍である、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記化学療法剤は、タキサン、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、代謝拮抗物質、有糸分裂阻害剤およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目１に記載の方法。

（項目４）

前記化学療法剤はタキサンである、項目３に記載の方法。

（項目５）

前記化学療法剤は、ｎａｂ－パクリタキセル、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、ゲムシタビン、シスプラチンおよびカペシタビンからなる群より選択される、項目３に記載の方法。

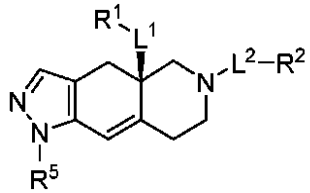
（項目６）

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は、縮合アザデカリンである、項目１に記載の方法。

（項目７）

前記縮合アザデカリンは、以下の式：

【化１６】



を有する化合物、またはその塩および異性体であり、式中

L^1およびL^2は、結合および置換されていないアルキレンから独立して選択されるメンバーであり；

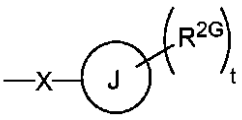
R^1は、置換されていないアルキル、置換されていないヘテロアルキル、置換されていないヘテロシクロアルキル、$-OR^{1A}$、$NR^{1C}R^{1D}$、$-C(O)NR^{1C}R^{1D}$、および$-C(O)OR^{1A}$から選択されるメンバーであり、式中

R^{1A}は、水素、置換されていないアルキルおよび置換されていないヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

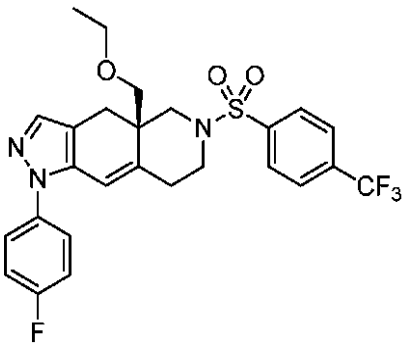
R^{1C}およびR^{1D}は、置換されていないアルキルおよび置換されていないヘテロアルキルから独立して選択されるメンバーであり、

ここでR^{1C}およびR^{1D}は、必要に応じて結合して、これらが結合される窒素とともに、置換されていない環を形成し、ここで該環は、必要に応じて、さらなる環窒素を含み

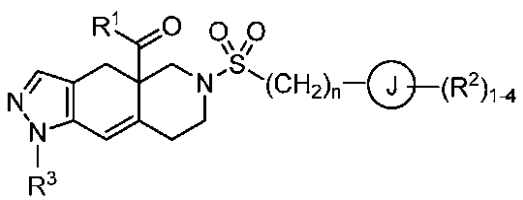
；
　Ｒ^{2}は、式：
【化１７】



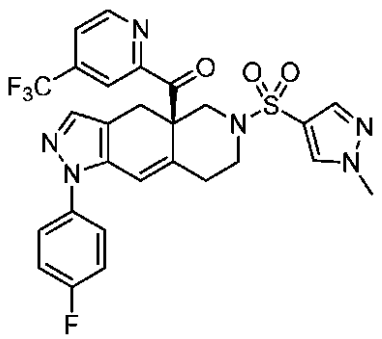
を有し、式中
　Ｒ^{2G}は、水素、ハロゲン、置換されていないアルキル、置換されていないヘテロアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていないヘテロシクロアルキル、－ＣＮ、および－ＣＦ$_{3}$から選択されるメンバーであり；
　Ｊは、フェニルであり；
　ｔは、０～５の整数であり；
　Ｘは、－Ｓ（Ｏ$_{2}$）－であり；そして
　Ｒ^{5}は、１～５個のＲ^{5A}基で必要に応じて置換されたフェニルであり、ここで
　Ｒ^{5A}は、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{5A1}、Ｓ（Ｏ$_{2}$）ＮＲ^{5A2}Ｒ^{5A3}、－ＣＮ、および置換されていないアルキルから選択されるメンバーであり、式中
　Ｒ^{5A1}は、水素および置換されていないアルキルから選択されるメンバーであり、そして
　Ｒ^{5A2}およびＲ^{5A3}は、水素および置換されていないアルキルから独立して選択されるメンバーである、
項目６に記載の方法。
（項目８）
前記縮合アザデカリンは、
【化１８】



である、項目６に記載の方法。
（項目９）
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は、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６に記載の方法。
（項目１０）
前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンは、式：
【化１９】



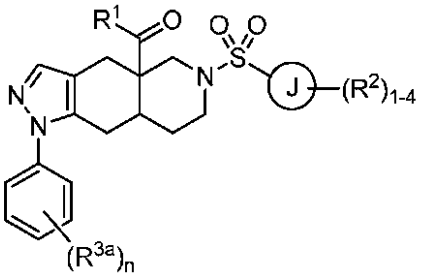
またはその塩および異性体を有し、式中
R^1は、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有し、必要に応じて、各々R^{1a}から独立して選択される１～４個の基で置換されたヘテロアリール環であり；
各R^{1a}は、水素、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、ＣＮ、Ｎ－オキシド、C_{3-8}シクロアルキル、およびC_{3-8}ヘテロシクロアルキルからなる群より独立して選択され；
環Ｊは、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環およびヘテロアリール環か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個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、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独立して選択され、ここで該ヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて、１～４個のR^{2c}基で置換されるか；
あるいは、同じ炭素に連結された２個のR^2基は化合して、オキソ基（＝Ｏ）を形成するか；
あるいは、２個のR^2基は化合して、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、必要に応じて、１～３個のR^{2d}基で置換され；
R^{2a}およびR^{2b}は、各々水素およびC_{1-6}アルキルからなる群より独立して選択され；
各R^{2c}は、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$NR^{2a}R^{2b}$からなる群より独立して選択され；
各R^{2d}は、水素およびC_{1-6}アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはその同じ環原子に結合した２個のR^{2d}基は化合して、（＝Ｏ）を形成し；
R^3は、各々必要に応じて、１～４個のR^{3a}基で置換された、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、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独立して選択され；そして
下付きのｎは、０～３の整数である、
項目９に記載の方法。
（項目１１）
前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンは、
【化２０】



である、項目９に記載の方法。
（項目１２）

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンは、式：

【化２１】



またはその塩および異性体を有し、式中

Ｒ^{1}は、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有し、必要に応じて、各々Ｒ^{1a}から独立して選択される１～４個の基で置換されたヘテロアリール環であり；

各Ｒ^{1a}は、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独立して選択され；

環Ｊは、アリール環、ならびに５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、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）$_{2}$Ｒ^{2a}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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独立して選択されるか；

あるいは、隣接する環原子上の２個のＲ^{2}基は化合して、５～６個の環員ならびに各々Ｎ、ＯおよびＳからなる群より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、必要に応じて、１～３個のＲ^{2c}基で置換され；

Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}は、各々水素およびＣ$_{1-6}$アルキルからなる群より独立して選択され；

各Ｒ^{3a}は、独立して水素であり；そして

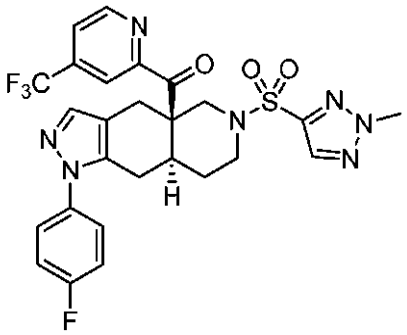
下付きのｎは、０～３の整数である、

項目９に記載の方法。

（項目１３）

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンは、式：

【化２２】



を有する、項目９に記載の方法。