

【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 8 月 3 日 (2006.8.3)

【公表番号】特表 2002-511415 (P2002-511415A)

【公表日】平成 14 年 4 月 16 日 (2002.4.16)

【出願番号】特願 2000-543144 (P2000-543144)

【国際特許分類】

C 0 7 J 69/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 J 71/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 J 69/00

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/58

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 J 71/00

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 6 月 12 日 (2006.6.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 精製有機化合物を含有する、動物においてヘッジホッグ - p a t c h e d 経路の異常活性化を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有し、s m o o t h e n e d と相互作用し、さらにヘッジホッグ機能獲得、p a t c h e d 機能喪失、または s m o o t h e n e d 機能獲得を軽減することを特徴とする組成物。

【請求項 2】 精製有機化合物を含有する、p a t c h e d 機能喪失表現型または s m o o t h e n e d 機能獲得表現型を有する細胞の改変された増殖状態を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有し、かつ s m o o t h e n e d と相互作用することを特徴とする組成物。

【請求項 3】 イン・ビトロで細胞に前記化合物を接触させることを特徴とする請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】 イン・ビボで細胞に前記化合物を接触させることを特徴とする請求項 2 記載の組成物。

【請求項 5】 治療または化粧適用の一部として投与されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 6】 神経組織の調節、骨および軟骨形成および修復、精子形成の調節、平滑筋の調節、原始腸に由来する肺、肝臓および他の器官の調節、造血機能の調節、皮膚および

毛髪成長の調節等よりなる群から選択される疾患を治療するために投与されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 7】 上皮細胞の異常増殖を阻害するために皮膚への局所製剤として適用されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 8】 基底細胞癌の増殖を阻害するために患者に投与されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 9】 精製有機化合物を含有する、動物において異常な発毛を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 10】 精製有機化合物を含有する、ヘッジホッグタンパク質に感受性を有する細胞における異常な細胞増殖を阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有しかつ smoothened と相互作用する精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 11】 異常な細胞増殖を阻害することが、基底細胞癌を治療することを含むことを特徴とする請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】 異常な細胞増殖を阻害することが、髄芽細胞腫を治療することを含むことを特徴とする請求項 10 記載の組成物。

【請求項 13】 精製有機化合物を含有する、イン・ビトロで細胞においてヘッジホッグタンパク質によってもたらされるパラクリンおよび/またはオートクリンシグナルを阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

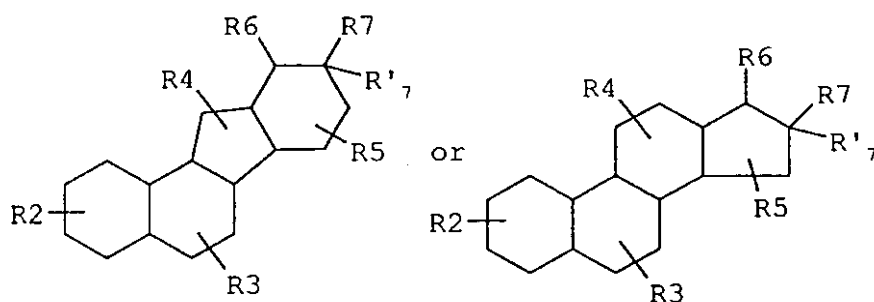
【請求項 14】 精製有機化合物を含有する、腭臓細胞の増殖および/または分化を調節するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 15】 精製有機化合物を含有する、異常なヘッジホッグ媒介シグナル伝達によって特徴付けられる疾患を有すると診断された患者においてヘッジホッグタンパク質によってもたらされるシグナルを阻害するための組成物であって、前記化合物が、750 amu 未満の分子量を有する有機分子である精製ヘッジホッグアンタゴニストであることを特徴とする組成物。

【請求項 16】 局所投与用に製剤化されることを特徴とする請求項 9 から 15 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 17】 前記化合物が、下記一般式 (I) で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ -、ノル - またはホモ - 誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 から 16 いずれか 1 項記載の組成物。

【化 1】



一般式 I

[式中、原子価および安定性が許容するごとく、

R2、R3、R4 および R5 は、各々が結合した環に対する 1 以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール

、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R6、R7およびR'7は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $=S$ 、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し、あるいは、

R6およびR7、またはR7およびR'7は一緒になって、例えば、置換されているまたは置換されていない環または多環を形成し、但し、R6、R7、またはR'7のうちの少なくとも1つは存在し、第一級もしくは第二級アミンを含み；

R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

mは0から8の整数である。]

【請求項18】 R2およびR3が、各出現につき、 $-OH$ 、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、または $-C(O)-R8$ であり；

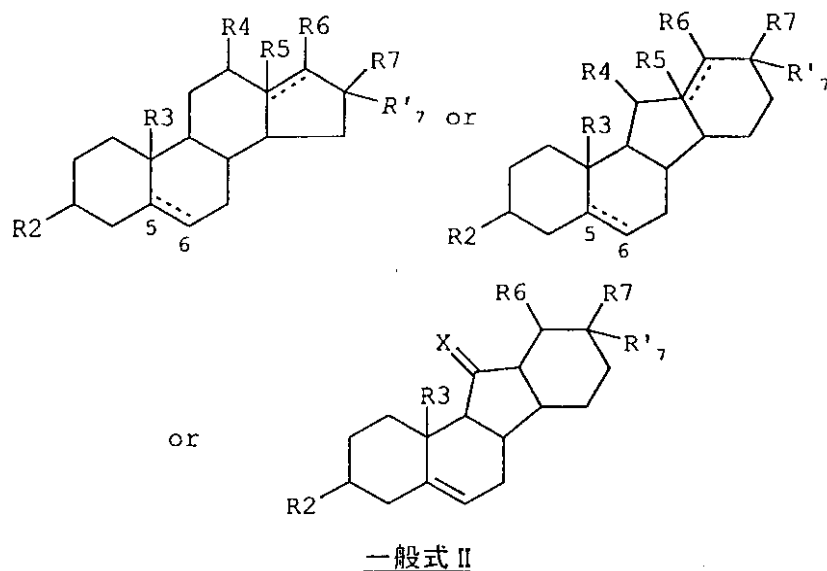
R4が、各出現につき、存在しないか、あるいは $-OH$ 、 $=O$ 、アルキル、 $-O-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルキル、または $-C(O)-R8$ を表し；

R6、R7、およびR'7は、各々、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミン、イミン、アミド、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、エーテル、チオエーテル、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し、あるいはR7およびR'7は一緒になってペルヒドロフロ[3,2-b]ピリジン、ピラノピペリジン、キノリン、インドール、ピラノピロール、ナフチリジン、チオフラノピペリジン、またはチオピラノピペリジンのごときフラノピペリジンを形成し、但し、R6、R7、またはR'7のうちの少なくとも1つは存在し、第一級アミンまたは第二級アミンを含み；

R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環であることを特徴とする請求項17記載の組成物。

【請求項19】 前記化合物が、下記一般式(II)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化2】



[式中、R2、R3、R4およびR5は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア

リール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R6、R7およびR'7は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表すか、あるいは、

R6およびR7、またはR7およびR'7は一緒になって、例えば、置換されているまたは置換されていない環または多環を形成し、但し、R6、R7、またはR'7のうちの少なくとも1つは存在し、第一級もしくは第二級アミンを含み；

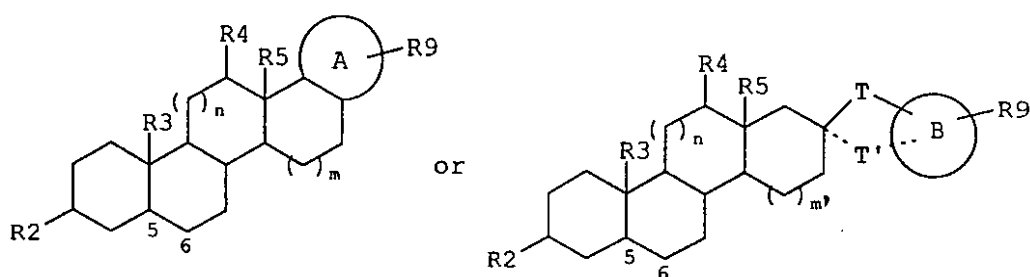
R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

XはOまたはSを表し；

mは0から8の整数である。]

【請求項20】 前記化合物が、下記一般式(III)、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化3】



一般式 III

[式中、R2、R3、R4およびR5は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

AおよびBは単環または多環基を表し；

Tは1-10結合長さのアルキル、アミノアルキル、カルボキシル、エステル、アミド、エーテルまたはアミン結合を表し；

T'は存在しないか、あるいは1-3結合長さのアルキル、アミノアルキル、カルボキシル、エステル、アミド、エーテルまたはアミン結合を表し、ここで、もしTおよびT'が一緒に存在すれば、TおよびT'は環AまたはBと一緒にあって5-8環原子の共有結合閉環を形成し；

R8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R9は環AまたはBに対する1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド

、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

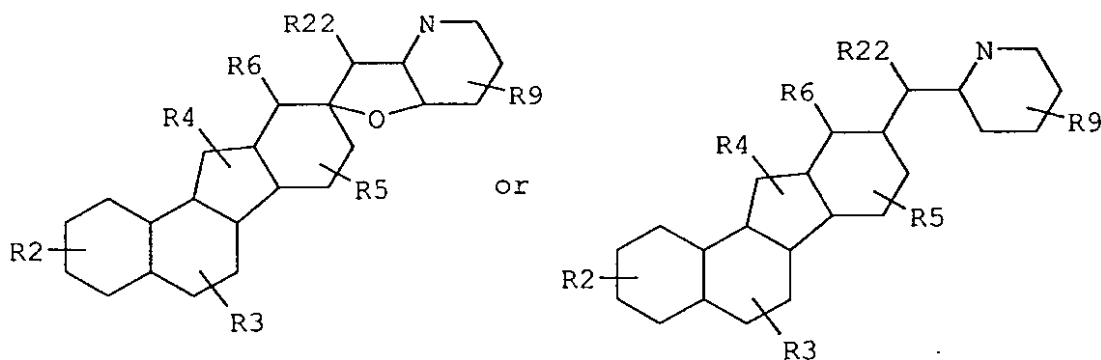
m は 0 から 8 の整数であり；

n および m' は、独立して、0、1 または 2 を表し；

但し、A および R9、または T、T'、B および R9 は一緒になって少なくとも 1 個の第一級または第二級アミンを含む。]

【請求項 21】 前記化合物が、下記一般式 (IV) で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および / またはそのセコ -、ノル - またはホモ - 誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 から 16 いずれか 1 項記載の組成物。

【化 4】



一般式 IV

[式中、R2、R3、R4 および R5 は、各々が結合した環に対する 1 以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R6 は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R8 はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

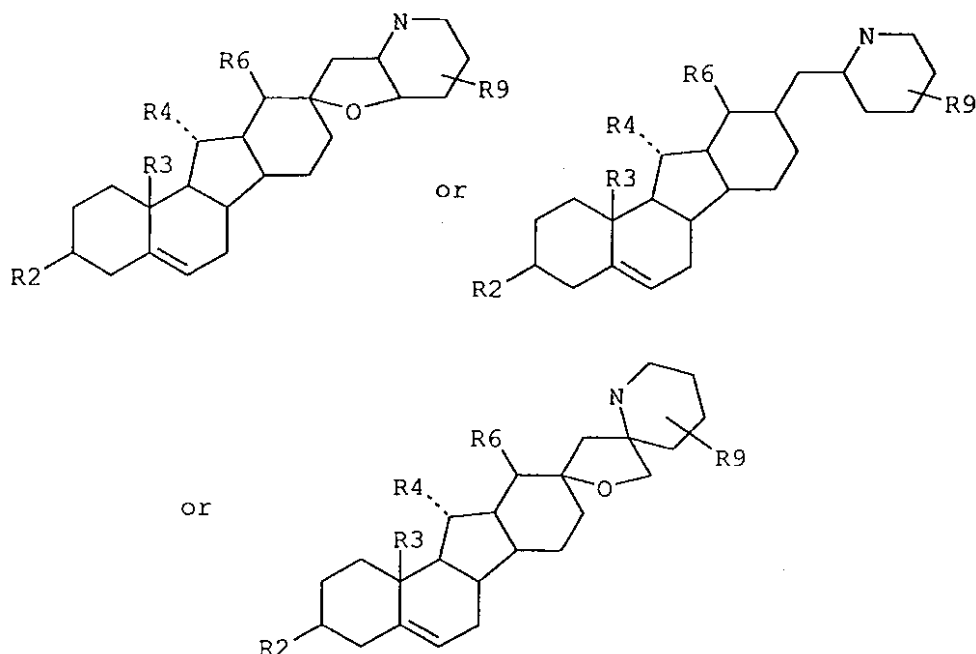
R9 は 1 以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R22 は存在しないか、あるいはアルキル、アルコキシまたは -OH を表し；

m は 0 から 8 の整数である。]

【請求項 22】 前記化合物が、下記一般式 (V) で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および / またはそのセコ -、ノル - またはホモ - 誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項 1 から 16 いずれか 1 項記載の組成物。

【化 5】



一般式 V

[式中、R₂、R₃およびR₄は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

R₆は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

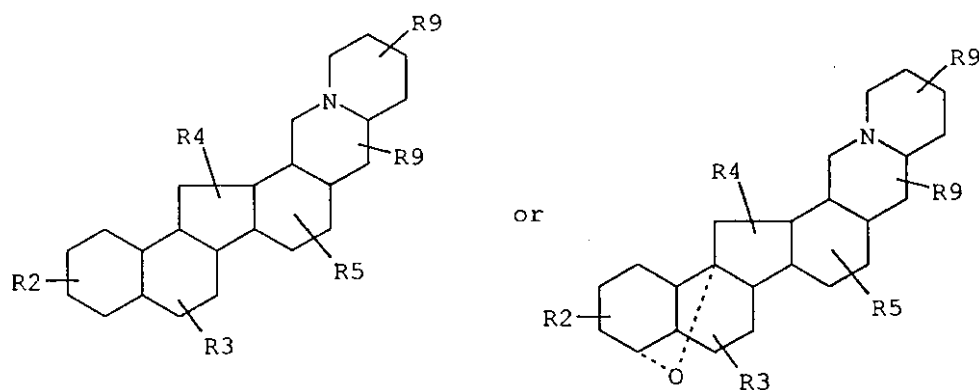
R₈はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R₉は1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、=O、=S、アルコキシ、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または-(CH₂)_m-R₈を表し；

mは0から8の整数である。]

【請求項23】 前記化合物が、下記一般式(VI)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化6】



一般式 VI

[式中、R 2、R 3、R 4およびR 5は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、= O、= S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

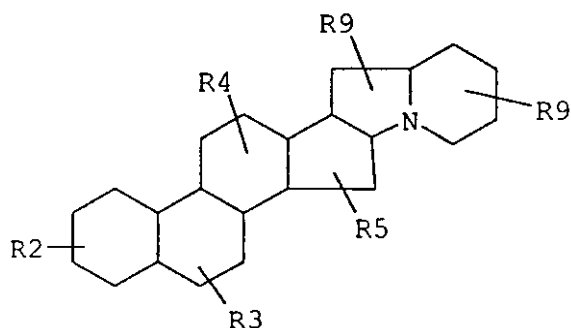
R 8はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R 9は1以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、= O、= S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

mは0から8の整数である。]

【請求項24】 前記化合物が、下記一般式(VII)で表されるステロイドアルカロイド、またはその不飽和形態および/またはそのセコ-、ノル-またはホモ-誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項1から16いずれか1項記載の組成物。

【化7】



一般式 VII

[式中、R 2、R 3、R 4およびR 5は、各々が結合した環に対する1以上の置換基を表し、各出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、= O、= S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

R 8 はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

R 9 は 1 以上の置換基を表し、これは、各出現につき、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、= O、= S、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アルデヒド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R 8$ を表し；

m は 0 から 8 の整数である。]

【請求項 25】 前記ステロイドアルカロイドが、アルドステロン、アンドロスタン、アンドロステン、アンドロステンジオン、アンドロステロン、コレカルシフェロール、コレスタン、コール酸、コルチコステロン、コルチゾール、酢酸コルチゾール、コルチゾン、酢酸コルチゾン、デオキシコルチコステロン、ジギトキシゲニン、エルゴカルシフェロール、エルゴステロール、エストラジオール - 17 - 、エストラジオール - 17 - 、エストリオール、エストラン、エストロン、ヒドロコルチゾン、ラノステロール、リトコール酸、メストラノール、 - メタゾン、プロドニソン、プレグナン、プレグネノロン、プロゲステロン、スピロノラクトン、テストステロン、トリアムシノロンおよびその誘導体の生物学的活性を実質的に妨害しないことを特徴とする請求項 17 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 26】 前記ステロイドアルカロイドが、核ホルモン受容体に特異的に結合しないことを特徴とする請求項 17 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 27】 前記ステロイドアルカロイドが、エストロゲンまたはテストロン受容体に特異的に結合しないことを特徴とする請求項 17 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 28】 前記ステロイドアルカロイドが、治療濃度においてエストロゲン活性を持たないことを特徴とする請求項 17 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 29】 前記化合物が、1 mM 以下の ED50 でヘッジホッグ媒介シグナル伝達を阻害することを特徴とする請求項 1 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 30】 前記化合物が、1 μM 以下の ED50 でヘッジホッグ媒介シグナル伝達を阻害することを特徴とする請求項 1 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

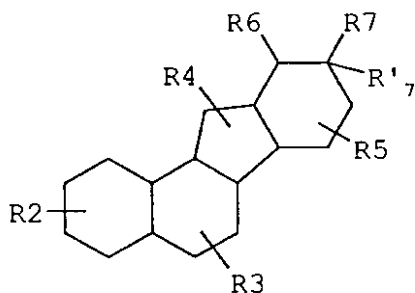
【請求項 31】 前記化合物が、1 nM 以下の ED50 でヘッジホッグ媒介シグナル伝達を阻害することを特徴とする請求項 1 から 24 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 32】 ヘッジホッグ経路の異常活性化を有する細胞の増殖を防ぐための医薬を製造する方法であって、

医薬的に許容される賦形剤中にヘッジホッグシグナル伝達経路の阻害剤であるステロイドアルカロイドを製剤化して滅菌医薬を形成する工程を含み、

前記ステロイドアルカロイドが、750 amu 未満の分子量を有しかつ *smoothed* と相互作用し、さらに下記一般式で表されるか、またはその不飽和形態および/またはそのセコ - 、ノル - またはホモ - 誘導体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする方法。

【化 8】



[式中、原子価および安定性が許容するごとく、

R 2、R 3、R 4 および R 5 は、各々が結合した環に対する 1 以上の置換基を表し、各

出現につき、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $=S$ 、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し；

$R6$ 、 $R7$ および $R'7$ は存在しないか、あるいは独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $=S$ 、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、チオール、アミン、イミン、イミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキシアミド、アンヒドリド、シリル、エーテル、チオエーテル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノエーテル、ケトン、アルデヒド、エステル、または $-(CH_2)_m-R8$ を表し、あるいは、

$R6$ および $R7$ 、または $R7$ および $R'7$ は一緒になって、例えば、置換されているまたは置換されていない環または多環を形成し、但し、 $R6$ 、 $R7$ 、または $R'7$ のうちの少なくとも1つは存在し、第一級もしくは第二級アミンを含み；

$R8$ はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；

m は0から8の整数である。]

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

(発明の概要)

本発明は、ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する方法および試薬に関する。例えば、本発明は、ヘッジホッグ蛋白質に感受性の細胞を、ヘッジホッグ蛋白質に対する該細胞の感受性を減少させるのに十分な量のステロイドアルカロイド、または他の小分子に接触させることを含むヘッジホッグ蛋白質によって生産されたパラクリンおよび/またはオートクリンシグナルを阻害する方法および試薬を利用する。他の態様において、本発明は、細胞を、成長状態を調節する、例えば、正常 ptc 経路に作動するまたは $smoot h e n e d$ 活性に拮抗するのに十分な量の、ステロイドアルカロイドまたは他の小分子のごとき ptc アゴニストと接触させることを含む、 ptc 機能喪失または $smoot h e n e d$ 機能獲得から得られた異常成長状態を阻害する方法および試薬を利用する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

いずれかの特定の理論に拘束させるつもりはないが、ヘッジホッグシグナリングを阻害するジェルピンおよび他のステロイドアルカロイドの能力は、 $p a t c h e d$ または $smoot h e n e d$ - 媒介シグナル伝達経路と相互作用する、あるいは ptc および/または $smoot h e n e d$ - 媒介シグナル伝達経路を活性化する蛋白質の能力に干渉するかかる分子の能力によるものであり得る。例えば、主題の阻害剤は、 $p a t c h e d$ ヘッジホッグ受容体のステロール感知ドメインと相互作用でき、あるいはヘッジホッグ蛋白質、例えば、コレステロール - 修飾蛋白質の能力に少なくとも干渉でき、その受容体、または受容体に会合した他の分子、またはヘッジホッグ - 媒介シグナル伝達に関与する蛋白質と相互作用することができる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 7 】

かくして、本発明の方法は、例えば、広い範囲の細胞、組織および器官の修復および/または機能的効率の調節において、シグナル経路の s m o o t h e n e d または下流成分の活性化を阻害することによるごとくして、ヘッジホッグシグナル経路に拮抗するステロイドアルカロイド、および他の小分子の使用を含み、神経組織の調節、骨および軟骨形成および修復、精子形成の調節、平滑筋の調節、原始腸に由来する肺、肝臓および他の器官の調節、ホメオスタシス機能の調節、皮膚および毛髪成長の調節の範囲の治療および化粧適用を有する。従って、本発明の方法および組成物は、主題の阻害剤の使用を含み、全てのかかる使用につき、ヘッジホッグ蛋白質のアンタゴニストを含むことができる。さらに、主題の方法は、培養で供される細胞（イン・ピトロ）、または全動物における細胞（イン・ビボ）で行うことができる。例えば、P C T 出願 W O 9 5 / 1 8 8 5 6 および W O 9 6 / 1 7 9 2 4（その明細書を出典明示して本明細書の一部とみなす）に対して行うことができる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 8 】

好ましい具体例において、主題の方法は、ヘッジホッグの機能獲得、p t c 機能喪失または s m o o t h e n e d 機能獲得の表現型を有する上皮細胞を治療するためのものである。例えば、主題の方法は基底細胞癌または他の増殖性障害を治療または予防するのに使用することができる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 5 】

用語「s m o o t h e n e d 機能獲得」とは、p t c 遺伝子の異常修飾または突然変異、または遺伝子の増大したレベルをいい、その結果、細胞とヘッジホッグ蛋白質との接触、例えば、ヘッジホッグ経路の異常活性化に似た表現型となる。いずれかの特定の理論に拘束されるつもりはないが、p t c は細胞に直接的にシグナル付与できず、むしろヘッジホッグシグナリングにおいて p t c の下流に位置したもう 1 つの膜結合蛋白質である s m o o t h e n e d と相互作用する（Marigo ら（1996）Nature 384：177 - 179）。遺伝子 smo はショウジョウバエにおける各セグメントの正しいパターンニングに必要なセグメント - 極性遺伝子である（Alcedo ら，（1996）Cell 86：221 - 232）。smo のヒトホモログが同定されている。例えば、Stone ら（1996）Nature 384：129 - 134 および GenBank 受託番号 U84401 参照。s m o o t h e n e d 遺伝子はヘテロトリマー G 蛋白質がカップリングされた受容体；すなわち、7 - 膜貫通領域の特徴を持つ一体化膜蛋白質をコードする。この蛋白質は Drosophila Frizzled（Fz）蛋白質、無翼経路のメンバーに対する相同性を示す。smo は Hh シグナルの受容体をコードすると元来考えられている。しかしながら、この示唆は、p t c につき Hh 受容体を得られた証拠として引き続いて否認された。かくして、Smo を発現する細胞は Hh に結合せず、Smo は Hh と直接相互作用しないことを示す（Nusse（1996）Nature 384：119 - 120）。むしろ、その受容体 P T C H に対する S o n i c ヘッジホッグ（S

H H) の結合は、smoothened (S M O) 7 - スパン膜貫通蛋白質の P T C H に
よって正常阻害を妨げると考えられる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

最近、smoothened 突然変異の活性化が散在性基底細胞癌 (X i e ら (1998) Nature 391:90-2) および中枢神経系の原始神経外胚葉 (R e i f e n b e r g e r ら (1998) Cancer Res 58:1798-803) で起こることが報告されている。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

用語「ヘッジホッグアンタゴニスト」とは、ヘッジホッグシグナリング経路に拮抗する化合物をいう。かくして、該用語はヘッジホッグ - 媒介シグナル伝達、ならびに $p t c^{1 \circ f}$ または $s m o^{g \circ f}$ 突然変異に由来するもののごときヘッジホッグ - 独立性シグナルの阻害剤を含む。本発明の意味において、かかるアンタゴニストは、ステロール輸送の阻害を介するときコレステロールホメオスタシスを破壊する能力 (例えば、クラス 2 阻害剤)、ヘッジホッグ受容体部位に結合し、ヘッジホッグの受容体への同時結合を阻害する、あるいは非競合的および / またはアロステリック効果によって、結合するヘッジホッグに対する細胞の応答を阻害する、あるいは $p t c^{1 \circ f}$ または $s m o^{g \circ f}$ の効果を阻害する、例えば、野生型表現型に似た表現型に逆行する能力のような特徴を有するジェルビンの能力を模倣する化合物を含むことができる。かくして、該用語は $p t c$ アゴニストおよび smoothened アンタゴニストを含む。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

用語「 $p t c$ アゴニスト」とは、標的遺伝子の抑制転写に対するとき $p t c$ の生物活性を増強しまたは再降伏する剤をいう。好ましい $p t c$ アゴニストを用いて、 $p t c$ 機能喪失および / または smoothened 機能獲得を克服することができ、後者は smoothened アンタゴニストという。