

(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.

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)

F 1

A 61 K 31/519  
A 61 K 45/00  
A 61 P 25/28  
A 61 P 25/16  
A 61 P 21/00

テーマコード(参考)

4 C 050  
4 C 071  
4 C 084  
4 C 086

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) 國際出願番号 PCT/EP2008/009880  
(87) 國際公開番号 WO2009/065596  
(87) 國際公開日 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 歐州特許庁 (EP)

(71) 出願人 510053400  
ベーリンガー インゲルハイム インテル  
ナツィオナール 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 ビンゲルストラーゼ 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Mnk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、Mnk1及び/又はMnk2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Mnk1及び/又はMnk2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Mn k 1及び／又はMn 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、Mn k 1及び／又はMn 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RNAi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、EDJ 101401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、EDJ 100869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(NFTs)及びアミロイド-β含有plaquesの同時発生を示す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。

**【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、プリオント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-β含有plaques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(FTD)、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(FTDT-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纖維変性、ハラー-ホルデンスパツ病、多発性統萎縮症、ニーマンピッゲ病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】**

10

20

30

40

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。 10

【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、 20

(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。 30

【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 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、Mnk1 及び／又は Mnk2 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、Mnk1 及び／又は Mnk2 キナーゼ活性のモジュレータの使用に関する。

【0002】

アルツハイマー氏病は、進行性の認知力衰退、記憶力低下、神経精神障害及び拳動変化により特徴付けられる進行性の神経変性疾患である (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)。当該人口の增加年齢と組み合わせて得られるアルツハイマー症例の累加的増加は、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患改善治療手段は存在しない (Mount and Downton, 2006; Roberson and Mucke, 2006)。

【0003】

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、細胞外ブラーク及び細胞間神経原線維変化 (NFTs) 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)。ブラークは、主に - アミロイドペプチド (A42) からなる凝集物を示し、この場合、これは、APP 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。NFTs は、過リン酸化タウ (Tau) 、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ではなく、むしろより小さいオリゴマーラ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】

多年に亘って - アミロイド含有細胞外ブ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变化が、アルツハイマー氏病を含む多くの神経変性疾患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】

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患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 以上の疾患は、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】

ヒトのタウの Ser 262 は、たとえば反復配列中心 (central repeat) に局在するリ

10

20

30

40

50

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与するものである (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、疾患の開始時及び / 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と関連し、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しう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。キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の LKG - セリン / レオニン - キナーゼ遺伝子は、微小管と関連しう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。Mnk's 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 4 E (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Mnk1及びMnk2遺伝子の双方の同時破壊は、基礎的かつ刺激されたe1F4Fリン酸化を減少させる(Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004)。e1F4F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Mnk遺伝子、特にヒトMnk1及びMnk2遺伝子と、体重又は熱産生の調整に関する疾病との関連性を開示している。ヒトMnk遺伝子、特にMnk2及びMnk1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ROS不全に関する疾患、例えば糖尿病及び癌に関することが推定される。WO 03/037362は、さらに、MAPキナーゼ干渉キナーゼ(Mnk)遺伝子ファミリー、特にMnk1及びMnk2の核酸配列及びこれらをコードするアミノ酸配列の使用及びこれら配列又はMnk核酸又はポリペプチドのエフェクター、特にMnkインヒビター及びアクチベーターの、体重又は熱産生の調節に関する疾病的診断、予防又は治療における使用を開示している。

10

#### 【0013】

これまで、Mnkキナーゼ及び特にMnk1及び/又はMnk2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Mnk1及び/又はMnk2に対する基質であることを示した。特に、本発明者は、Mnk1及び/又はMnk2が、ヒトタウ中で、Ser262及びSer356をリン酸化することができ、この場合、Mnk1及びMnk2の双方が、微小管との結合及びタウ凝集に関する中心反復領域中に局在化されているを見出した。したがって、驚くべきことに、Mnk1及び/又はMnk2キナーゼの増加した活性が、Ser262及び/又はSer356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。

20

#### 【0014】

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Mnk1及び/又はMnk2キナーゼのモジュレータを同定することができた。

30

#### 【0015】

したがって、本発明の課題は、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製造するためのMnk1及び/又はMnk2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Mnk1及び/又はMnk2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。

#### 【0016】

Mnk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Mnk-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Mnk2タンパク質及び変異体Mnk2a及びMnk2b並びにヒトMnk1タンパク質及び変異体Mnk1a及びMnk1bをコードする核酸配列を開示する。

40

#### 【0017】

本発明によるMnk1及び/又はMnk2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、Nmk1及び/又はMnk2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。

#### 【0018】

Mnk1及び/又はMnk2キナーゼの好ましいモジュレータは、Mnk1及び/又はMnk2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RNAi分子及び/又は低分子量の有機分子から成る群から選択することができる。

50

## 【0019】

したがって、本発明のMnk1及び/又はMnk2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Mnk1及び/又はMnk2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Fab又はF(ab')2フラグメントであってもよく、この場合、これは、Mnk1及び/又はMnk2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、scFvフラグメントであってもよい。

10

## 【0020】

一方、Mnk1及び/又はMnk2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、SiRNA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。

## 【0021】

最終的に、本発明の好ましい実施態様によれば、Mnk1及び/又はMnk2キナーゼに活性のモジュレータは、Mnk1及び/又はMnk2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、Mnk1及び/又はMnk2のキナーゼ活性のインヒビターである。

20

## 【0022】

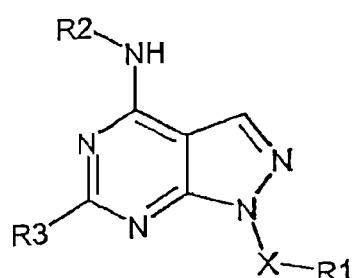
好ましいモジュレータ、特にMnk1及び/又はMnk2又はこれらの変異体、例えばMnk1a、Mnk1b、Mnk2a又はMnk2bのキナーゼ活性のインヒビターは、共有に係る我々の国際特許出願WO 2006/066937(22 December 2005出願)及びPCT/EP2006/005980(21 June 2006)に記載されており、これらの双方は参考のために本発明に含まれる。

## 【0023】

Mnk1及び/又はMnk2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、R<sup>1</sup>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R<sup>4</sup>であり、その際、R<sup>4</sup>は独立してハロゲン、CN、COOR<sup>5</sup>、OR<sup>5</sup>、C(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)、S(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)、S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)、SR<sup>5</sup>、N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)、OC(O)R<sup>5</sup>、N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5a</sup>、N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>、N(R<sup>5</sup>)S(O)R<sup>5a</sup>、N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)、N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5a</sup>、OC(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>)、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)R<sup>5</sup>、T<sup>1</sup>であるか、あるいは、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、その際、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルは場合により1又はそれ以上のR<sup>6</sup>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<sup>8</sup>、OR<sup>8</sup>、C(O)R<sup>8</sup>、C(O)N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)、S(O)N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)、S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>)、SR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)、OC(O)R<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)C(O)R<sup>8a</sup>、N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>、N(R<sup>8</sup>)S(O)R<sup>8a</sup>、N(R<sup>8</sup>)C(O)N(R<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>)、N(R<sup>8</sup>)C(O)OR<sup>8a</sup>、OC(O)N(R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>)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<sup>10</sup>、OR<sup>10</sup>、C(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>)、S(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>)、S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>)、SR<sup>10</sup>、N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>)、OC(O)R<sup>10</sup>、N(R<sup>10</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、N(R<sup>10</sup>)S(O)R<sup>10a</sup>、N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>)、N(R<sup>10</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、OC(O)N(R<sup>10</sup>R<sup>10a</sup>)、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<sup>10</sup>、 $C_1 \sim C_6$ -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、ヒドロキシリル、 $C_1 \sim C_4$ -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、EDJ10457、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(I-I)

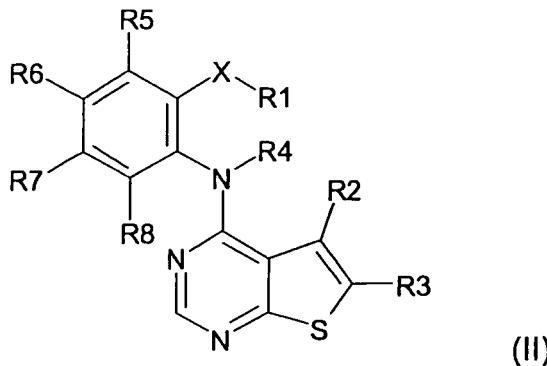
10

20

30

40

【化2】



10

20

30

40

[式中、XはO、S、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHR<sub>1a</sub>、CR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>、CH(ハロゲン)及びC(ハロゲン)<sub>2</sub>、C=O、C(O)NR<sub>1a</sub>、NH又はNR<sub>1a</sub>、その際、R<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-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<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-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<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>は場合により1又はそれ以上のR<sub>9</sub>により置換されており、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-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<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-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<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>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C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-ヘテロアリール、その際、R<sub>1</sub>は場合によっては1又はそれ以上のR<sub>9</sub>により置換されているか、あるいは、

XがNR<sub>1a</sub>、CHR<sub>1a</sub>、C(O)NR<sub>1a</sub>又はCR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>である場合には、R<sub>1</sub>はR<sub>1a</sub>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R<sub>9</sub>により置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一か又は異なって、かつ独立して水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-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原子と一緒にになって、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>-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、R<sub>2</sub>及びR<sup>3</sup>は場合によっては1又はそれ以上のR<sub>9</sub>により置換されており、さらにR<sub>2</sub>はR<sup>9</sup>であってもよく、かつさらにR<sub>3</sub>はR<sub>10</sub>であってもよく、

R<sub>4</sub>は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-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<sub>9</sub>により置換されているか、

あるいは、R<sub>4</sub>はR<sub>1</sub>を有する5又は6員のヘテロ環を形成していてもよく、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は同一か又は異なって、かつ別個にH又はR<sub>9</sub>から選択され、

50

R<sub>9</sub>は独立してハロゲン、CN、COOR<sub>11</sub>、OR<sub>11</sub>、C(O)N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、S(O)N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、S(O<sub>2</sub>)R<sub>11</sub>、N(R<sub>11</sub>)S(O<sub>2</sub>)N(R<sub>11a</sub>R<sub>11b</sub>)、SR<sub>11</sub>、N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、OC(O)R<sub>11</sub>、N(R<sub>11</sub>)C(O)R<sub>11a</sub>、N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>11a</sub>、N(R<sub>11</sub>)S(O)R<sub>11a</sub>、N(R<sub>11</sub>)C(O)N(R<sub>11a</sub>R<sub>11b</sub>)、N(R<sub>11</sub>)C(O)OR<sub>11a</sub>、OC(O)N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、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<sub>11</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、フェニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>-シクロアルキル又はヘテロシクリル、その際、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、フェニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>-シクロアルキル及びヘテロシクリルは、場合によつては1又はそれ以上のR<sub>10</sub>により置換されており、

R<sub>10</sub>は独立してハロゲン、CN、OR<sub>11</sub>、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、S(O)N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>11a</sub>R<sub>11b</sub>)、SR<sub>11</sub>、N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、OC(O)R<sub>11</sub>、N(R<sub>11</sub>)C(O)R<sub>11a</sub>、N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>11a</sub>、N(R<sub>11</sub>)S(O)R<sub>11a</sub>、N(R<sub>11</sub>)C(O)N(R<sub>11a</sub>R<sub>11b</sub>)、N(R<sub>11</sub>)C(O)OR<sub>11a</sub>、OC(O)N(R<sub>11</sub>R<sub>11a</sub>)、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<sub>11</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、フェニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>-シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、その際、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、フェニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>-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<sub>9</sub>により置換されており、

R<sub>11</sub>、R<sub>11a</sub>、R<sub>11b</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>-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C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-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、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-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、R<sub>11</sub>、R<sub>11a</sub>、R<sub>11b</sub>は場合により1個又はそれ以上のR<sub>9</sub>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洲特許出願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(I)～(III)

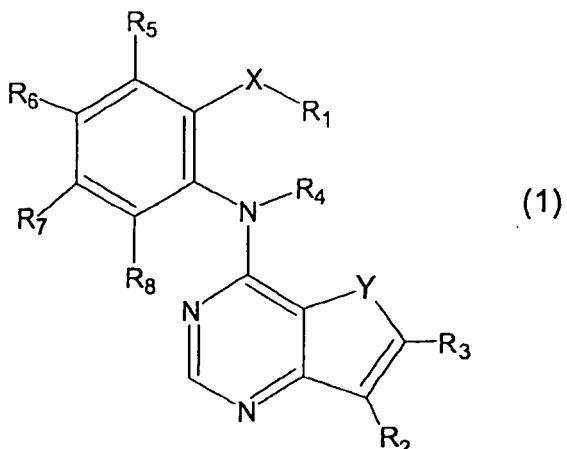
10

20

30

40

【化3】



(III)

[式中、YはNH又はSであり、

Xは単結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHR<sub>1a</sub>、CR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>、CH(ハロゲン)、C(ハロゲン)<sub>2</sub>、C=O、C(O)NR<sub>1a</sub>、NH又はNR<sub>1a</sub>、その際R<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-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<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-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<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>は場合により1又はそれ以上のR<sub>9</sub>により置換されており、

R<sub>1</sub>は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-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<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-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<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-ヘテロアリールであり、その際、R<sub>1</sub>は場合によっては1又はそれ以上のR<sub>9</sub>により置換されているか、

XがNR<sub>1a</sub>、CHR<sub>1a</sub>、C(O)NR<sub>1a</sub>又はCR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>である場合には、R<sub>1</sub>はR<sub>1a</sub>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R<sub>9</sub>により置換されていてもよく、

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なって、かつ独立して水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルC<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>-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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-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いとも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原子と一緒にになってC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>-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、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は場合によっては1又はそれ以上のR<sub>9</sub>で置換されており、さらにR<sub>2</sub>はR<sub>9</sub>であってもよく、かつさらにR<sub>3</sub>はR<sub>10</sub>で

20

30

40

50

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、場合によつては 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  $R_8$  は同じか又は異なつて、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<sub>1,1</sub>、OR<sub>1,1</sub>、C(O)N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、S(O)N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、S(O)<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>、N(R<sub>1,1</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>1,1</sub>aR<sub>1,1</sub>b)、SR<sub>1,1</sub>、N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、OC(O)R<sub>1,1</sub>、N(R<sub>1,1</sub>)C(O)R<sub>1,1</sub>a、N(R<sub>1,1</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>a、N(R<sub>1,1</sub>)S(O)R<sub>1,1</sub>a、N(R<sub>1,1</sub>)C(O)N(R<sub>1,1</sub>aR<sub>1,1</sub>b)、N(R<sub>1,1</sub>)C(O)OR<sub>1,1</sub>a、OC(O)N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、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<sub>1,1</sub>、 $C_1 \sim C_6$  - 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  $R_{1,0}$  により置換されており、

$R_{1,0}$  は独立してハロゲン、CN、OR<sub>1,1</sub>、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、S(O)N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、S(O)<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>、N(R<sub>1,1</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>1,1</sub>aR<sub>1,1</sub>b)、SR<sub>1,1</sub>、N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、OC(O)R<sub>1,1</sub>、N(R<sub>1,1</sub>)C(O)R<sub>1,1</sub>a、N(R<sub>1,1</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>1,1</sub>a、N(R<sub>1,1</sub>)S(O)R<sub>1,1</sub>a、N(R<sub>1,1</sub>)C(O)N(R<sub>1,1</sub>aR<sub>1,1</sub>b)、N(R<sub>1,1</sub>)C(O)OR<sub>1,1</sub>a、OC(O)N(R<sub>1,1</sub>R<sub>1,1</sub>a)、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<sub>1,1</sub>、 $C_1 \sim C_6$  - 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つては 1 又はそれ以上の  $R_9$  により置換されており、

$R_{1,1}$ 、 $R_{1,1}$ a、 $R_{1,1}$ b 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  $C_3 \sim C_{1,0}$  - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{1,0}$  - 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、 $C_6 \sim C_{1,0}$  - 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、 $R_{1,1}$ 、 $R_{1,1}$ a、 $R_{1,1}$ b は場合によつては 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患を生じる。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

になつ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 - ブラーカ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、プリオントンパク質大脳アミロイド血管障害中で、アミロイド - ブラーカと同時に存在する。

【 0 0 3 2 】

一方、さらに本発明は、特異なアミロイド - 含有ブラーカ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的例は、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( 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、石灰沈着を伴うび慢性神経原纖維変性、ハラー・ホルデンスパツツ病、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( progressive subcortial 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、N M D A 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、リバスチグミン及びガランタミンである。

【 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、すなわち同時にか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。

【0039】

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。

【0040】

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1～500mg／日、好ましくは約10～200mg／日及び最も好ましくは、10～100mg／日から約1g／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

【0041】

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、治療すべき疾病的重症度、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効用量は、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

【0042】

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Mnk1及び／又はMnk2キナーゼと接触させ、
- (b) タウたんぱく質のリン酸化上で、Mnk1及び／又はKnK2キナーゼの活性を決定し、かつ、
- (c) 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。

30

【0043】

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。

【0044】

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Mnk1及び／又はMnk2キナーゼの活性は、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。

【0045】

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) 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キナーゼを含有する脳抽出物を提供し、
- (b) 化合物と細胞及び／又は脳抽出物とを接触させ、
- (c) Mnk1及び／又はMnk2キナーゼの量及び／又は活性を決定し、かつ、
- (d) 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。

40

【0046】

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Mnk1及びMnk2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。

【0047】

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 Mnk1 及び / 又は Mnk2 キナーゼの活性は、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。

#### 【0048】

さらに本発明は、Mnk1 及び / 又は Mnk2 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、タウロパシーの診断、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】

#### 【0049】

【図1】in vitroでMnk1 及び Mnk2 によるヒトタウ中でSer262 及び Ser356 のリン酸化を示すウエスタンプロット分析を示す図

10

【図2】in vitroでMnk1 及び Mnk2 によるヒトタウ中のSer262 (A) 及び Ser356 (B) のリン酸化の、特異的MnkインヒビターEDJ101401での阻害を示すウエスタンプロット分析を示す図

【図3】in vitroでMnk1 及び Mnk2 によるヒトタウ中のSer262 (A) 及び Ser356 (B) のリン酸化の、特異的MnkインヒビターEDJ100869での阻害を示すウエスタンプロット分析を示す図

【図4】Mnk1 及び / 又は Mnk2 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】Mnk1 及び / 又は Mnk2 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

#### 【0050】

図1は、in vitroでMnk1 及び Mnk2 によるヒトタウ中でSer262 及び Ser356 のリン酸化を示すウエスタンプロット分析を示す。Erk2は、Mnkを活性化するために使用され、かつMnk反応中に含まれる。Erk2単独では、ヒトタウ中Ser262 及び Ser356 をリン酸化しない。PKA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 μMのヒトタウ及び500 μMのATPの存在下で、120分に亘って37℃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。

#### 【0051】

図2において、特異的MnkインヒビターEDJ101401は、Mnk1 及び Mnk2 によるヒトタウ中のSer262 (A) 及び Ser356 (B) のin vitroリン酸化を、用量依存的に阻害する。Erk2 (5 nM)は、Mnkを活性化するために使用し、かつMnk反応中に含まれる。Erk2は、ヒトタウ中のSer262 及び Ser356 をリン酸化しない。PKA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 μMのヒトタウ及び500 μMのATPの存在下で、120分に亘って37℃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

#### 【0052】

図3において、特異的MnkインヒビターEDJ100869は、Mnk2 によるヒトタウ中のSer262 (A) 及び Ser356 (B) のin vitroリン酸化を、用量依存的に阻害する。PKA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 μMのヒトタウ及び500 μMのATPの存在下で、120分に亘って37℃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

#### 【0053】

図4において、Mnk1 及び / 又は Mnk2 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。

#### 【0054】

図5において、Mnk1 及び / 又は Mnk2 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。

#### 【0055】

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、 $30\ \mu\text{l}$  の全量の反応バッファー ( $20\text{ mM HEPES/KOH pH 7.4$ 、 $10\text{ mM MgCl}_2$ 、 $2\text{ mM DTT}$ 、 $0.1\%$  Pluronic F127、 $0.01\%$  BSA) 中で実施し、この場合、このバッファーは、 $500\ \mu\text{M}$  の ATP、 $0.5\ \mu\text{M}$  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  $-80^\circ\text{C}$  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  $30^\circ\text{C}$  でインキュベートし、かつ  $20\text{ mM EDTA}$  の添加により停止させた。試料をイムノプロッティングにより分析した。

10

#### 【0056】

イムノプロッティング：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 & Schull) 上でエレクトロプ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 ( $50\text{ mM Tris/HCl pH 7.5$ 、 $5\text{ mM EDTA}$ 、 $150\text{ mM NaCl}$ 、 $0.05\%$  Triton X-100、 $0.25\%$  ( $w/v$ ) ゼラチン) を用いて、 $4^\circ\text{C}$  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 ( $200\text{ mM Glycerin/HCl (pH}2.2\text{)}$ 、 $0.1\%$  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関与する。

#### 【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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Lesne, S., Koh, M. T., Kotilinek, L., Kayed, 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.

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.

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.

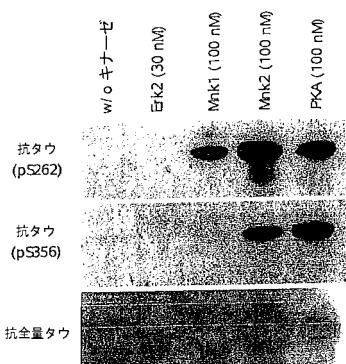
10

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.

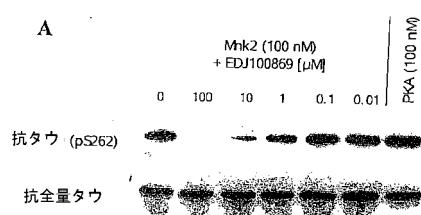
Lee, V.M., Goerder M., and Trojanowski, J.Q. (2001), Neurodegenerative tauopathies. *Annu. Rev. Neurosci.* 24. 1121-1159.

20

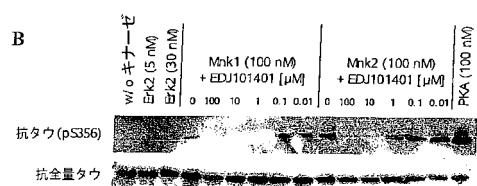
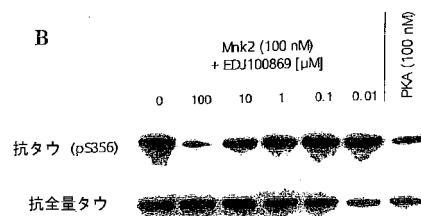
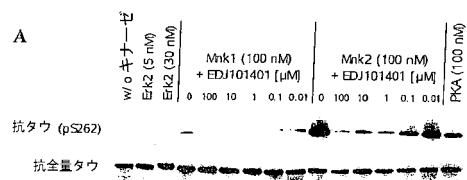
【図1】



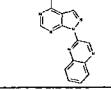
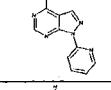
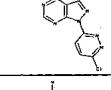
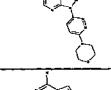
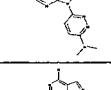
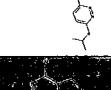
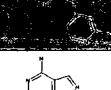
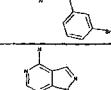
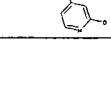
【図3】



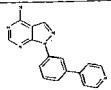
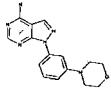
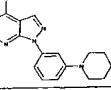
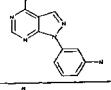
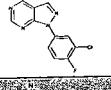
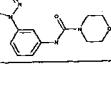
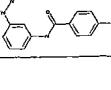
【図2】



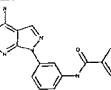
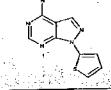
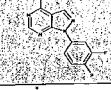
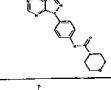
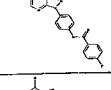
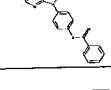
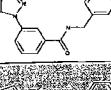
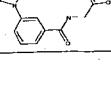
【図4-1】

EDJ番号	構造(埋込み型)	構造(図)
EDJ100770	#ADDIN?	
EDJ100771	#ADDIN?	
EDJ100790	#ADDIN?	
EDJ100791	#ADDIN?	
EDJ100792	#ADDIN?	
EDJ100793	#ADDIN?	
EDJ100799	#ADDIN?	
EDJ100899	#ADDIN?	
EDJ100921	#ADDIN?	

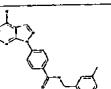
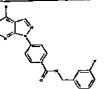
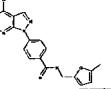
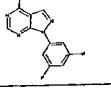
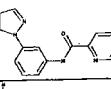
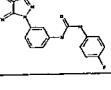
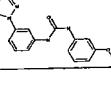
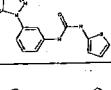
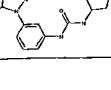
【図4-2】

( 続き )		
EDJ100945	#ADDIN?	
EDJ100960	#ADDIN?	
EDJ101370	#ADDIN?	
EDJ101416	#ADDIN?	
EDJ101406	#ADDIN?	
EDJ101424	#ADDIN?	
EDJ101441	#ADDIN?	
EDJ101440	#ADDIN?	
EDJ101443	#ADDIN?	

【図4-3】

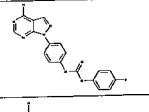
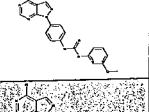
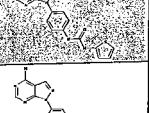
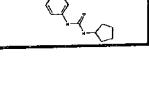
( 続き )		
EDJ101476	#ADDIN?	
EDJ101457	#ADDIN?	
EDJ101458	#ADDIN?	
EDJ101474	#ADDIN?	
EDJ101475	#ADDIN?	
EDJ101477	#ADDIN?	
EDJ101471	#ADDIN?	
EDJ101472	#ADDIN?	
EDJ101473	#ADDIN?	

【図4-4】

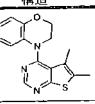
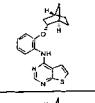
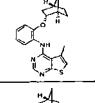
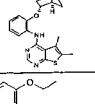
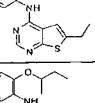
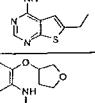
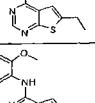
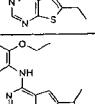
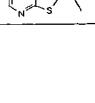
( 続き )		
EDJ101468	#ADDIN?	
EDJ101469	#ADDIN?	
EDJ101470	#ADDIN?	
EDJ101485	#ADDIN?	
EDJ101489	#ADDIN?	
EDJ101491	#ADDIN?	
EDJ101493	#ADDIN?	
EDJ101495	#ADDIN?	
EDJ101497	#ADDIN?	

【図 4 - 5】

( 続き )

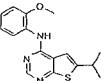
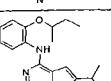
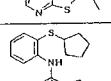
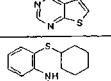
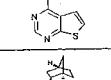
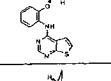
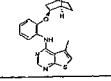
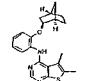
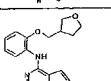
EDJ101492	#ADDIN?	
EDJ101494	#ADDIN?	
EDJ101496	#ADDIN?	
EDJ101498	#ADDIN?	

【図 5 - 1】

番号	EDJ番号	Lab フック番号	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	

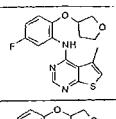
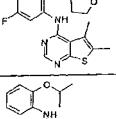
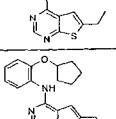
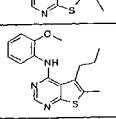
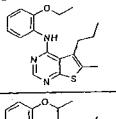
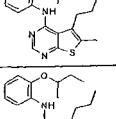
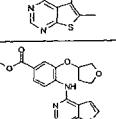
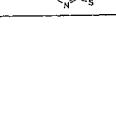
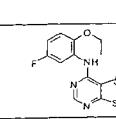
【図 5 - 3】

( 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	

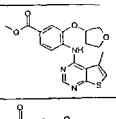
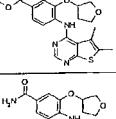
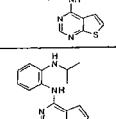
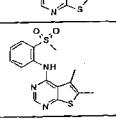
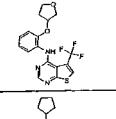
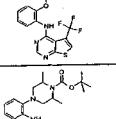
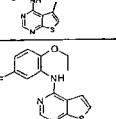
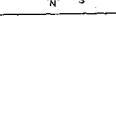
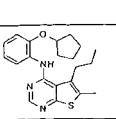
【図5-4】

(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	

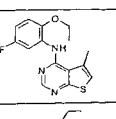
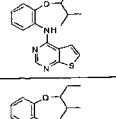
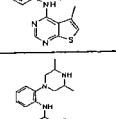
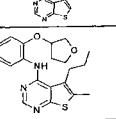
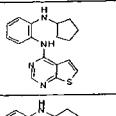
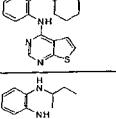
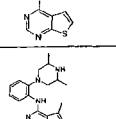
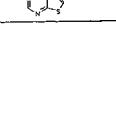
【図5-5】

(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	

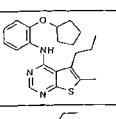
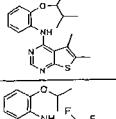
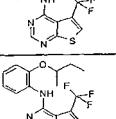
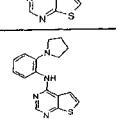
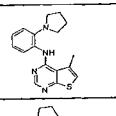
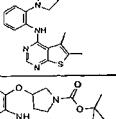
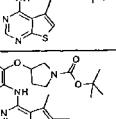
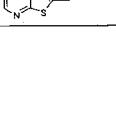
【図5-6】

(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	

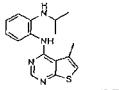
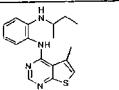
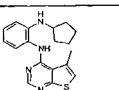
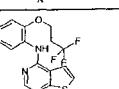
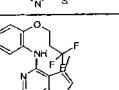
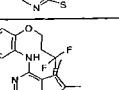
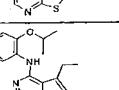
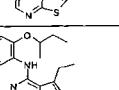
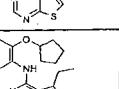
【図5-7】

(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	

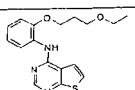
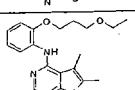
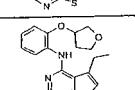
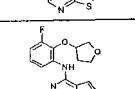
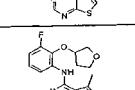
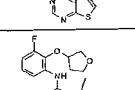
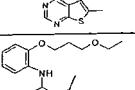
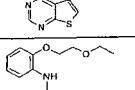
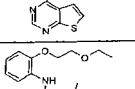
【図5-8】

( 続き )

146a	EDJ101383	OD2178/001/53	
147a	EDJ101385	OD2178/001/63	
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	

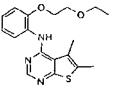
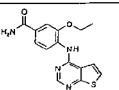
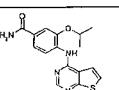
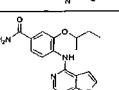
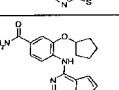
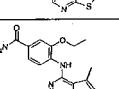
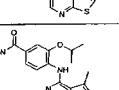
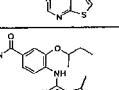
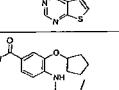
【図5-9】

( 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	

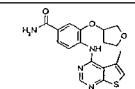
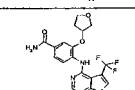
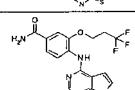
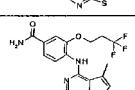
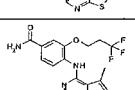
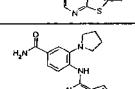
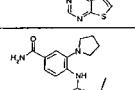
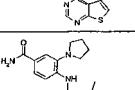
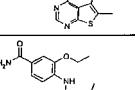
【図5-10】

( 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	

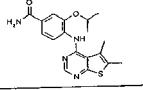
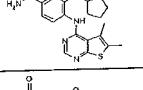
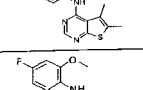
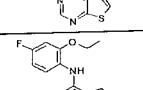
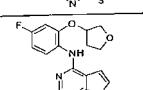
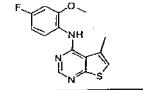
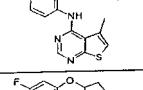
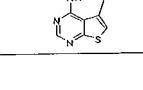
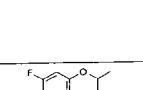
【図5-11】

( 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	

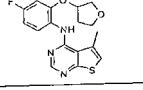
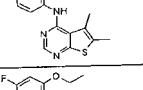
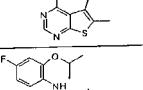
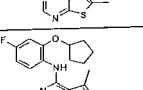
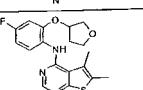
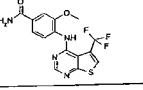
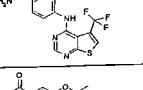
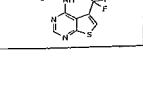
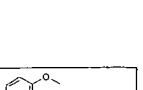
【図5-12】

(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	

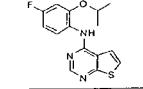
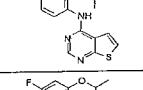
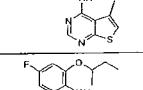
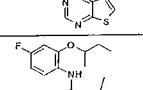
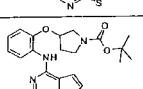
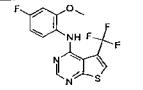
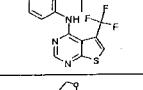
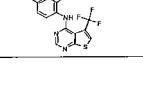
【図5-13】

(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	

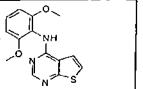
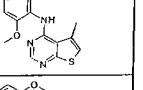
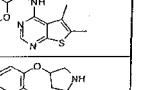
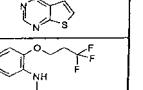
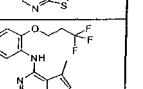
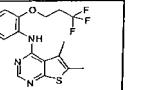
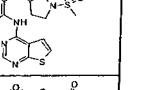
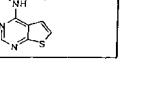
【図5-14】

(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5-15】

(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 - 1 6】

( 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 - 1 7】

( 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 - 1 8】

( 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	

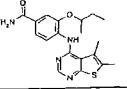
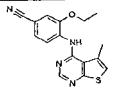
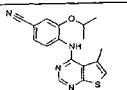
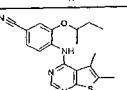
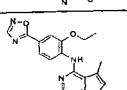
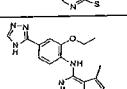
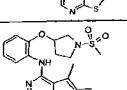
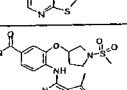
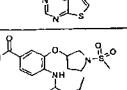
【図 5 - 1 9】

( 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	
232e	EDJ101672	OD2414/014/02	
233a	EDJ101673	OD2414/014/03	

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/009880												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/519 A61P25/28 G01N33/15														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">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</td> <td style="padding: 2px;">1-4, 7-19,27</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">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</td> <td style="padding: 2px;">1-4, 7-19,27</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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		-/-	
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														
Date of the actual completion of the International search  13 March 2009		Date of mailing of the International search report  25/06/2009												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5016 Patenttaan 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]; HYMES 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 (FTDP-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, Hallevoorden-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 CA 2651898 A1 EC SP088875 A EP 2004656 A1		18-10-2007 18-10-2007 27-02-2009 24-12-2008
WO 2005117890 A	15-12-2005	CN 1993129 A EP 1755610 A2 JP 2008501671 T US 2007244133 A1		04-07-2007 28-02-2007 24-01-2008 18-10-2007
WO 2005042537 A	12-05-2005	US 2008167304 A1 US 2005143398 A1		10-07-2008 30-06-2005
WO 0056738 A	28-09-2000	AT 247661 T AU 757028 B2 AU 3440100 A BR 0009223 A CA 2367866 A1 CN 1351604 A CN 1660849 A CN 1911931 A DE 60004655 D1 DE 60004655 T2 DK 1165566 T3 EP 1165566 A1 ES 2204539 T3 HK 1078849 A1 JP 2002540112 T NO 20014589 A NZ 514042 A PT 1165566 E US 6784174 B1 ZA 200107501 A		15-09-2003 30-01-2003 09-10-2000 26-12-2001 28-09-2000 29-05-2002 31-08-2005 14-02-2007 25-09-2003 15-04-2004 24-11-2003 02-01-2002 01-05-2004 09-11-2007 26-11-2002 21-11-2001 31-10-2003 30-01-2004 31-08-2004 26-02-2003
WO 2007147874 A	27-12-2007	AU 2007263017 A1 CA 2654358 A1 EP 2044051 A1 US 2008039450 A1		27-12-2007 27-12-2007 08-04-2009 14-02-2008
WO 2006066937 A	29-06-2006	EP 1746099 A1		24-01-2007
EP 0729758 A	04-09-1996	AU 715380 B2 AU 4585996 A CA 2170700 A1 CN 1141297 A IL 117229 A JP 8259567 A NZ 286103 A ZA 9601696 A		03-02-2000 12-09-1996 03-09-1996 29-01-1997 12-02-2003 08-10-1996 25-08-2000 01-09-1997
WO 9413677 A	23-06-1994	AT 195738 T AU 680226 B2 AU 5728194 A BR 9307648 A CA 2150709 A1 CN 1094048 A CZ 9501586 A3 DE 69329296 D1		15-09-2000 24-07-1997 04-07-1994 25-05-1999 23-06-1994 26-10-1994 15-11-1995 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 DK 674642 T3 EG 20273 A EP 0674642 A1 ES 2150482 T3 FI 935675 A GR 3034507 T3 HU 70426 A2 IL 107944 A JP 2862375 B2 JP 7509728 T NO 952399 A NZ 259114 A PL 309359 A1 PT 674642 E RU 2124016 C1 TW 444018 B US 6218397 B1 ZA 9309405 A	28-12-2000 18-09-2000 31-05-1998 04-10-1995 01-12-2000 18-06-1994 29-12-2000 30-10-1995 06-12-2000 03-03-1999 26-10-1995 16-08-1995 24-03-1997 02-10-1995 31-01-2001 27-12-1998 01-07-2001 17-04-2001 15-06-1995
WO 2006136402 A	28-12-2006	AU 2006261082 A1 CA 2655799 A1 JP 2008543898 T	28-12-2006 28-12-2006 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,T  
R),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,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K  
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,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,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 17
(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・シュトラーセ 35
(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 16
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	