

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-504474

(P2011-504474A)

(43) 公表日 平成23年2月10日(2011.2.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 5 0
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-534409 (P2010-534409)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月21日 (2008.11.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年7月26日 (2010.7.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/009880
 (87) 国際公開番号 W02009/065596
 (87) 国際公開日 平成21年5月28日 (2009.5.28)
 (31) 優先権主張番号 07022695.6
 (32) 優先日 平成19年11月22日 (2007.11.22)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 510053400
 ベーリンガー インゲルハイム インテル
 ナツィオナル ゲゼルシャフト ミット
 ベシュレンクテル ハフツング
 Boehringer Ingelheim
 International GmbH
 ドイツ連邦共和国 インゲルハイム アム
 ライン ビンゲルストラッセ 173
 Binger Strasse 173,
 D-55216 Ingelheim
 am Rhein, Germany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー氏病を治療するためのMn k インヒビターの使用

(57) 【要約】

本発明は、タオロパシーの診断、緩和、治療及び／又は予防のための、Mn k 1 及び／又はMn k 2 のキナーゼ活性のモジュレータの使用に関する。特に本発明は、アルツハイマー氏病の診断、緩和、治療及び／又は予防のためのMn k 1 及び／又はMn k 2 キナーゼのモジュレータの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タウロパシーの診断、緩和、治療及び／又は予防のための薬剤を製造するための M n k 1 及び／又は M n k 2 キナーゼのモジュレータの使用

【請求項 2】

モジュレータが、M n k 1 及び／又は M n k 2 キナーゼに対する抗体又は抗体フラグメント、アンチセンス分子、リボザイム又は R N A i 分子及び／又は低分子量有機性分子である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

モジュレータがインヒビターである、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

10

【請求項 4】

モジュレータが、チエノピリミジン、ピラゾロピリミジン又はピロロピリミジン化合物又はその製薬学的に認容性の塩である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

インヒビターが、E D J 1 0 1 4 0 1 化合物又はその製薬学的に認容性の塩である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

インヒビターが、E D J 1 0 0 8 6 9 化合物又はその製薬学的に認容性の塩である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 7】

タウロパシーが、タウ含有細胞間神経原線維変化 (N F T s) 及びアミロイド - 含有プラークの同時発生を示す疾病から選択される、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

タウロパシーが、アルツハイマー氏病、クロイツフェルトヤコブ病、拳闘家痴呆、ダウン症候群、ゲルストマン - ストロイスラー - シャインカー病、封入体性筋炎、プリオンタンパク質大脳アミロイド血管障害から成る群から選択される、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

タウロパシーが、特異なアミロイド - 含有プラークを有しない疾患から選択される、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 10】

タウロパシーが、前頭側頭型痴呆 (F T D)、第 17 染色体に関連するパーキンソン症を伴う前頭側頭型痴呆 (F T D T - 17)、ピック病、もつれ優勢型アルツハイマー氏病、皮質基底核変性、筋萎縮性側索硬化症 / パーキンソン症痴呆症候群、好銀性顆粒痴呆、石灰沈着を伴う慢性神経原繊維変性、ハラーホルデンスパッツ病、多発性統萎縮症、ニーマンピッグ病 C 型、進行性皮質下部神経膠症、進行性核上性麻痺及び亜急性硬化性全脳炎から成る群から選択される、請求項 1 から 6 及び 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 11】

タウロパシーがアルツハイマー氏病である、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の使用。

40

【請求項 12】

薬剤が診断薬である、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】

薬剤が治療薬である、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】

単一治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】

50

併用治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】

タウロパシーの緩和、治療及び / 又は予防のために適した少なくとも 1 種の薬剤と組合せての請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

アルツハイマー氏病の緩和、治療及び / 又は予防のために適した少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせての請求項 15 に記載の使用。

【請求項 18】

他の薬剤が NMDA アンタゴニスト又はアセチルコリンエステラーゼインヒビターである、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

NMDA アンタゴニストがメマンチンであり、かつアセチルコリンエステラーゼインヒビターがドネペジル、リバスチグミン及びガランタミンから選択される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

タウロパシーの診断、緩和、治療及び / 又は予防のための薬剤をスクリーニングする方法において、

(d) 化合物を、少なくとも部分的に単離及び / 又は精製された Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼと接触させ、

(e) Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの活性を、タウたんぱく質のリン酸化上で決定し、かつ、

(f) Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの活性を減少させる化合物を選択する、工程を含む、前記方法。

【請求項 21】

タウたんぱく質がヒトタウたんぱく質である、請求項 17 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 22】

工程 (b) 及び (c) 中の Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの活性を、残基 Ser262 及び / 又は Ser356 上のタウたんぱく質のリン酸化を測定することによって決定する、請求項 17 又は 18 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 23】

(e) Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼを発現する能力を有する細胞を提供するか、及び / 又は Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼ含有脳抽出物を提供し、

(f) 化合物を細胞及び / 又は脳抽出物と接触させ、

(g) Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの量及び / 又は活性を決定し、かつ、

(h) Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの量及び / 又は活性を減少させる化合物を選択する工程を含む、タウロパシーの診断、緩和、治療及び / 又は予防のための薬剤をスクリーニングする方法。

【請求項 24】

工程 (c) 及び (d) 中で Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの活性を、タウたんぱく質のリン酸化度合いにより決定する、請求項 20 に記載のスクリーニングの方法。

【請求項 25】

タウがヒトタウたんぱく質である、請求項 24 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 26】

工程 (c) 及び (d) 中の Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの活性を、残基 Ser262 及び / 又は Ser356 上のタウたんぱく質のリン酸化を測定することにより決定する、請求項 23 又は 25 に記載の方法。

【請求項 27】

Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼのモジュレータの薬剤的有効量をこれを必要とす

10

20

30

40

50

る対象に投与することを含む、タウロパシーの診断、緩和、治療及び／又は予防のための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タウロパシー (tauopathy) の診断、緩和、治療及び／又は予防のための、M n k 1 及び／又はM n k 2 のキナーゼ活性のモジュレータの使用に関する。特に、本発明は、アルツハイマー氏病の診断、緩和、治療及び／又は予防のための、M n k 1 及び／又はM n k 2 キナーゼ活性のモジュレータの使用に関する。

【0002】

10

アルツハイマー氏病は、進行性の認知力衰退、記憶力低下、神経精神障害及び挙動変化により特徴付けられる進行性の神経変性疾病である (Cummings、2004)。アルツハイマー氏病の発生率は、年齢と共に増加し、たとえば60歳の1%及び85歳の30%がこの病気を有する (Cummings、2004)。当該人口の増加年齢と組み合わせ得られるアルツハイマーケースの累加的増加は、近年のヘルケアシステムに関する脅迫的な負担となっている。アルツハイマーに対する近年の顕著な薬剤は、最良の状態で、穏やかな症状改善を示すものに過ぎず、市場においては実際の疾病改善治療手段は存在しない (Mount and Downton、2006; Roberson and Mucke、2006)。

【0003】

20

組織レベルにおけるアルツハイマー氏病の病理の際だった特徴 (及び100年前アルツハイマーにより最初に報告されたもの) は、細胞外プラーク及び細胞間神経原線維変化 (N F T s) 並びに増加した細胞死によるニューロンの損失である (Goedert and Spillantini、2006)。プラークは、主に - アミロイドペプチド (A 42) からなる凝集物を示し、この場合、これは、A P P 膜貫通型タンパク質のプロセッシングにより生じるタンパク質フラグメントである。N F T s は、過リン酸化タウ (T a u)、微小管結合タンパク質の凝集体である (Goedert and Spillantini、2006)。双方の場合において、細胞は大きい凝集体によってはではなく、むしろより小さいオリゴマータンパク質複合体により損傷されうる (SantaCruz et al.、2005; Gomez-Isla et al.、1997; Lesne et al.、2006; Jacobsen et al.、2006)。

【0004】

30

多年に亘って - アミロイド含有細胞外プラークに注目が集まった後に、タウ翻訳後変性、発現及び凝集における病理学的変化が、アルツハイマー氏病を含む多くの神経変性疾病において重要な役割を示すことが現在、高く評価されている (Goedert and Spillantini、2006; Kins and Beyreuther 2006)。特定のアミノ酸におけるタウのリン酸化は、微小管からの解離を招き、軸索内微小管網を不安定にし、これによって必須の輸送プロセスの崩壊をニューロン遠位部分において生じさせる (Kins and Beyreuther 2006; Biernat et al.、1993)。

【0005】

40

神経変性中のタウの役割の研究において最も有益であるのは、いわゆるタウロパシーであり、この場合、これは、タウの変化が神経変性を招く疾病である。このようなタウ介在型神経変性疾病に関する一つの重要な例は、第17染色体に関連する前頭側頭型痴呆及びパーキンソン症候群である。タウにおけるミスセンス変異を生じさせる30以上の疾病は、FTDP-17中に記載されており、その大部分は、微小管結合のための重要な領域であるタウの反復領域に集中発生する (Goedert and Spillantini、2006)。タウにおける最も多くのミスセンス変異は、微小管からのタウの解離を招き、その一方で、いくつかのみが凝集を生じさせ (Hasegawa et al.、1998, Goedert and Spillantini、2006)、これは、損なわれたタウ - 微小管相互作用が神経変性における原因的役割を有しうることを示す (Kins and Beyreuther)。

【0006】

50

ヒトのタウのS e r 2 6 2 は、たとえば反復配列中心 (central repeat) に局在するリ

ン酸化部位の例であり、ここでリン酸化は、微小管からのタウの解離を招き、かつ、in vitroでの微小管 タウ - 同時インキュベーションアッセイにおける微小管動態を変化させる (Biernat et al., 1993; Drewes et al., 1995 Mandelkow et al., 1995)。Ser 262のリン酸化は、ヒトアルツハイマー患者からの脳組織中で顕著に増加し、かつ疾病進行における早期の状態であってもよい (Hasegawa et al., 1992; Augustinack et al., 2002)。さらに、タウの病理が観察されるすべての神経変性疾患中で、タウが異常にリン酸化される (Lee et al., 2001)。

【0007】

さらに、e1F4Eのリン酸化は、アルツハイマー氏病の患者の脳組織中で顕著に増加し、かつe1F4F脳リン酸化レベルは、疾病の重症度と正の相関を示す (Li et al., 2004)。Mnk1及びMnk2は、in vivoでの唯一の適切なe1F4Fキナーゼであり (Ueda et al., 2004)、Mnk1、Mnk2又はその双方の活性が、アルツハイマー氏病患者の脳において増加することを示唆している。さらにMnk活性は、炎症性要因により増加し、この要因は、アルツハイマー氏病に関連するものである (Eikelenboom et al., 2006; Buxade et al., 2005)。しかしながら、Mnk活性における上昇が、単に、アルツハイマー氏病における神経的混乱の取るに足らない副産物であるのか、あるいは、疾病の開始時及び/又は進行時において役割を有するのかについては、研究されていない。

【0008】

したがって、本発明の基礎となる技術的課題は、タウロパシーが存在する神経変性疾患の診断、緩和、治療及び/又は予防のための手段及び方法を提供することである。特に、本発明の技術的課題は、特にアルツハイマー氏病を含む、タウタンパク質の過リン酸化によって生じる病理学的状態の診断、緩和、治療及び/又は予防のための手段及び方法を提供することである。

【0009】

前記技術的課題の解決は、請求項に記載された態様を提供することにより達成される。

【0010】

本発明のアプローチは、タウタンパク質の増加したリン酸化に関連し、かつ特に、タウの微小管結合領域の範囲内におけるアミノ酸残基の増加したリン酸化に関連するタンパク質キナーゼの同定及び特徴付けである。微小管結合領域の範囲内のSer 262及び/又はSer 356のリン酸化は、特に重要である。実際に、タウロパシーの病理学的プロセスにおけるタウをリン酸化するタンパク質キナーゼの同定は、タウロパシーが存在する神経変性疾患の治療のための潜在的治療標的を提供しうるものである。特に、このようなタンパク質キナーゼの同定は、アルツハイマー氏病の治療のための潜在的治療標的を提供しうる。

【0011】

タンパク質キナーゼは、多くの細胞性機能の調整において必要とされる重要な酵素である。キロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) のLKG - セリン/トレオニン - キナーゼ遺伝子は、微小管と関連する短命キナーゼとして報告されている (J. Cell Sci 1997, 110(2): 209-219)。ショウジョウバエに着目した化合物の開発における遺伝子分析は、RASシグナル経路の調節における役割を示唆している (Genetics 2000 153(3):1219-1230)。ショウジョウバエLKG - キナーゼの最も近いヒトホモログは、MAPキナーゼ干渉キナーゼ2 (MAP kinase interacting kinase 2) (Mnk2、例えばMnk2a及びMnk2b) 及びMAPキナーゼ干渉キナーゼ1 (MAP kinase interacting kinase 1) (Mnk1) 及びその変異体である。これらのキナーゼは、細胞質中に主に局在する。Mnksは、p42 - MAPキナーゼErk1及びErk2及びp38 - MAPキナーゼによりリン酸化されている。このリン酸化は成長因子、ホルボールエステル及び癌遺伝子、例えばRas及びMosに対する応答中で、かつストレスシグナル分子及びサイトカインにより引き起こされる。Mnkタンパク質のリン酸化は、真核生物開始因子4E (e1F4E) に対するそのキナーゼ活性を刺激する (EMBO J. 16: 1909-1920, 1997; Mol Cell Biol 19, 1871-1880, 1999; Mol Cell Biol 21, 743-754, 2001)。マウスにお

10

20

30

40

50

けるM n k 1及びM n k 2遺伝子の双方の同時破壊は、基礎的かつ刺激されたe l F 4 Fリン酸化を減少させる(Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004)。e l F 4 Fのリン酸化は、タンパク質翻訳の調整を生じる(Mol Cell Biol 22: 5500-5511, 2001)。

【0012】

共有に係る我々の特許出願WO 03/037362は、ヒトM n k遺伝子、特にヒトM n k 1及びM n k 2遺伝子と、体重又は熱産生の調整に関与する疾病との関連性を開示している。ヒトM n k遺伝子、特にM n k 2及びM n k 1が、疾病、例えば肥満症を含む代謝疾患、摂食障害、悪液質、糖尿病、高血圧、冠状動脈疾患、高コレステロール血症、異脂肪症(dyslipidemia)、変形性関節症、胆石、生殖器の癌及び睡眠時無呼吸症、及びR O S不全に関連する疾病、例えば糖尿病及び癌に関連することが推定される。WO 03/03762は、さ

10

【0013】

これまで、M n kキナーゼ及び特にM n k 1及び/又はM n k 2は、タウタンパク質の過リン酸化に直接的に影響し、かつこれによってタウ病理と関連しうることが記載されてきた。本願において、発明者は、組換えタウヒトタンパク質が、in vitroの組換えヒトM n k 1及び/又はM n k 2に対する基質であることを示した。特に、本発明者は、M n k 1及び/又はM n k 2が、ヒトタウ中で、S e r 2 6 2及びS e r 3 5 6をリン酸化することができ、この場合、M n k 1及びM n k 2の双方が、微小管との結合及びタウ凝集に

20

【0014】

関与する中心反復領域中に局在化されていることを見出した。したがって、驚くべきことに、M n k 1及び/又はM n k 2キナーゼの増加した活性が、S e r 2 6 2及び/又はS e r 3 5 6の増加したリン酸化を導くことができ、この場合、これは、神経微小管網の破壊及び結果として生じる神経変性発生を招きうることを見出した。

【0015】

これらの発見に基づいて、本発明者は、タウ異常が存在する神経変性疾患の診断、緩和、治療及び/又は予防において有用でありうるM n k 1及び/又はM n k 2キナーゼのモジュレータを同定することができた。

30

【0016】

したがって、本発明の課題は、タウロバシーの診断、緩和、治療及び/又は予防のための薬剤を製造するためのM n k 1及び/又はM n k 2キナーゼのモジュレータの使用である。好ましい実施態様において、本発明のM n k 1及び/又はM n k 2キナーゼのモジュレータは、アルツハイマー氏病の診断、緩和、治療及び/又は予防のためのものである。

40

【0017】

M n kホモログタンパク質及びこれをコードする核酸分子、特に、ヒトM n k - ホモログポリペプチド及びこのようなペプチドをコードする核酸は、共有に係る我々の出願WO 03/037362中に開示されている(参考のために本発明に含まれる)。特に、この出願は、ポリペプチド及びヒトM n k 2タンパク質及び変異体M n k 2 a及びM n k 2 b並びにヒトM n k 1タンパク質及び変異体M n k 1 a及びM n k 1 bをコードする核酸配列を開示する。

【0018】

本発明によるM n k 1及び/又はM n k 2キナーゼ又はこれらの変異体のモジュレータは、キナーゼ活性を変化、減少又は抑制する任意の化合物であってもよい。本発明の特に好ましい実施態様において、M n k 1及び/又はM n k 2キナーゼのモジュレータは、キナーゼの活性を減少又は抑制する化合物である。

50

【 0 0 1 9 】

したがって、本発明の M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼのモジュレータは、結合分子化合物であってもよく、この場合、この化合物は直接的にキナーゼ分子と相互に作用し、たとえば M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼに対する抗体又は抗体フラグメントである。本発明の抗体は、モノクローナル又はポリクローナル抗体、好ましくはモノクローナル抗体であってもよい。本発明の抗体は、全体抗体 (whole antibody) 又は抗原結合フラグメント、例えば F a b 又は F (a b ') 2 フラグメントであってもよく、この場合、これは、M n k 1 及び / 又は M n k 2 に対する特異的結合部位を含む。抗体は、組換え抗体、すなわち、一本鎖抗体又はこれらのフラグメント、すなわち、s c F v フラグメントであってもよい。

10

【 0 0 2 0 】

一方、M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼのモジュレータは、核酸レベルにおいて、たとえばアンチセンス核酸、S i R N A 分子及び / 又はリボザイム上で機能するものであってもよい。

【 0 0 2 1 】

最終的に、本発明の好ましい実施態様によれば、M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼに活性のモジュレータは、M n k 1 及び / 又は M n k 2 のキナーゼ活性を抑制及び / 又は減少させる化合物から選択される。極めて好ましい実施態様において、本発明のモジュレータは、M n k 1 及び / 又は M n k 2 のキナーゼ活性のインヒビターである。

20

【 0 0 2 2 】

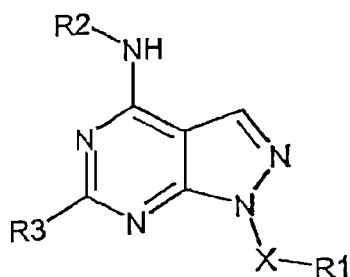
好ましいモジュレータ、特に M n k 1 及び / 又は M n k 2 又はこれらの変異体、例えば M n k 1 a、M n k 1 b、M n k 2 a 又は M n k 2 b のキナーゼ活性のインヒビターは、共有に係る我々の国際特許出願 WO 2006/066937 (22 December 2005 出願) 及び PCT/EP2006/005980 (21 June 2006) に記載されており、これらの双方は参考のために本発明に含まれる。

【 0 0 2 3 】

M n k 1 及び / 又は M n k 2 又はこれらの変異体のキナーゼ活性を調整する (好ましくは抑制する) 特に好ましい化合物は、一般式 (I)

【 化 1 】

30



(I)

40

[式中、R¹ は 6 ~ 10 個の炭素原子を有する置換されたアリールであるか、あるいは、5 ~ 10 個の環原子を有する場合により置換されたヘテロアリールであり、その際、置換基は、1 又はそれ以上の R⁴ であり、その際、R⁴ は独立してハロゲン、C N、C O O R⁵、O R⁵、C (O) N (R⁵ R^{5 a})、S (O)₂ N (R⁵ R^{5 a})、S (O) N (R⁵ R^{5 a})、S (O)₂ R⁵、N (R⁵) S (O)₂ N (R⁵ R^{5 a})、S R⁵、N (R⁵ R^{5 a})、O C (O) R⁵、N (R⁵) C (O) R^{5 a}、N (R⁵) S (O)₂ R^{5 a}、N (R⁵) S (O) R^{5 a}、N (R⁵) C (O) N (R^{5 a} R^{5 b})、N (R⁵) C (O) O R^{5 a}、O C (O) N (R⁵ R^{5 a})、オキソ (= O) であり、その際、当該環は少なくとも部分的に置換されており、C (O) R⁵、T¹ であるか、あるいは、C₁ ~ C₆ アルキルであり、その際、C₁ ~ C₆ アルキルは場合により 1 又はそれ以上の R⁶ によ

50

り置換されており、

R^5 、 R^{5a} 及び R^{5b} は独立して、 H 、 T^1 及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから成る群から選択されており、その際、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは場合によっては 1 又はそれ以上の R^7 により置換されており、

R^6 、 R^7 は独立して、ハロゲン、 CN 、 $COOR^8$ 、 OR^8 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)N(R^8R^{8a})$ 、 $S(O)_2N(R^8R^{8a})$ 、 $S(O)N(R^8R^{8a})$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $N(R^8)S(O)_2N(R^{8a}R^{8b})$ 、 SR^8 、 $N(R^8R^{8a})$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $N(R^8)C(O)R^{8a}$ 、 $N(R^8)S(O)_2R^{8a}$ 、 $N(R^8)S(O)R^{8a}$ 、 $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$ 、 $N(R^8)C(O)OR^{8a}$ 、 $OC(O)N(R^8R^{8a})$ 及び T^1 から成る群から選択されており、

R^8 、 R^{8a} 、 R^{8b} は独立して H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び T^1 から成る群から選択されており、

その際、 T^1 は $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアリキル、 $C_4 \sim C_{10}$ -ビスシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ -ヘテロシクリル、 $C_4 \sim C_{10}$ -ヘテロビスシクリル、6～10個の炭素原子を有するアリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリールであり、その際、 T^1 は、場合により 1 又はそれ以上の R^9 により置換されており、その際、 R^9 は独立してハロゲン、 CN 、 $COOR^{10}$ 、 OR^{10} 、 $C(O)N(R^{10}R^{10a})$ 、 $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$ 、 $S(O)N(R^{10}R^{10a})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$ 、 SR^{10} 、 $N(R^{10}R^{10a})$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $N(R^{10})C(O)R^{10a}$ 、 $N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$ 、 $N(R^{10})S(O)R^{10a}$ 、 $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$ 、 $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$ 、 $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$ 、オキソ(=O)、その際、環は少なくとも部分的に置換されており、 $C(O)R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、その際、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合によっては 1 又はそれ以上のハロゲンにより置換されており、この場合、これは同一又は異なっており；

R^{10} 、 R^{10a} 及び R^{10b} は独立して H 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから成る群から選択されており、その際、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合によっては 1 又はそれ以上のハロゲンにより置換されており、この場合、これは同一又は異なっており、

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、アセチル基又は尿素であり、

R^3 は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はアミノ基であり、かつ、

X は結合である] のピラゾロピリミジン化合物又はその製薬学的に認容性の塩である。

【0024】

$Mnk1$ 及び / 又は $Mnk2$ キナーゼの活性を調整、好ましくは抑制するための特に好ましい化合物はピラゾロピリミジン化合物 EDJ100869、EDJ101424、EDJ101441、EDJ101457、EDJ101458、EDJ101472 及び EDJ101496 であり、これらは、共有に係る我々の出願 WO 2006/066937 及び図 4 に示されている。このピラゾロピリミジン化合物のこのクラスの最も好ましい化合物は、化合物 EDJ100869 である。

【0025】

さらに、 $Mnk1$ 及び / 又は $Mnk2$ キナーゼ又はこれらの変異体の活性を調整、特に抑制するための極めて好ましい化合物は、一般式 (II)

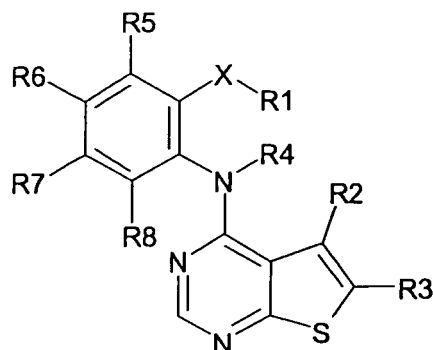
10

20

30

40

【化 2】



(II)

10

[式中、XはO、S、SO₂、CH₂、CHR_{1a}、CR_{1a}R_{1b}、CH(ハロゲン)、C(ハロゲン)₂、C=O、C(O)NR_{1a}、NH又はNR_{1a}、その際、R_{1a}及びR_{1b}はC₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-アルキルC₃～C₁₀-シクロアルキル、C₃～C₁₀-シクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキルであり、その際、R_{1a}及びR_{1b}は場合により1又はそれ以上のR₉により置換されており、

20

R¹は水素、C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-アルキルC₃～C₁₀-シクロアルキル、C₃～C₁₀-シクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀-アリール、C₁～C₆-アルキルC₆～C₁₀-アリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₅～C₁₀-ヘテロアリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキルC₅～C₁₀-ヘテロアリール、その際、R₁は場合によっては1又はそれ以上のR₉により置換されているか、あるいは、

30

XがNR_{1a}、CHR_{1a}、C(O)NR_{1a}又はCR_{1a}R_{1b}である場合には、R₁はR_{1a}を有する炭素環又はヘテロ環を形成してもよく、かつN又はC原子がこれに結合しており、この場合、これはN、S及びOから選択された1又はそれ以上の付加的なヘテロ原子を含有していてもよく、この場合、これは1又はそれ以上のR₉により置換されていてもよく、

R²及びR³は同一か又は異なって、かつ独立して水素、C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-アルキルC₃～C₁₀-シクロアルキル、C₃～C₁₀-シクロアルキル、C₆～C₁₀-アリール、C₁～C₆-アルキルC₆～C₁₀-アリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₅～C₁₀-ヘテロアリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキルC₅～C₁₀-ヘテロアリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキルであるか、あるいは、結合されたC原子と一緒に、C₃～C₇-シクロアルキル又は3～10員のヘテロシクロアルキル基を形成し、その際、R₂及びR₃は場合によっては1又はそれ以上のR₉により置換されており、さらにR₂はR₉であってもよく、かつさらにR₃はR₁₀であってもよく、

40

R₄は水素、C₁～C₄-アルキル、尿素、チオ尿素又はアセチルであり、場合によっては1又はそれ以上のR₉により置換されているか、

あるいは、R₄はR₁を有する5又は6員のヘテロ環を形成していてもよく、

R₅、R₆、R₇及びR₈は同一か又は異なって、かつ別個にH又はR₉から選択され、

50

R₉ は独立してハロゲン、CN、COOR₁₁、OR₁₁、C(O)N(R₁₁R_{11a})、S(O)₂N(R₁₁R_{11a})、S(O)N(R₁₁R_{11a})、S(O₂)R₁₁、N(R₁₁)S(O₂)N(R_{11a}R_{11b})、SR₁₁、N(R₁₁R_{11a})、OC(O)R₁₁、N(R₁₁)C(O)R_{11a}、N(R₁₁)S(O₂)R_{11a}、N(R₁₁)S(O)R_{11a}、N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b})、N(R₁₁)C(O)OR_{11a}、OC(O)N(R₁₁R_{11a})、オキソ(=O)であり、その際、環は少なくとも部分的に飽和されており、C(O)R₁₁、C₁~C₆-アルキル、フェニル、C₃~C₇-シクロアルキル又はヘテロシクリル、その際、C₁~C₆-アルキル、フェニル、C₃~C₇-シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合によっては1又はそれ以上のR₁₀により置換されており、

R₁₀ は独立してハロゲン、CN、OR₁₁、S(O)₂N(R₁₁R_{11a})、S(O)N(R₁₁R_{11a})、S(O)₂R₁₁、N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b})、SR₁₁、N(R₁₁R_{11a})、OC(O)R₁₁、N(R₁₁)C(O)R_{11a}、N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}、N(R₁₁)S(O)R_{11a}、N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b})、N(R₁₁)C(O)OR_{11a}、OC(O)N(R₁₁R_{11a})、オキソ(=O)であり、その際、環は少なくとも部分的に飽和されており、C(O)R₁₁、C₁~C₆-アルキル、フェニル、C₃~C₇-シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、その際、C₁~C₆-アルキル、フェニル、C₃~C₇-シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合により1又はそれ以上のR₉により置換されており、

R₁₁、R_{11a}、R_{11b} は独立して水素、C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-アルキルC₃~C₁₀-シクロアルキル、C₃~C₁₀-シクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有するC₁~C₆-アルキル3~10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3~10員のヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀-アリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5~10員のヘテロアリールであり、その際、R₁₁、R_{11a}、R_{11b} は場合により1個又はそれ以上のR₉により置換されている]のチエノピリミジン化合物又はその代謝物、プロドラック又は製薬学的に認容性の塩である。

【0026】

好ましいチエノピリミジン化合物は図5に示されている。本発明によるMnk1及び/又はMnk2キナーゼの極めて好ましいモジュレータ及び特にインヒビターは、チエノピリミジン化合物 EDJ101401、この場合、これは、共有に係る我々の出願PCT/EP2006/005980に記載されており、これは3-エトキシ-4-(5-メチル-チエノ[2,3-D]ピリミジン-4-イルアミノ)-ベンズアミドである。

【0027】

Mnk1及び/又はMnk2キナーゼの他の好ましいインヒビターは、共有に係る我々の出願EP 06 007 454 (7 April 2006出願)に記載されたチエノピリミジン化合物及び共有に係る我々の欧州特許出願EP 06 014 297 (10 July 2006出願)のピロロピリミジン化合物である(双方はここで参考のために引用する)。

【0028】

他の好ましい実施態様において、本発明のモジュレータ、特にインヒビター化合物は、一般式(III)

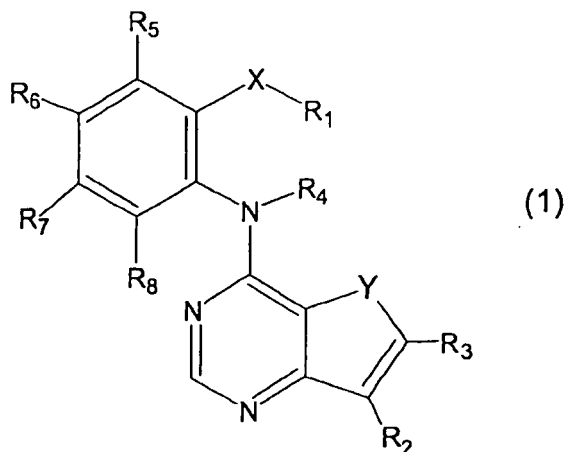
10

20

30

40

【化 3】



(III)

10

20

30

40

50

[式中、YはNH又はSであり、
Xは単結合、O、S、SO₂、CH₂、CHR_{1a}、CR_{1a}R_{1b}、CH(ハロゲン)、
C(ハロゲン)₂、C=O、C(O)NR_{1a}、NH又はNR_{1a}、その際R_{1a}及び
R_{1b}はC₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-アルキルC₃～C₁₀-シクロアルキル、
C₃～C₁₀-シクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子
を有するC₁～C₆-アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから
選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキルであ
り、その際、R_{1a}及びR_{1b}は場合により1又はそれ以上のR₉により置換されており

、
R₁は水素、C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-アルキルC₃～C₁₀-シクロアルキ
ル、C₃～C₁₀-シクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテ
ロ原子を有するC₁～C₆-アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びO
から選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキル
、C₆～C₁₀-アリール、C₁～C₆-アルキルC₆～C₁₀-アリール、N、S及び
Oから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₅～C₁₀-ヘテロアリール、
N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキル
C₅～C₁₀-ヘテロアリールであり、その際、R₁は場合によっては1又はそれ以上の
R₉により置換されているか、

XがNR_{1a}、CHR_{1a}、C(O)NR_{1a}又はCR_{1a}R_{1b}である場合には、R₁
はR_{1a}を有する5又は6員の飽和、不飽和又は芳香族の炭素環又はヘテロ環を形成して
もよく、かつN又はC原子が結合しており、この場合、この環は、N、S及びOから選択
された1又はそれ以上の付加的なヘテロ原子を含有していてもよく、この場合、これは1
又はそれ以上のR₉により置換されていてもよく、

R₂及びR₃は同一又は異なって、かつ独立して水素、C₁～C₆-アルキル、C₁～C
6-アルキルC₃～C₁₀-シクロアルキル、C₃～C₁₀-シクロアルキル、C₆～C
10-アリール、C₁～C₆-アルキルC₆～C₁₀-アリール、N、S及びOから選択
された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₅～C₁₀-ヘテロアリール、N、S及び
Oから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有するC₁～C₆-アルキルC₅～C₁
0-ヘテロアリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する
C₁～C₆-アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから選択された
少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキルであるか、ある
いは、結合したC原子と一緒にあってC₃～C₇-シクロアルキル又は3～10員のヘテ
ロシクロアルキル基を形成し、その際、R₂およびR₃は場合によっては1又はそれ以上
のR₉で置換されており、さらにR₂はR₉であってもよく、かつさらにR₃はR₁₀で

あってもよく、

R_4 は水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、尿素、チオ尿素又はアセチルであり、場合によっては1又はそれ以上の R_9 により置換されているか、あるいは、

R_4 はXを有する5又は6員の飽和、不飽和又は芳香族のヘテロ環を形成してもよく、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は同じか又は異なって、かつ独立して水素及び R_9 から選択されるか、あるいは、

R_6 及び R_7 は5又は6員の飽和、不飽和又は芳香族の炭素環又はヘテロ環を形成してもよく、その際、ヘテロ環はN、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有し、

R_9 は独立してハロゲン、 CN 、 $COOR_{11}$ 、 OR_{11} 、 $C(O)N(R_{11}R_{11a})$ 、 $S(O)_2N(R_{11}R_{11a})$ 、 $S(O)N(R_{11}R_{11a})$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $N(R_{11})S(O)_2N(R_{11a}R_{11b})$ 、 SR_{11} 、 $N(R_{11}R_{11a})$ 、 $OC(O)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(O)R_{11a}$ 、 $N(R_{11})S(O)_2R_{11a}$ 、 $N(R_{11})S(O)R_{11a}$ 、 $N(R_{11})C(O)N(R_{11a}R_{11b})$ 、 $N(R_{11})C(O)OR_{11a}$ 、 $OC(O)N(R_{11}R_{11a})$ 、オキソ(=O)であり、その際、環は、少なくとも部分的に飽和されており、 $C(O)R_{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、又はN、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであり、その際、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合により1又はそれ以上の R_{10} により置換されており、

R_{10} は独立してハロゲン、 CN 、 OR_{11} 、 $S(O)_2N(R_{11}R_{11a})$ 、 $S(O)N(R_{11}R_{11a})$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $N(R_{11})S(O)_2N(R_{11a}R_{11b})$ 、 SR_{11} 、 $N(R_{11}R_{11a})$ 、 $OC(O)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(O)R_{11a}$ 、 $N(R_{11})S(O)_2R_{11a}$ 、 $N(R_{11})S(O)R_{11a}$ 、 $N(R_{11})C(O)N(R_{11a}R_{11b})$ 、 $N(R_{11})C(O)OR_{11a}$ 、 $OC(O)N(R_{11}R_{11a})$ 、オキソ(=O)であり、その際、環は少なくとも部分的に飽和されており、 $C(O)R_{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、その際、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によっては1又はそれ以上の R_9 により置換されており、

R_{11} 、 R_{11a} 、 R_{11b} は独立して水素、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_6$ - アルキル3～10員のヘテロシクロアルキル、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する3～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ - アリール、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、その際、 R_{11} 、 R_{11a} 、 R_{11b} は場合によっては1又はそれ以上の R_9 により置換されている]の化合物又はこれらの製薬学的に認容性の塩である。

【0029】

さらに前記化合物の製薬学的に認容性の塩の使用は、本発明に包含される。式(I)、(II)及び(III)の本発明の化合物の製薬学的に認容性の塩は、多くの有機又は無機の酸及び塩基と一緒に形成することができ、かつ、特に、前記の共有に係る我々の出願は中で開示されている(この出願は、ここで参考のために引用される)。

【0030】

タウロパシーは、微小管結合性タウに関与する疾病である。タウは、微小管動態、軸索内輸送及び神経線維成長を調整する上で重要な役割を有し、かつタウのこれらすべての機能は、部位特異的リン酸化により調整される。正常なリン酸化状態の破壊は、タウの不全及び結果としての神経変性疾病を生じる。神経変性状態を生じる異常なタウのリン酸化、いわゆるタウロパシーは、減少した微小管結合及び増加したタウ-タウ相互作用を生じ、これにより過リン酸化したタウたんぱく質が、神経原線維変化(NFTs)を形成する対

10

20

30

40

50

になったらせん状フィラメント (P H F s) 中で凝集する。

【 0 0 3 1 】

本発明によれば、タウロパシーは、タウ含有細胞間神経原線維変化とアミロイド - ブラークとの同時の存在を示す疾病から選択される。たとえば、神経線維損傷は、アルツハイマー氏病、クロイツフェルトヤコブ病、拳闘家痴呆、ダウン症候群、ゲルストマン - ストロイスラー - シャインカー病、封入体性筋炎、プリオンタンパク質大脳アミロイド血管障害中で、アミロイド - ブラークと同時に存在する。

【 0 0 3 2 】

一方、さらに本発明は、特異なアミロイド - 含有ブラークを含まない疾病から選択されたタウロパシーを含む。明らかにアミロイド - 異常を含まない疾病の例は、前頭側頭型痴呆 (F T D)、第 1 7 染色体に関連するパーキンソン症を伴う前頭側頭型痴呆 (F T D T - 1 7)、ピック病、もつれ (tangle) 優勢型アルツハイマー氏病、皮質基底核変性、筋萎縮性側索硬化症 / パーキンソン症痴呆症候群、好銀性顆粒痴呆、石灰沈着を伴う慢性神経原繊維変性、ハラールホルデンスバツツ病、多発性統萎縮症、ニーマンピック病 C 型、進行性皮質下部神経膠症 (progressive subcortical gliosis)、進行性核上性麻痺及び亜急性硬化性全脳炎である。

【 0 0 3 3 】

極めて好ましい実施態様において、本発明のタウロパシーはアルツハイマー氏病に関する。

【 0 0 3 4 】

本発明の M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼのモジュレータは、診断又は治療的適用のために使用されていてもよい。診断的適用に関して、このモジュレータは、標識化された形で存在してもよく、たとえば、同位元素、たとえば放射性同位元素又は核磁気共鳴により検出されてもよい同位元素を含む形であってもよい。

【 0 0 3 5 】

本発明の M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼのモジュレータは、単一治療のための薬剤又は併用治療のために薬剤として使用することができる。したがって、本発明のモジュレータ化合物は、単独又は少なくとも 1 種の他の活性剤との組み合わせにおいて投与することができる。好ましくは、本発明の化合物は、タウロパシーの緩和、治療及び / 又は予防に適した他の 1 種の薬剤と一緒に投与される。本発明の特に好ましい実施態様において、本発明のモジュレータ化合物は、アルツハイマー氏病の緩和、治療及び / 又は予防のために適した少なくとも 1 種の他の薬剤と一緒に投与する。特に、本発明のモジュレータ化合物と一緒に使用することができる他の薬剤は、NMDA アンタゴニスト、たとえばメマンチン又はアセチルコリンエステラーゼインヒビター、たとえばドネペジル、リバスタグミン及びガラントミンである。

【 0 0 3 6 】

適切には当業者によって、本発明による化合物及び付加的な治療剤は、単一の投与形で処方されるか、あるいは、別個の投与形で存在していてもよく、かつ一緒に、すなわち同時にあるいは連続的に投与してもよい。

【 0 0 3 7 】

本発明の薬剤は、意図する投与方法に適した医薬組成物の形で処方されてもよい。本発明の化合物は、当業者に公知の方法で、たとえば注入によって、特に静脈内、筋肉内、経粘膜、皮下又は経会陰的 (interperitoneal) 注入及び / 又は経口、局所、鼻腔内、吸入、エーロゾル及び / 又は直腸投与等によって投与されてもよい。投与は局所的又は全身的であってもよい。

【 0 0 3 8 】

この目的のために、本発明によるモジュレータ化合物は、製薬学的組成物として処方されていてもよい。製薬学的組成物は、適した製薬学的認容性の担持物質を含有していてもよく、この場合、この担持物質は賦形剤及び製剤への活性化合物の加工を容易にする助剤を含む。処方及び投与に関する技術及び適した製薬学的認容性の担持物質及び賦形剤は、

10

20

30

40

50

Remington's Pharmaceutical Science Mack Publishing, Eston, PAの最新の版において見出すことができる。

【 0 0 3 9 】

単一の投与形を処方するために担持物質及び / 又は賦形剤と組み合わせてもよい本発明による化合物の量は、治療されるホスト及び投与の特別な様式により多様であってもよい。

【 0 0 4 0 】

本発明における使用に適した製薬学的組成物は、活性成分が目的を達成するための有効量で含有されている組成物を包含する。有効量の決定は、当業者の能力の範囲内でおこなうことが可能である。本発明の目的のために、治療学的有効量は、一般には 1 ~ 5 0 0 m g / 日、好ましくは約 1 0 ~ 2 0 0 m g / 日及び最も好ましくは、1 0 ~ 1 0 0 m g / 日から約 1 g / 日の総用量までであり、この場合、これらは、一又は複数の用量で投与されてもよい。

10

【 0 0 4 1 】

しかしながら、適切には、任意の特別な患者のための本発明の化合物の特定の投与レベルは、様々の要因、たとえば年齢、性別、体重、一般的な健康状態、食事、治療すべき患者の個々の応答、投与時間、治療すべき疾病の重症度、投与された特定の化合物の活性、投与形、投与様式及び同時投与の薬物に依存する。与えられた状態のための治療的有效用量は、通常の試験により簡単に測定することができ、かつこれは、通常の医師又は薬剤師の能力及び判断の範囲内である。

20

【 0 0 4 2 】

本発明の他の課題は、タウロパシーの診断、緩和、治療及び / 又は予防のための薬剤をスクリーニングするための方法であり、この場合、この方法は、

(a) 化合物を、少なくとも部分的に単離及び / 又は精製された M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼと接触させ、

(b) タウたんぱく質のリン酸化上で、M n k 1 及び / 又は K n K 2 キナーゼの活性を決定し、かつ、

(c) M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼの活性を減少させる化合物を選択する、工程を含む。

30

【 0 0 4 3 】

タウたんぱく質は、好ましくはヒトタウたんぱく質又はこれらの変異体である。

【 0 0 4 4 】

本発明の好ましい実施態様において、前記スクリーニング方法の工程 (b) 及び (c) 中の M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼの活性は、残基 S e r 2 6 2 及び / 又は S e r 3 5 6 上のタウたんぱく質のリン酸化を測定することによって決定する。

【 0 0 4 5 】

本発明の他の課題は、タウロパシーを診断、緩和、治療及び / 又は予防するための薬剤であり、この場合、この方法は、

(a) M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼを発現する能力を有する細胞を提供するか、及び / 又は M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼを含有する脳抽出物を提供し、

40

(b) 化合物と細胞及び / 又は脳抽出物とを接触させ、

(c) M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼの量及び / 又は活性を決定し、かつ、

(d) M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼの量及び / 又は活性を減少させる化合物を選択する工程を含む。

【 0 0 4 6 】

このスクリーニングの他の方法の工程 (c) 及び工程 (d) 中の M n k 1 及び M n k 2 キナーゼの活性は、タウたんぱく質のリン酸化の度合いによって測定される。タウたんぱく質は、好ましくはヒトタウたんぱく質である。

【 0 0 4 7 】

本発明の極めて好ましい実施態様において、前記スクリーニング方法の工程 (c) 及び

50

(d) 中の M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼの活性は、残基 S e r 2 6 2 及び / 又は S e r 3 5 6 上のタウたんぱく質のリン酸化を測定することによって決定する。

【 0 0 4 8 】

さらに本発明は、M n k 1 及び / 又は M n k 2 キナーゼのモジュレータの製薬学的有効量をこれを必要とする対象に投与することを含む、タウロバシーの診断、緩和、治療及び / 又は予防のための方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 9 】

【図 1】in vitroで M n k 1 及び M n k 2 によるヒトタウ中で S e r 2 6 2 及び S e r 3 5 6 のリン酸化を示すウエスタンブロット分析を示す図

10

【図 2】in vitroで M n k 1 及び M n k 2 によるヒトタウ中での S e r 2 6 2 (A) 及び S e r 3 5 6 (B) のリン酸化の、特異的 M n k インヒビター EDJ101401 での阻害を示すウエスタンブロット分析を示す図

【図 3】in vitroで M n k 1 及び M n k 2 によるヒトタウ中での S e r 2 6 2 (A) 及び S e r 3 5 6 (B) のリン酸化の、特異的 M n k インヒビター EDJ100869 での阻害を示すウエスタンブロット分析を示す図

【図 4】M n k 1 及び / 又は M n k 2 のインヒビターとしての好ましいピラゾロピリミジン化合物を示す表

【図 5】M n k 1 及び / 又は M n k 2 のインヒビターとしての好ましいチエノピリミジン化合物を示す表

20

【 0 0 5 0 】

図 1 は、in vitroで M n k 1 及び M n k 2 によるヒトタウ中で S e r 2 6 2 及び S e r 3 5 6 のリン酸化を示すウエスタンブロット分析を示す。E r k 2 は、M n k を活性化するために使用され、かつ M n k 反応中に含まれる。E r k 2 単独では、ヒトタウ中 S e r 2 6 2 及び S e r 3 5 6 をリン酸化しない。P K A リン酸化は、ポジティブコントロールとして使用される。キナーゼ反応は、0 . 5 μ M のヒトタウ及び 5 0 0 μ M の A T P の存在下で、1 2 0 分に亘って 3 7 °C でインキュベートする。全量タウ (total Tau) は、ローディングコントロールとして役立つ。

【 0 0 5 1 】

図 2 において、特異的 M n k インヒビター EDJ101401 は、M n k 1 及び M n k 2 によるヒトタウ中の S e r 2 6 2 (A) 及び S e r 3 5 6 (B) の in vitro リン酸化を、用量依存的に阻害する。E r k 2 (5 n M) は、M n k を活性化するために使用し、かつ M n k 反応中に含まれる。E r k 2 は、ヒトタウ中の S e r 2 6 2 及び S e r 3 5 6 をリン酸化しない。P K A リン酸化は、ポジティブコントロールとして使用される。キナーゼ反応は、0 . 5 μ M のヒトタウ及び 5 0 0 μ M の A T P の存在下で、1 2 0 分に亘って 3 7 °C でインキュベートする。全量タウは、ローディングコントロールとして役立つ。

30

【 0 0 5 2 】

図 3 において、特異的 M n k インヒビター EDJ100869 は、M n k 2 によるヒトタウ中の S e r 2 6 2 (A) 及び S e r 3 5 6 (B) の in vitro リン酸化を、用量依存的に阻害する。P K A リン酸化は、ポジティブコントロールとして使用される。キナーゼ反応は、0 . 5 μ M のヒトタウ及び 5 0 0 μ M の A T P の存在下で、1 2 0 分に亘って 3 7 °C でインキュベートする。全量タウは、ローディングコントロールとして役立つ。

40

【 0 0 5 3 】

図 4 において、M n k 1 及び / 又は M n k 2 のインヒビターとしての好ましいピラゾロピリミジン化合物を示す。

【 0 0 5 4 】

図 5 において、M n k 1 及び / 又は M n k 2 のインヒビターとしての好ましいチエノピリミジン化合物を示す。

【 0 0 5 5 】

例 1

50

1. Mnkキナーゼによるヒトタウのin vitroリン酸化

キナーゼ反応：キナーゼ反応は、30 μ lの全量の反応バッファー(20 mM HEPES / KOH pH 7.4、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.1% Pluronic F127、0.01% BSA)中で実施し、この場合、このバッファーは、500 μ MのATP、0.5 μ Mのヒト組換えタウ(USBiological, T1040-10)、インヒビター及びキナーゼを図のように含むものである。ヒトMnk1-GST及びMnk2-GSTは、E. coli中で発現させ、かつAkta Explorer 100 (Amersham)により精製し、ヒト組換えErk2 (DeveloGen)により前活性化した。アリコートをして-80℃で使用するまで貯蔵した。組換えヒトPKA (Calbiochem, 539482)は、ポジティブコントロールとして使用した。反応のすべての成分を、反応バッファー中で前希釈した。反応を120分に亘って30℃でインキュベートし、かつ20 mMのEDTAの添加により停止させた。試料をイムノブロットティングにより分析した。

10

【0056】

イムノブロットティング：Laemmli試料バッファー(Biorad)を、停止させたキナーゼ反応に添加し、SDS-PAGEをおこない、かつニトロセルロースメンブレン(Schleicher & Schuell)上でエレクトロブロットをおこなった。トランスファーされたメンブレンを1/1000 (v/v)抗タウ(anti Tau) (phospho S262)又は抗タウ(phospho S356)抗体(Abeam、ab4856及び ab4857)を含有するNET-Gバッファー(50 mM Tris/HCl pH 7.5、5 mM EDTA、150 mM NaCl、0.05% Triton X-100、0.25% (w/v)ゼラチン)を用いて、4℃で一晩に亘ってインキュベートした。NET-Gバッファーで洗浄した後に、メンブレンを1/5000 (v/v)HRP結合抗ウサギIgG抗体(Pierce)を含有するNET-Gバッファーで、2時間に亘って室温で処理した。

20

【0057】

ローディングコントロールのために、メンブレンをストリッピングバッファー(200 mMグリシン/HCl (pH 2.2)、0.1% SDS、0.1% Tween 20)で、3時間に亘って室温でストリッピングした。その後にメンブレンを1/4000 (v/v)抗タウ抗体(Abeam、ab19326)を含むNET-Gバッファーで処理した。NET-Gで洗浄した後に、メンブレンを1/5000 (v/v)HRP結合抗ヤギIgG抗体(DakoCytomation)を含有するNET-Gバッファーでインキュベートした。シグナルをECL Super Signal West Dura kit (Pierce)を用いて化学ルミネッセンスで検出した。

30

【0058】

2. 結果

図1は、タウのリン酸化が、微小管結合領域上の適切な部位に相当するリン酸化部位Ser 262及びSer 356でMnk1及びMnk2により影響を受けることを示す。これらのリン酸化部位は、タウロパシーの発生及び特にアルツハイマー氏病に關与する。

【0059】

図2は、チエノピリミジン物質EDJ101401によるMnk1及びMnk2依存型タウリン酸化の用量依存的阻害を示す。

【0060】

図3はピラゾロピリミジン化合物EDJ100869によるMnk1及びMnk2依存型タウリン酸化の用量依存的阻害を示す。

40

【0061】

図4及び5は、Mnkインヒビターの他の好ましい例を示す。

【0062】

References

Augustinack, J. C., Schneider, A., Mandelkow, E. M., and Hyman, B. T. (2002). Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 103, 26-35.

Biernat, J., Gustke, N., Drewes, G., Mandelkow, E. M., and Mandelkow, E. (1993). Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding. *Neuron* 11, 153-163.

10

Buxade, M., Parra, J. L., Rousseau, S., Shpiro, N., Marquez, R., Morrice, N., Bain, J., Espel, E., and Proud, C. G. (2005). The Mnks are novel components in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1. *Immunity* 23, 177-189.

20

Drewes, G., Trinczek, B., Illenberger, S., Biernat, J., Schmitt-Ulms, G., Meyer, H. E., Mandelkow, E. M., and Mandelkow, E. (1995). Microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase (p110mark). A novel protein kinase that regulates tau-microtubule interactions and dynamic instability by phosphorylation at the Alzheimer-specific site serine 262. *J Biol Chem* 270, 7679-7688.

30

Eikelenboom, P., Veerhuis, R., Scheper, W., Rozemuller, A. J., van Gool, W. A., and Hoozemans, J. J. (2006). The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 113, 1685-1695.

Goedert, M., and Spillantini, M. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science* 314, 777-780.

40

Gomez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., Parisi, J. E., and Hyman, B. T. (1997). Neuronal loss correlates with but

exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41, 17-24.

Hasegawa, M., Morishima-Kawashima, M., Takio, K., Suzuki, M., Titani, K., and Ihara, Y. (1992). Protein sequence and mass spectrometric analyses of tau in the Alzheimer's disease brain. *J Biol Chem* 267, 17047-17054.

Hasegawa, M., Smith, M. J., and Goedert, M. (1998). Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS Lett* 437, 207-210.

10

Jacobsen, J. S., Wu, C. C., Redwine, J. M., Comery, T. A., Arias, R., Bowlby, M., Martone, R., Morrison, J. H., Pangalos, M. N., Reinhart, P. H., and Bloom, F. E. (2006). Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 5161-5166.

20

Kins, S., and Beyreuther, K. (2006). Teasing out the tangles. *Nat Med* 12, 764-765; discussion 765.

Lesne, S., Koh, M. T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C. G., Yang, A., Gallagher, M., and Ashe, K. H. (2006). A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440, 352-357.

30

Li, X., An, W. L., Alafuzoff, I., Soininen, H., Winblad, B., and Pei, J. J. (2004). Phosphorylated eukaryotic translation factor 4E is elevated in Alzheimer brain. *Neuroreport* 15, 2237-2240.

Mandelkow, E. M., Biernat, J., Drewes, G., Gustke, N., Trinczek, B., and Mandelkow, E. (1995). Tau domains, phosphorylation, and interactions with microtubules. *Neurobiol Aging* 16, 355-362; discussion 362-353.

40

Mount, C., and Downton, C. (2006). Alzheimer disease: progress or profit? *Nat Med* 12, 780-784.

Roberson, E., and Mucke, L. (2006). 100 years and counting: prospects for defeating alzheimer's disease. *Science* 314, 781-784.

Santacruz, K., Lewis, J., Spires, T., Paulson, J., Kotilinek, L., Ingelsson, M., Guimaraes, A., DeTure, M., Ramsden, M., McGowan, E., *et al.* (2005). Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 309, 476-481.

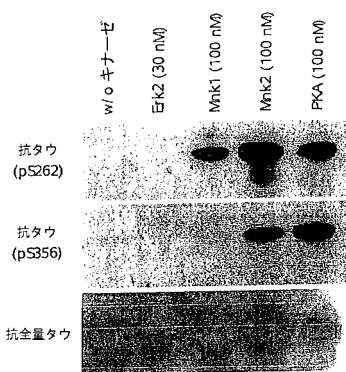
10

Ueda, T., Watanabe-Fukunaga, R., Fukuyama, H., Nagata, S., and Fukunaga, R. (2004). Mnk2 and Mnk1 are essential for constitutive and inducible phosphorylation of eukaryotic initiation factor 4E but not for cell growth or development. *Mol Cell Biol* 24, 6539-6549.

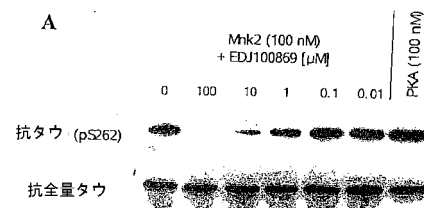
Lee, V.M., Goerder M., and Trojanowski, J.Q. (2001), Neurodegenerative tauopathies. *Annu. Rev. Neurosci.* 24. 1121-1159.

20

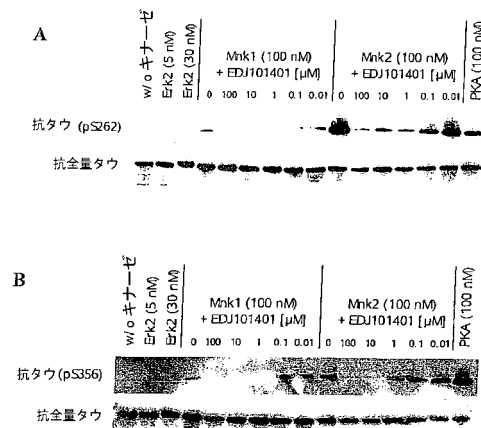
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



【図 4 - 1】

EDJ 番号	構造 (環状型)	構造 (図)
EDJ100770	#ADDIN?	
EDJ100771	#ADDIN?	
EDJ100790	#ADDIN?	
EDJ100791	#ADDIN?	
EDJ100792	#ADDIN?	
EDJ100793	#ADDIN?	
EDJ100888	#ADDIN?	
EDJ100899	#ADDIN?	
EDJ100921	#ADDIN?	

【図 4 - 2】

(続き)

EDJ100945	#ADDIN?	
EDJ100960	#ADDIN?	
EDJ101370	#ADDIN?	
EDJ101416	#ADDIN?	
EDJ101406	#ADDIN?	
EDJ101422	#ADDIN?	
EDJ101441	#ADDIN?	
EDJ101440	#ADDIN?	
EDJ101443	#ADDIN?	

【図 4 - 3】

(続き)

EDJ101476	#ADDIN?	
EDJ101457	#ADDIN?	
EDJ101458	#ADDIN?	
EDJ101474	#ADDIN?	
EDJ101475	#ADDIN?	
EDJ101477	#ADDIN?	
EDJ101471	#ADDIN?	
EDJ101472	#ADDIN?	
EDJ101473	#ADDIN?	

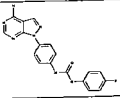
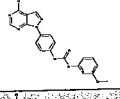
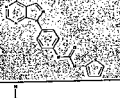
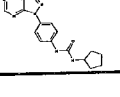
【図 4 - 4】

(続き)

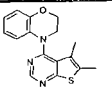
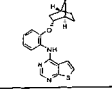
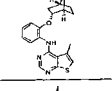
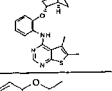
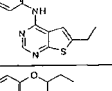
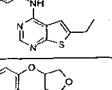
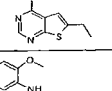
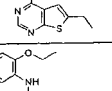
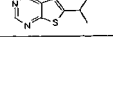
EDJ101468	#ADDIN?	
EDJ101469	#ADDIN?	
EDJ101470	#ADDIN?	
EDJ101485	#ADDIN?	
EDJ101489	#ADDIN?	
EDJ101491	#ADDIN?	
EDJ101493	#ADDIN?	
EDJ101495	#ADDIN?	
EDJ101497	#ADDIN?	

【図 4 - 5】

(続き)

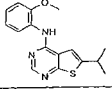
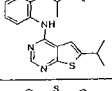
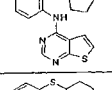
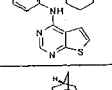
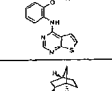
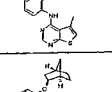
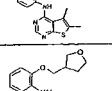
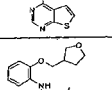
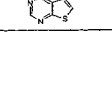
EDJ101492	#ADDIN?	
EDJ101494	#ADDIN?	
EDJ101496	#ADDIN?	
EDJ101498	#ADDIN?	

【図 5 - 1】

番号	EDJ 番号	Lab ブック番号	構造
191b	EDJ100955	OD2054/178/01	
68a	EDJ100956	OD2054/186/01	
69a	EDJ100957	OD2054/186/02	
70a	EDJ100959	OD2054/186/03	
131d	EDJ100963	OD2123/038/01	
132a	EDJ100964	OD2123/038/02	
133a	EDJ100965	OD2123/038/03	
134a	EDJ100966	OD2123/038/04	
71a	EDJ100969	OD2123/046/01	

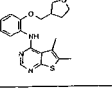
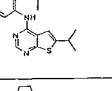
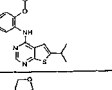
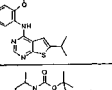
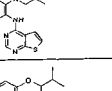
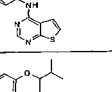
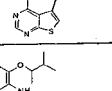
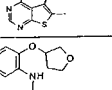
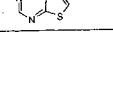
【図 5 - 2】

(続き)

72a	EDJ100970	OD2123/046/02	
73a	EDJ100971	OD2123/046/04	
74a	EDJ100972	OD2143/002/01	
75a	EDJ100973	OD2143/014/01	
76a	EDJ100974	OD2143/018/01	
77a	EDJ100975	OD2143/018/02	
78a	EDJ100976	OD2143/018/03	
79a	EDJ100977	OD2143/034/01	
80a	EDJ100978	OD2143/034/02	

【図 5 - 3】

(続き)

81a	EDJ100979	OD2143/034/03	
82a	EDJ100987	OD2123/046/03	
83a	EDJ100988	OD2123/046/05	
84a	EDJ100989	OD2123/046/06	
192d	EDJ100991	OD2143/042/01	
85a	EDJ100992	OD2143/046/01	
86a	EDJ100993	OD2143/046/02	
87a	EDJ100994	OD2143/046/03	
88a	EDJ100995	OD2143/056/01	

【図 5 - 4】

(続き)

89a	EDJ100996	OD2143/056/02	
90a	EDJ100997	OD2143/056/03	
135a	EDJ100998	OD2145/034/01	
136a	EDJ100999	OD2145/034/02	
137a	EDJ101000	OD2145/046/01	
138a	EDJ101001	OD2145/046/02	
139a	EDJ101002	OD2145/046/03	
140a	EDJ101003	OD2145/046/04	
153d	EDJ101004	OD2160/022/01	

【図 5 - 5】

(続き)

154a	EDJ101005	OD2160/018/01	
155a	EDJ101006	OD2160/018/02	
153e	EDJ101007	OD2160/024/03	
142c	EDJ101015	OD2028/172/02	
91a	EDJ101016	OD2028/188/03	
197d	EDJ101019	OD2123/073/01	
198a	EDJ101020	OD2123/073/02	
196a	EDJ101021	OD2143/042/02	
156a	EDJ101022	OD2143/064/01	

【図 5 - 6】

(続き)

92a	EDJ101023	OD2143/064/02	
93a	EDJ101024	OD2143/078/01	
94a	EDJ101025	OD2143/078/02	
192e	EDJ101026	OD2143/080/01	
141a	EDJ101027	OD2145/046/06	
143a	EDJ101029	OD2178/001/23	
144a	EDJ101030	OD2178/001/31	
145a	EDJ101031	OD2178/001/41	
192e	EDJ101376	OD2143/084/02	

【図 5 - 7】

(続き)

149a	EDJ101380	OD2145/046/05	
95a	EDJ101373	OD2143/078/03	
199a	EDJ101371	OD2123/075/01	
200a	EDJ101372	OD2123/075/02	
158c	EDJ101377	OD2143/096/01	
159a	EDJ101378	OD2143/096/02	
160a	EDJ101379	OD2143/096/03	
219a	EDJ101374	OD2143/082/02	
220a	EDJ101375	OD2143/082/03	

【図 5 - 8】

(続き)

146a	EDJ101383	OD2178/001/53	
147a	EDJ101385	OD2178/001/83	
148a	EDJ101384	OD2178/001/61	
96a	EDJ101388	OD2143/114/01	
97a	EDJ101389	OD2143/114/02	
98a	EDJ101390	OD2143/114/03	
150a	EDJ101391	OD2145/120/01	
151d	EDJ101392	OD2145/120/02	
152a	EDJ101393	OD2145/120/03	

【図 5 - 9】

(続き)

99a	EDJ101397	OD2178/034/01	
100a	EDJ101398	OD2178/034/03	
157a	EDJ101400	OD2145/120/04	
108c	EDJ101409	OD2160/036/01	
109a	EDJ101410	OD2160/036/02	
110a	EDJ101411	OD2160/036/03	
101a	EDJ101412	OD2178/034/02	
102a	EDJ101414	OD2178/051/01	
103a	EDJ101413	OD2178/051/02	

【図 5 - 10】

(続き)

104a	EDJ101415	OD2178/051/03	
161d	EDJ101417	OD2123/110/01	
162a	EDJ101418	OD2123/110/02	
163a	EDJ101419	OD2123/110/03	
164a	EDJ101420	OD2123/110/04	
165a	EDJ101401	OD2145/148/02	
166a	EDJ101402	OD2145/148/03	
167a	EDJ101403	OD2145/148/04	
168a	EDJ101404	OD2145/148/05	

【図 5 - 11】

(続き)

169a	EDJ101405	OD2145/148/06	
201a	EDJ101421	OD2123/116/02	
170a	EDJ101425	OD2123/128/01	
171a	EDJ101426	OD2123/128/02	
172a	EDJ101427	OD2123/128/03	
193a	EDJ101428	OD2145/160/01	
194a	EDJ101429	OD2145/160/02	
195a	EDJ101430	OD2145/160/03	
173a	EDJ101431	OD2145/170/01	

【図 5 - 1 2】

(続き)

174a	EDJ101432	OD2145/170/02	
175a	EDJ101433	OD2145/170/03	
176a	EDJ101434	OD2145/170/04	
111a	EDJ101447	OD2234/030/01	
112a	EDJ101450	OD2234/036/01	
113a	EDJ101444	OD2234/020/01	
114a	EDJ101448	OD2234/030/02	
115a	EDJ101451	OD2234/036/02	
116a	EDJ101455	OD2234/048/02	

【図 5 - 1 3】

(続き)

117a	EDJ101445	OD2234/020/02	
118a	EDJ101449	OD2234/030/03	
119a	EDJ101452	OD2234/036/03	
120a	EDJ101453	OD2234/040/03	
121a	EDJ101456	OD2234/048/03	
122a	EDJ101446	OD2234/020/03	
202a	EDJ101459	OD2123/154/01	
203a	EDJ101460	OD2123/160/01	
204a	EDJ101461	OD2123/160/02	

【図 5 - 1 4】

(続き)

123a	EDJ101480	OD2234/040/01	
124a	EDJ101482	OD2234/044/01	
125a	EDJ101481	OD2234/040/02	
126a	EDJ101483	OD2234/044/02	
127a	EDJ101484	OD2234/044/03	
208d	EDJ101479	OD2219/016/04	
205a	EDJ101463	OD2123/164/01	
206a	EDJ101464	OD2123/164/02	
207a	EDJ101462	OD2123/160/06	

【図 5 - 1 5】

(続き)

105a	EDJ101465	OD2160/052/01	
106a	EDJ101466	OD2160/052/02	
107a	EDJ101467	OD2160/052/03	
208f	EDJ101499	OD2234/092/02	
128a	EDJ101515	OD2234/118/01	
129a	EDJ101516	OD2234/118/02	
130a	EDJ101517	OD2234/118/03	
208g	EDJ101518	OD2234/126/01	
209a	EDJ101519	OD2234/126/02	

【図 5 - 16】

(続き)

210a	EDJ101520	OD2234/126/03	
211a	EDJ101521	OD2234/126/04	
212a	EDJ101514	OD2234/100/02	
213a	EDJ101513	OD2234/100/01	
236e	EDJ101564	OD2278/028/04	
237a	EDJ101565	OD2278/028/05	
238a	EDJ101566	OD2278/028/06	
239a	EDJ101563	OD2278/028/01	
214a	EDJ101580	OD2234/156/04	

【図 5 - 17】

(続き)

215a	EDJ101579	OD2234/156/03	
240a	EDJ101582	OD2278/028/02	
241f	EDJ101583	OD2278/030/01	
242a	EDJ101584	OD2278/030/03	
216a	EDJ101578	OD2234/156/02	
218a	EDJ101581	OD2234/166/02	
217a	EDJ101577	OD2234/156/01	
178a	EDJ101454	OD2234/048/01	
221b	EDJ101590	OD2234/180/02	

【図 5 - 18】

(続き)

179d	EDJ101605	OD2311/026/01	
180a	EDJ101608	OD2311/032/01	
181a	EDJ101610	OD2311/038/01	
182a	EDJ101606	OD2311/026/02	
183a	EDJ101611	OD2311/038/02	
184a	EDJ101607	OD2311/026/03	
185a	EDJ101609	OD2311/032/03	
186a	EDJ101612	OD2311/038/03	
221c	EDJ101620	OD2311/054/01	

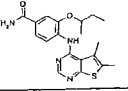
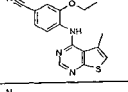
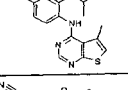
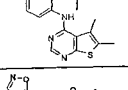
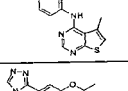
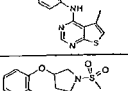
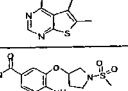
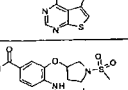
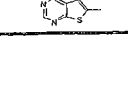
【図 5 - 19】

(続き)

222a	EDJ101621	OD2311/054/02	
223a	EDJ101625	OD2311/054/06	
224a	EDJ101623	OD2311/054/04	
225a	EDJ101622	OD2311/054/03	
226a	EDJ101624	OD2311/054/05	
227a	EDJ101643	OD2311/054/07	
228a	EDJ101644	OD2311/054/08	
229a	EDJ101646	OD2311/054/10	
230a	EDJ101645	OD2311/054/09	

【図 5 - 20】

(続き)

187a	EDJ101647	OD2311/092/01	
188a	EDJ101648	OD2359/005/01	
189a	EDJ101649	OD2359/006/01	
190a	EDJ101653	OD2359/014/02	
234a	EDJ101654	OD2311/142/03	
235a	EDJ101667	OD2311/172/01	
231a	EDJ101671	OD2414/010/02	
232a	EDJ101672	OD2414/014/02	
233a	EDJ101673	OD2414/014/03	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/009880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/519 A61P25/28 G01N33/15		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/115822 A (DEVELOGEN AG [DE]; AICHER BABETTE [DE]; COULTER THOMAS STEPHEN [GB]; J) 18 October 2007 (2007-10-18) abstract page 8, paragraph 2 page 11, paragraph 3 - page 28, paragraph 2; claims 1-44	1-4, 7-19, 27
X	WO 2005/117890 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BOWER JUSTIN FAIRFIELD []) 15 December 2005 (2005-12-15) abstract page 6, lines 14-22; compound 67 ----- -/-	1-4, 7-19, 27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
13 March 2009		25/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jakobs, Andreas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/009880

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/042537 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; DAS JAGABANDHU [US]; HYNES JOHN [US]; LE) 12 May 2005 (2005-05-12) abstract page 25, line 25 - page 26, line 20; examples 26-40; table 4	1-4, 7-19,27
X	WO 00/56738 A (ASTRAZENECA AB [SE]; CUMMING JOHN GRAHAM [GB]) 28 September 2000 (2000-09-28) abstract page 1, line 26 - page 2, line 17 page 21, line 6; examples 1,2	1-4, 7-19,27
P,X	WO 2007/147874 A (BIOVITRUM AB PUBL [SE]; JENMALM JENSEN ANNIKA [SE]; RINGOM RUNE [SE];) 27 December 2007 (2007-12-27) abstract page 25, line 18 - page 26, line 30	1-3, 7-17,27
A	WO 2006/066937 A (DEVELOGEN AG [DE]; EVOTEC AG [DE]; COULTER THOMAS STEPHEN [GB]; TAYLOR) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application the whole document	1-19,27
A	EP 0 729 758 A (PFIZER [US]) 4 September 1996 (1996-09-04) page 3, line 1 - page 8, line 25	1-4, 7-19,27
A	WO 94/13677 A (PFIZER [US]; CHEN YUHPYNG LIANG [US]) 23 June 1994 (1994-06-23) the whole document	1-4, 7-19,27
A	WO 2006/136402 A (DEVELOGEN AG [DE]; JAEKEL STEFAN [DE]; MURFIN STEFEN [GB]; TAYLOR STEV) 28 December 2006 (2006-12-28) the whole document	1-19,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/009880

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2008/009880

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19,27

use of a modulator of Mnk1 and/or Mnk2 kinase, including compounds of formula (I), (II) or (III) for the diagnosis, alleviation, treatment and/or prevention of a tauopathy including Alzheimer's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, dementia pugilistica, Down's syndrome, Gerstmann-Sträussler-Sheinker disease, inclusion-body myositis, prion protein cerebral amyloid angiopathy, frontotemporal dementia (FTD), frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDI-17), Pick's disease, tangle-predominant Alzheimer's disease, corticobasal degeneration, amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex, argyrophilic grain dementia, diffuse neurofibrillary tangles with calcification, Hallevorden-Spatz disease, multiple system atrophy, Niemann-Pick disease Type C, progressive subcortical gliosis, progressive supranuclear palsy and subacute sclerosing panencephalitis

2. claims: 20-26

Method of the screening of an agent for the diagnosis, alleviation, treatment and/or prevention of a tauopathy comprising (a) to contacting a compound with an at least partially isolated and/or purified Mnk1 and/or Mnk2 kinase, (b) determining the activity of Mnk1 and/or Mnk2 kinase on phosphorylation of tau protein, and (c) selecting a compound which reduces the activity of Mnk1 and/or Mnk2 kinase.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/009880

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007115822	A	18-10-2007	AU 2007236116 A1	18-10-2007
			CA 2651898 A1	18-10-2007
			EC SP088875 A	27-02-2009
			EP 2004656 A1	24-12-2008
WO 2005117890	A	15-12-2005	CN 1993129 A	04-07-2007
			EP 1755610 A2	28-02-2007
			JP 2008501671 T	24-01-2008
			US 2007244133 A1	18-10-2007
WO 2005042537	A	12-05-2005	US 2008167304 A1	10-07-2008
			US 2005143398 A1	30-06-2005
WO 0056738	A	28-09-2000	AT 247661 T	15-09-2003
			AU 757028 B2	30-01-2003
			AU 3440100 A	09-10-2000
			BR 0009223 A	26-12-2001
			CA 2367866 A1	28-09-2000
			CN 1351604 A	29-05-2002
			CN 1660849 A	31-08-2005
			CN 1911931 A	14-02-2007
			DE 60004655 D1	25-09-2003
			DE 60004655 T2	15-04-2004
			DK 1165566 T3	24-11-2003
			EP 1165566 A1	02-01-2002
			ES 2204539 T3	01-05-2004
			HK 1078849 A1	09-11-2007
			JP 2002540112 T	26-11-2002
			NO 20014589 A	21-11-2001
			NZ 514042 A	31-10-2003
			PT 1165566 E	30-01-2004
			US 6784174 B1	31-08-2004
			ZA 200107501 A	26-02-2003
WO 2007147874	A	27-12-2007	AU 2007263017 A1	27-12-2007
			CA 2654358 A1	27-12-2007
			EP 2044051 A1	08-04-2009
			US 2008039450 A1	14-02-2008
WO 2006066937	A	29-06-2006	EP 1746099 A1	24-01-2007
EP 0729758	A	04-09-1996	AU 715380 B2	03-02-2000
			AU 4585996 A	12-09-1996
			CA 2170700 A1	03-09-1996
			CN 1141297 A	29-01-1997
			IL 117229 A	12-02-2003
			JP 8259567 A	08-10-1996
			NZ 286103 A	25-08-2000
			ZA 9601696 A	01-09-1997
WO 9413677	A	23-06-1994	AT 195738 T	15-09-2000
			AU 680226 B2	24-07-1997
			AU 5728194 A	04-07-1994
			BR 9307648 A	25-05-1999
			CA 2150709 A1	23-06-1994
			CN 1094048 A	26-10-1994
			CZ 9501586 A3	15-11-1995
			DE 69329296 D1	28-09-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/009880

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9413677	A	DE 69329296 T2	28-12-2000
		DK 674642 T3	18-09-2000
		EG 20273 A	31-05-1998
		EP 0674642 A1	04-10-1995
		ES 2150482 T3	01-12-2000
		FI 935675 A	18-06-1994
		GR 3034507 T3	29-12-2000
		HU 70426 A2	30-10-1995
		IL 107944 A	06-12-2000
		JP 2862375 B2	03-03-1999
		JP 7509728 T	26-10-1995
		NO 952399 A	16-08-1995
		NZ 259114 A	24-03-1997
		PL 309359 A1	02-10-1995
		PT 674642 E	31-01-2001
		RU 2124016 C1	27-12-1998
		TW 444018 B	01-07-2001
		US 6218397 B1	17-04-2001
		ZA 9309405 A	15-06-1995
WO 2006136402	A	AU 2006261082 A1	28-12-2006
		CA 2655799 A1	28-12-2006
		JP 2008543898 T	04-12-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 3
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100094798
弁理士 山崎 利臣

(74)代理人 100099483
弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100110593
弁理士 杉本 博司

(74)代理人 100112793
弁理士 高橋 佳大

(74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘

(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 マティアス アウステン
ドイツ連邦共和国 ゲッティンゲン レルヒエンヴェーク 1 7

(72)発明者 マルクス ゲーゼ
ドイツ連邦共和国 ゲッティンゲン ヴィルヘルム - ヴェーバー - シュトラッセ 3 5

(72)発明者 マルティン シュナイダー
ドイツ連邦共和国 ゲッティンゲン シルトヴェーク 1 6

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH01 HH02 HH03 HH04
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD40 EE13 FF05 GG01 HH17 HH19
JJ01 JJ04 JJ05 JJ06 JJ08 LL01
4C084 AA17 NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA94
4C086 AA01 AA02 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA94