

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年4月4日(2013.4.4)

【公表番号】特表2011-513420(P2011-513420A)

【公表日】平成23年4月28日(2011.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2011-017

【出願番号】特願2010-549844(P2010-549844)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/355	(2006.01)
A 6 1 K	31/122	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/355
A 6 1 K	31/122
A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/495
A 6 1 K	31/16
A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/16

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月1日(2012.3.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

上述した化合物および方法のすべてについて、キノン形態は、望ましい場合、その還元(ハイドロキノン)形態でも使用され得る。同様に、ハイドロキノン形態は、望ましい場合、その酸化(キノン)形態でも使用され得る。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

聴覚機能障害または平衡機能障害を有するかまたは有しやすい哺乳動物を予防または治療するための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量のレドックス活性治療薬を投与するステップを含み、但し、前記レドックス活性治療薬は、イデベノンでもビタミンEでもトロロックスでもない方法。

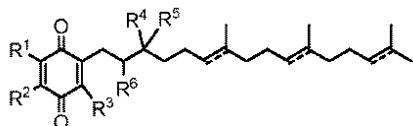
(項目2)

前記レドックス活性治療薬が、式I、式II、式III、式IV、式Vおよび式VIから選択される化合物を含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記レドックス活性治療薬が、下記の構造を有する式I、式II、式IIIおよび式IV:

【化8】



式I

[式中、

破線で示されている結合は、独立に、単結合または二重結合であってよく、

R^1 、 R^2 および R^3 は、H、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - ハロアルキル、CN、F、Cl、Br および I から独立に選択され、かつ

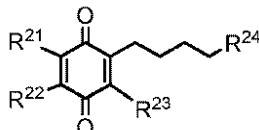
R^4 は、ヒドロキシおよび(C₁ ~ C₄) - アルキルから独立に選択され、 R^5 は、(C₁ ~ C₄) - アルキルから独立に選択され、かつ R^6 は水素であるか、または

R^4 はアルキルであり、かつ R^5 および R^6 は水素であるか、または

R^4 はアルキルであり、かつ R^5 および R^6 は一緒にになって二重結合を形成する]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化9】



式II

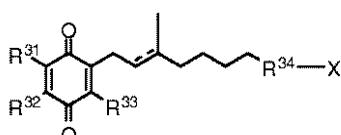
[式中、

R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は、H、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - ハロアルキル、CN、F、Cl、Br および I から独立に選択され、

R^{24} は、(C₁ ~ C₂₀) - アルキル、(C₁ ~ C₂₀) - アルケニル、(C₁ ~ C₂₀) - アルキニル、ならびに少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含有する(C₁ ~ C₂₀)から独立に選択される]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化10】



式III

[式中、

破線で示されている結合は、単結合または二重結合であってよく、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、H、(C₁ ~ C₅) - アルキル、(C₁ ~ C₅) - ハロアルキル、(C₂ ~ C₅) - アルケニル、(C₂ ~ C₅) - ハロアルケニル、(C₂ ~ C₅) - アルキニル、-(C₁ ~ C₅) - ハロアルキニル、OR³⁵、SR³⁵、CN、

F、Cl、Br、I、N₃ および NR³⁵R³⁶ からなる群から独立に選択され、ここで、 R^{35} および R^{36} は、H、(C₁ ~ C₅) - アルキル、(C₃ ~ C₅) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₅) - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(C=O) - (C₁ ~ C₈) - アルキルおよび-(C=O - (C₀ ~ C₈) - アルキル - (C₆ ~ C₁₀) - アリール - (C₀ ~ C₈) - アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこ

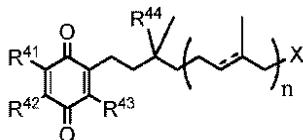
これらの基から選択される R^{3-5} および R^{3-6} は、組み合わさって環を形成し、

R^{3-4} は、1~3 2 個の炭素原子および任意の数の単、二重または三重結合を化学的に可能な任意の組合せで含有する直鎖または分枝鎖基を表し、

X は、H、F、Cl、Br、I、CN、-N₃、-NR³⁻⁷R³⁻⁸ および -OR³⁻⁹ からなる群から選択され、ここで、R³⁻⁷ および R³⁻⁸ は、H、(C₁~C₈) - アルキルまたは(C₁~C₈) - ハロアルキル、-(C=O)-(C₁~C₈) - アルキルから独立に選択されるか、あるいは R³⁻⁷ および R³⁻⁸ のいずれか一方は、-(C=O)-(C₁~C₈) - ハロアルキル；-(C=O)-NH₂；-(C=O)-NH(C₁~C₈) - アルキル；-(C=O)-NH(C₁~C₈) - ハロアルキル；-(C=O)-NR³⁻⁰⁻² (ここで、R³⁻⁰⁻¹ および R³⁻⁰⁻² は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ -NH-、-N((C₁~C₄) - アルキル) - 、-O- または -S- から選択される別の基が、R³⁻⁰⁻¹ および R³⁻⁰⁻² とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)；-(C=O)-O-(C₁~C₈) - アルキル、-(C=O)-O-(C₁~C₈) - ハロアルキル、-S(O)₂-(C₁~C₈) - アルキル、-S(O)₂-アリールおよび -S(O)₂-アラルキルからなる群から独立に選択され、かつ R³⁻⁷ または R³⁻⁸ の他方は、H、(C₁~C₈) - アルキルまたは(C₁~C₈) - ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択される R³⁻⁷ および R³⁻⁸ は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ -NH-、-N((C₁~C₄) - アルキル) - 、-O- または -S- から選択される別の基が、R³⁻⁷ および R³⁻⁸ とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく；R³⁻⁹ は、H、-(C₁~C₈) - アルキルまたは(C₁~C₈) - ハロアルキル、-(C=O)-(C₁~C₈) - アルキル、-(C=O)-(C₁~C₈) - ハロアルキル、-(C=O)-NH₂、-(C=O)-NH(C₁~C₈) - アルキル、-(C=O)-NH(C₁~C₈) - ハロアルキル、-(C=O)-NR³⁻⁰⁻¹R³⁻⁰⁻² (ここで、R³⁻⁰⁻¹ および R³⁻⁰⁻² は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ -NH-、-N((C₁~C₄) - アルキル) - 、-O- または -S- から選択される別の基が、R³⁻⁰⁻¹ および R³⁻⁰⁻² とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、-(C=O)-O-(C₁~C₈) - アルキル、-(C=O)-O-(C₁~C₈) - ハロアルキル、-S(O)₂-(C₁~C₈) - アルキル、-S(O)₂-アリールおよび -S(O)₂-アラルキルから独立に選択され、但し、R³⁻¹ および R³⁻² の両方が -OCH₃ であり、かつ R³⁻³ が -CH₃ である場合、 X は -H でも -OH でもない]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化11】



式IV

[式中、

n は 0 から 9 までを含む整数であり、各ユニットは同じであっても異なっていてもよく

、
破線によって示される結合 (複数可) は、互いに独立に、単結合または二重結合であつてよく、

R^{4-1} 、 R^{4-2} および R^{4-3} は、H、(C₁~C₅) - アルキル、(C₁~C₅) - ハロアルキル、(C₂~C₅) - アルケニル、(C₂~C₅) - ハロアルケニル、(C₂~C₅) - アルキニル、(C₂~C₅) - ハロアルキニル、-OR⁴⁻⁵、-SR⁴⁻⁵、CN

、 F、 C 1、 Br、 I、 N₃ および - N R⁴ R⁵ R⁴ R⁶ からなる群から独立に選択され、ここで、 R⁴ R⁵ および R⁴ R⁶ は、 H、 (C₁ ~ C₅) - アルキル、 (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、 (C₁ ~ C₅) - ハロアルキル、 アリール、 ヘテロアリール、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキルおよび - (C = O) - (C₀ ~ C₈) - アルキル - (C₆ ~ C₁₀) アリール - (C₀ ~ C₄) アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこれらの基から選択される R⁴ R⁵ および R⁴ R⁶ は、組み合わさって環を形成し、 R⁴ R⁴ は、 H、 - OR⁴ R⁵、 - SR⁴ R⁵、 F、 C 1、 Br、 I および - N R⁴ R⁵ R⁴ R⁶ からなる群から選択され、

X は、 H、 - N R⁴ R⁷ R⁴ R⁸、 - OR⁴ R⁹ および - (C H₂)₂ C (C H₃)₂ OH からなる群から選択され、

R⁴ R⁷ および R⁴ R⁸ は、 H、 - (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) ハロアルキル、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキルから独立に選択されるか、あるいは R⁴ R⁷ および R⁴ R⁸ のいずれか一方は、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、 - (C = O) - NH₂、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) アルキル、 - (C = O) - NH (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、 - (C = O) - NR⁴ R⁰ R¹ R⁴ R⁰ R² (ここで、 R⁴ R⁰ R¹ および R⁴ R⁰ R² は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、 3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH - 、 - N ((C₁ ~ C₄) - アルキル) - 、 - O - または - S - から選択される別の基が、 R⁴ R⁰ R¹ および R⁴ R⁰ R² とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、 - (C = O) - O - (C₁ ~ C₈) アルキル、 - (C = O) - O (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、 - S (O) - (C₀ ~ C₈) - アルキル、 - S (O) - アリールおよび - S (O) - アラルキルからなる群から独立に選択され、かつ R⁴ R⁷ または R⁴ R⁸ の他方は、 H、 (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) - ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択される R⁴ R⁷ および R⁴ R⁸ は、組み合わさって環を形成するか、あるいは R⁴ R⁷ および R⁴ R⁸ は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、 3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH - 、 - N ((C₁ ~ C₄) - アルキル) - 、 - O - または - S - から選択される別の基が、 R⁴ R⁷ および R⁴ R⁸ とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく； R⁴ R⁹ は、 H、 (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキル、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) ハロアルキル、 - (C = O) - NH₂、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキル、 - (C = O) - NH (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、 - (C = O) - NR⁴ R⁰ R¹ R⁴ R⁰ R² (ここで、 R⁴ R⁰ R¹ および R⁴ R⁰ R² は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、 3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH - 、 - N ((C₁ ~ C₄) - アルキル) - 、 - O - または - S - から選択される別の基が、 R⁴ R⁰ R¹ および R⁴ R⁰ R² とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、 - (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキル、 - (C = O) - O (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、 - S (O) - (C₁ ~ C₈) - アルキル、 - S (O) - アリールおよび - S (O) - アラルキルから独立に選択され、但し、 n = 3 の場合、 R⁴ R⁴ が - H または - OH であれば X は - H ではなく、 R⁴ R¹ および R⁴ R² が - OCH₃ であり、かつ R⁴ R³ が - CH₃ である場合、 R⁴ R⁴ は H でも - OH でもないか、または X は H でも - OH でも - (C H₂)₂ C (C H₃)₂ OH でもないかのいずれかである]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物から選択される化合物を含む、項目 1 に記載の方法。

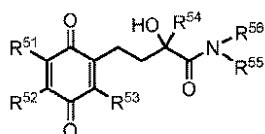
(項目 4)

前記レドックス活性治療薬が、アルファトコフェロールキノン、ベータトコフェロールキノン、ガンマトコフェロールキノン、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される化合物を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記レドックス活性治療薬が、式 V の化合物：

【化12】



式V

[式中、

R⁵₁、R⁵₂ および R⁵₃ は、水素および (C₁ ~ C₆) - アルキルから独立に選択され、

R⁵₄ は (C₁ ~ C₆) - アルキルであり、

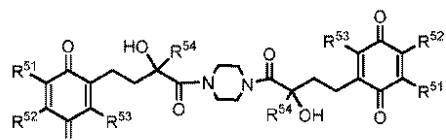
R⁵₅ および R⁵₆ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、(C₁ ~ C₄₀) - アルキル、(C₁ ~ C₄₀) - アルケニル、(C₁ ~ C₄₀) - アルキニルおよびアリールから独立に選択され、但し、R⁵₅ および R⁵₆ の一方のみがヒドロキシであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール基は、

- OR⁵₀¹、- SR(O)_{0~2}R⁵₀¹、- CN、- F、- Cl、- Br、- I、- NR⁵₀¹R⁵₀²、オキソ、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、アリール、アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、- C(=O) - R⁵₀³、- C(=O) - (C₀ ~ C₆) - アルキル - アリール、- C(=O) - O - R⁵₀³、- C(=O) - O - (C₀ ~ C₆) - アルキル - アリール、- C(=O) - N - R⁵₀³、R⁵₀⁴、- C(=O) - N - (C₀ ~ C₆) - アルキル - アリール、- N - C(=O) - R⁵₀³、- R⁵₀³、- N - C(=O) - (C₀ ~ C₆) - アルキル - アリールで場合によって置換されていてよく、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル環置換基は、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、- C(=O) - (C₁ ~ C₆) - アルキルおよび - C(=O) - O - (C₁ ~ C₆) - アルキルでさらに置換されていてよく、ここで、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の炭素のうちの 1 個は、O、N または S から選択されるヘテロ原子によって置き換えられていてよく、あるいは

R⁵₅ および R⁵₆ は、それらが結合した原子と一緒にになって、1、2 または 3 個の N、O または S 原子から独立に選択される 1 個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって組み込み、オキソ、- OR⁵₀¹、- SR⁵₀¹、- CN、- F、- Cl、- Br、- I、- NR⁵₀¹R⁵₀²、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、- C(=O) - H、- C(=O) - (C₁ ~ C₆) - アルキル、- C(=O) - アリール、- C(=O) - OH または - C(=O) - O - (C₁ ~ C₆) - アルキルで場合によって置換されている、飽和または不飽和の 3 ~ 8 員環を形成するか、あるいは

R⁵₅ および R⁵₆ は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、N, N' - 二置換ピペラジンを形成し、ここで、4 位の窒素置換は、式 V a の化合物 (式中、R⁵₁、R⁵₂、R⁵₃ および R⁵₄ は上記で定義された通りである) :

【化13】



式Va

を形成する 1 位の置換と同一の基であり、

R⁵₀¹ および R⁵₀² は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、アリール、アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシ

クリル、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁~C₆)-アルキル、-C(=O)-アリールおよび-C(=O)-(C₁~C₆)-アルキル-アリールからなる群から独立に選択され、かつ

R⁵⁰³およびR⁵⁰⁴は、水素および(C₁~C₆)-アルキルから選択される】

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物を含む、項目1に記載の方法。

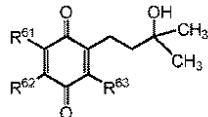
(項目6)

前記レドックス活性治療薬が、2-(3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミド、2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドおよび2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンから選択される化合物を含む、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記レドックス活性治療薬が、式VIの化合物：

【化14】



式VI

[式中、

R⁶¹は、アリール-(C₀~C₆)-アルキル-またはヘテロシクリル-(C₀~C₆)-アルキル-であり、ここで、前記アリールまたはヘテロシクリルは、(C₁~C₆)-アルキル、(C₂~C₆)-アルケニル、(C₂~C₆)-アルキニル、ハロゲン、(C₁~C₆)-ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁~C₆)-アルコキシ、CN、ニトロ、-C(=O)OR⁶⁴、-NR⁶⁵R⁶⁶、-C(=O)NR⁶⁵R⁶⁶、-SH、(C₁~C₆)-チオアルキルおよび-C(=O)R⁶⁴から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており、前記(C₀~C₆)-アルキル基は、OH、-O-(C₁~C₄)-アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₄)-アルキル、-N(C₁~C₄)-アルキル)、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

R⁶²およびR⁶³は、水素、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキルおよび(C₁~C₆)-アルコキシから独立に選択されるか、あるいは

R⁶⁴は、アリール-(C₀~C₆)-アルキル-またはヘテロシクリル-(C₀~C₆)-アルキル-であり、ここで、前記アリールまたはヘテロシクリルは、(C₁~C₆)-アルキル、(C₂~C₆)-アルケニル、(C₂~C₆)-アルキニル、ハロゲン、(C₁~C₆)-ハロアルキル-、ヒドロキシ、(C₁~C₆)-アルコキシ、CN、ニトロ、-C(=O)OR⁶⁴、-NR⁶⁵R⁶⁶、-C(=O)NR⁶⁵R⁶⁶、-SH、(C₁~C₆)-チオアルキル-および-C(=O)R⁶⁴から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており、前記(C₀~C₆)-アルキル基は、OH、-O(C₁~C₄)-アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₄)-アルキル、-N(C₁~C₄)-アルキル)、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

R⁶¹ および R⁶² は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルキルおよび(C₁ ~ C₆) - アルコキシから独立に選択され、

R⁶⁴ は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、アリールまたはアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、

R⁶⁵ および R⁶⁶ は、互いに独立に、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、アリール、アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロシクリル基は、オキソ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシまたは - C(=O)OR⁶⁴ でさらに置換されていてよい】

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記レドックス活性治療薬が、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンおよび2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンから選択される化合物を含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記レドックス活性治療薬が、本質的に、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノールまたはそれらの混合物からなる、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

前記機能障害が老化の結果である、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

前記機能障害がニューロン損傷の結果である、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

前記機能障害が騒音または音響外傷の結果である、項目 1 に記載の方法。

(項目 13)

前記機能障害が耳鳴りである、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 14)

前記損傷が耳毒性剤によって引き起こされる、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 15)

前記耳毒性剤が、アミノグリコシド系抗生物質、化学療法剤、サリチレートまたはサリチレート様化合物、利尿薬、およびキニーネからなる群から選択される医薬品薬物である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 16)

前記耳毒性剤が、シスプラチンおよびシスプラチン様化合物から選択される抗新生物剤である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 17)

前記レドックス活性治療薬が、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V および式 V I から選択される化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 18)

前記レドックス活性治療薬が、項目 3 に記載の式 I、式 I I、式 I I I および式 I V から選択される化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目19)

前記レドックス活性治療薬が、アルファトコフェロールキノン、ベータトコフェロールキノン、ガンマトコフェロールキノン、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される化合物を含む、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記レドックス活性治療薬が、項目5に記載の式Vの化合物を含む、項目16に記載の方法。

(項目21)

前記レドックス活性治療薬が、2-(3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミド、2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドおよび2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンから選択される化合物である、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記レドックス活性治療薬が、項目7に記載の式VIの化合物を含む、項目16に記載の方法。

(項目23)

前記レドックス活性治療薬が、2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5,6-ジメチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5,6-ジメチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3,5-ジメチル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンおよび2-(4-クロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3,5-ジメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンから選択される化合物である、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記レドックス活性治療薬が、本質的に、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノールまたはそれらの混合物からなる、項目16に記載の方法。

(項目25)

前記機能障害が聴覚機能障害である、項目1から24に記載の方法。

(項目26)

前記機能障害が平衡機能障害である、項目1から24に記載の方法。

(項目27)

聴覚消失を後退させる、または聴覚機能を回復もしくは強化する方法であって、哺乳動物に、治療有効量のレドックス活性治療薬を投与するステップを含む方法。

(項目28)

前記レドックス活性治療薬が、キノン部分を含む化学構造を有する、項目27に記載の方法。

(項目29)

耳毒性剤によって引き起こされる聴覚機能障害または平衡機能障害の治療または予防が必要な哺乳動物において該障害を治療または予防するための治療用組成物であって、治療

量の耳毒性剤とレドックス活性治療薬との組合せを含む治療用組成物。

(項目30)

前記レドックス活性治療薬が、式I、式II、式III、式IV、式Vおよび式VIから選択される化合物である、項目29に記載の組成物。

(項目31)

前記レドックス活性治療薬が、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノール、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される、項目29に記載の治療組成物。

(項目32)

前記レドックス活性治療薬が、本質的に純粋なアルファトコトリエノール、本質的に純粋なベータトコトリエノール、本質的に純粋なガンマトコトリエノール、本質的に純粋なアルファトコトリエノールキノン、本質的に純粋なベータトコトリエノールキノン、本質的に純粋なガンマトコトリエノールキノン、およびそれらの混合物から選択される、項目29に記載の治療組成物。

(項目33)

前記耳毒性薬物が、シスプラチンおよびシスプラチン様化合物から選択される抗新生物薬物である、項目29から32に記載の治療組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

聴覚機能障害または平衡機能障害を有するかまたは有しやすい哺乳動物を予防または治療するための組成物であって、治療有効量のレドックス活性治療薬を含み、但し、前記レドックス活性治療薬は、イデベノンでもビタミンEでもトロロックスでもない組成物。

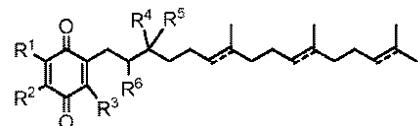
【請求項2】

前記レドックス活性治療薬が、式I、式II、式III、式IV、式Vおよび式VIから選択される化合物を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記レドックス活性治療薬が、下記の構造を有する式I、式II、式IIIおよび式IVV:

【化8】



式I

[式中、

破線で示されている結合は、独立に、単結合または二重結合であってよく、

R¹、R²およびR³は、H、(C₁～C₄) - アルキル、(C₁～C₄) - ハロアルキル、CN、F、Cl、BrおよびIから独立に選択され、かつ

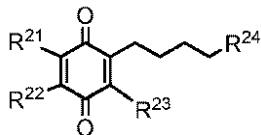
R⁴は、ヒドロキシおよび(C₁～C₄) - アルキルから独立に選択され、R⁵は、(C₁～C₄) - アルキルから独立に選択され、かつR⁶は水素であるか、または

R⁴はアルキルであり、かつR⁵およびR⁶は水素であるか、または

R⁴はアルキルであり、かつR⁵およびR⁶は一緒になって二重結合を形成する]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化9】



式II

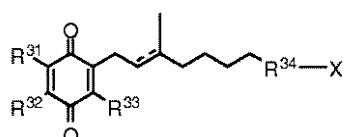
[式中、

R²¹、R²²およびR²³は、H、(C₁～C₄) - アルキル、(C₁～C₄) - ハロアルキル、CN、F、Cl、BrおよびIから独立に選択され、

R²⁴は、(C₁～C₂₀) - アルキル、(C₁～C₂₀) - アルケニル、(C₁～C₂₀) - アルキニル、ならびに少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含有する(C₁～C₂₀)から独立に選択される]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化10】



式III

[式中、

破線で示されている結合は、単結合または二重結合であってよく、

R³¹、R³²およびR³³は、H、(C₁～C₅) - アルキル、(C₁～C₅) - ハロアルキル、(C₂～C₅) - アルケニル、(C₂～C₅) - ハロアルケニル、(C₂～C₅) - アルキニル、-(C₁～C₅) - ハロアルキニル、SR³⁵、CN、F、Cl、Br、I、N₃およびNR³⁵R³⁶からなる群から独立に選択され、ここで、R³⁵およびR³⁶は、H、(C₁～C₅) - アルキル、(C₃～C₅) - シクロアルキル、(C₁～C₅) - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(C=O) - (C₁～C₈) - アルキルおよび-(C=O) - (C₀～C₈) - アルキル - (C₆～C₁₀) - アリール - (C₀～C₈) - アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこれらの基から選択されるR³⁵およびR³⁶は、組み合わさって環を形成し、

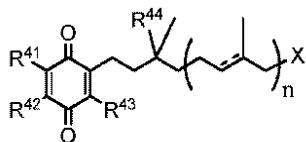
R³⁷は、1～32個の炭素原子および任意の数の单、二重または三重結合を化学的に可能な任意の組合せで含有する直鎖または分枝鎖基を表し、

Xは、H、F、Cl、Br、I、CN、-N₃、-NR³⁷R³⁸および-OR³⁹からなる群から選択され、ここで、R³⁷およびR³⁸は、H、(C₁～C₈) - アルキルまたは(C₁～C₈) - ハロアルキル、-(C=O) - (C₁～C₈) - アルキルから独立に選択されるか、あるいはR³⁷およびR³⁸のいずれか一方は、-(C=O) - (C₁～C₈) - ハロアルキル；-(C=O) - NH₂；-(C=O) - NH(C₁～C₈) - アルキル；-(C=O) - NH(C₁～C₈) - ハロアルキル；-(C=O) - NR⁰¹R³⁰²（ここで、R³⁰¹およびR³⁰²は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3～8員環を形成し、かつ-NH-、-N((C₁～C₄) - アルキル) - 、-O-または-S-から選択される別の基が、R³⁰¹およびR³⁰²とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい）；-(C=O) - O - (C₁～C₈) - アルキル、-(C=O) - O - (C₁～C₈) - ハロアルキル、-S(O)₂ - (C₁～C₈) - アルキル、-S(O)₂ - アリールおよび-S(O)₂ - アラルキルからなる群から独立に選択され、かつR³⁷またはR³⁸の他方は、H、(C₁～C₈) - アルキルまたは(C₁～C₈) - ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択されるR³⁷およびR³⁸は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3～8員環を形成し、かつ-NH-、-N((C₁～C₄) - アルキル)

-、-O- または -S- から選択される別の基が、R³⁻⁷ および R³⁻⁸ とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく；R³⁻⁹ は、H、- (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキル、- (C = O) - (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- (C = O) - NH₂、- (C = O) - NH - (C₁ ~ C₈) - アルキル、- (C = O) - NH (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- (C = O) - NR³⁻⁰⁻¹ R³⁻⁰⁻² (ここで、R³⁻⁰⁻¹ および R³⁻⁰⁻² は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3 ~ 8員環を形成し、かつ - NH - 、- N ((C₁ ~ C₄) - アルキル) - 、- O- または -S- から選択される別の基が、R³⁻⁰⁻¹ および R³⁻⁰⁻² とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、- (C = O) - O - (C₁ ~ C₈) - アルキル、- (C = O) - O - (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- S (O)₂ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、- S (O)₂ - アリールおよび - S (O)₂ - アラルキルから独立に選択され、但し、R³⁻¹ および R³⁻² の両方が - OCH₃ であり、かつ R³⁻³ が - CH₃ である場合、X は - H でも - OH でもない]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化11】



式IV

[式中、

n は 0 から 9 までを含む整数であり、各ユニットは同じであっても異なっていてもよく、

破線によって示される結合（複数可）は、互いに独立に、単結合または二重結合であってよく、

R⁴⁻¹、R⁴⁻² および R⁴⁻³ は、H、(C₁ ~ C₅) - アルキル、(C₁ ~ C₅) - ハロアルキル、(C₂ ~ C₅) - アルケニル、(C₂ ~ C₅) - ハロアルケニル、(C₂ ~ C₅) - アルキニル、(C₂ ~ C₅) - ハロアルキニル、- S R⁴⁻⁵、CN、F、Cl、Br、I、N₃ および - NR⁴⁻⁵ R⁴⁻⁶ からなる群から独立に選択され、ここで、R⁴⁻⁵ および R⁴⁻⁶ は、H、(C₁ ~ C₅) - アルキル、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₅) - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキルおよび - (C = O) - (C₀ ~ C₈) - アルキル - (C₆ ~ C₁₀) アリール - (C₀ ~ C₄) アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこれらの基から選択される R⁴⁻⁵ および R⁴⁻⁶ は、組み合わさって環を形成し、

R⁴⁻⁴ は、H、- OR⁴⁻⁵、- SR⁴⁻⁵、F、Cl、Br、I および - NR⁴⁻⁵ R⁴⁻⁶ からなる群から選択され、

X は、H、- NR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸、- OR⁴⁻⁹ および - (CH₂)₂C(CH₃)₂OH からなる群から選択され、

R⁴⁻⁷ および R⁴⁻⁸ は、H、- (C₁ ~ C₈) - アルキルまたは (C₁ ~ C₈) ハロアルキル、- (C = O) - (C₁ ~ C₈) - アルキルから独立に選択されるか、あるいは R⁴⁻⁷ および R⁴⁻⁸ のいずれか一方は、- (C = O) - (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- (C = O) - NH₂、- (C = O) - (C₁ ~ C₈) アルキル、- (C = O) - NH (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- (C = O) - NR⁴⁻⁰⁻¹ R⁴⁻⁰⁻² (ここで、R⁴⁻⁰⁻¹ および R⁴⁻⁰⁻² は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3 ~ 8員環を形成し、かつ - NH - 、- N ((C₁ ~ C₄) - アルキル) - 、- O- または - S- から選択される別の基が、R⁴⁻⁰⁻¹ および R⁴⁻⁰⁻² とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、- (C = O) - O - (C₁ ~ C₈) アルキル、- (C = O) - O (C₁ ~ C₈) - ハロアルキル、- S (O)₂ - (C₀ ~ C₈) - ア

ルキル、-S(=O)₂-アリールおよび-S(=O)₂-アラルキルからなる群から独立に選択され、かつR⁴⁻⁷またはR⁴⁻⁸の他方は、H、(C₁~C₈)-アルキルまたは(C₁~C₈)-ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択されるR⁴⁻⁷およびR⁴⁻⁸は、組み合わさって環を形成するか、あるいはR⁴⁻⁷およびR⁴⁻⁸は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ-NH-、-N((C₁~C₄)-アルキル)-、-O-または-S-から選択される別の基が、R⁴⁻⁷およびR⁴⁻⁸とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく；R⁴⁻⁹は、H、(C₁~C₈)-アルキルまたは(C₁~C₈)-ハロアルキル、-(C=O)-(C₁~C₈)-アルキル、-(C=O)-(C₁~C₈)-ハロアルキル、-(C=O)-NH₂、-(C=O)-(C₁~C₈)-アルキル、-(C=O)-NH(C₁~C₈)-ハロアルキル、-(C=O)-NR⁴⁻⁰⁻¹R⁴⁻⁰⁻²(ここで、R⁴⁻⁰⁻¹およびR⁴⁻⁰⁻²は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ-NH-、-N((C₁~C₄)-アルキル)-、-O-または-S-から選択される別の基が、R⁴⁻⁰⁻¹およびR⁴⁻⁰⁻²とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、-(C=O)-(C₁~C₈)-アルキル、-(C=O)-O(C₁~C₈)-ハロアルキル、-S(O)₂(C₁~C₈)-アルキル、-S(O)₂-アリールおよび-S(O)₂-アラルキルから独立に選択され、但し、n=3の場合、R⁴⁻⁴が-Hまたは-OHであればXは-Hではなく、R⁴⁻¹およびR⁴⁻²が-OCH₃であり、かつR⁴⁻³が-CH₃である場合、R⁴⁻⁴はHでも-OHでもないか、またはXはHでも-OHでも-(CH₂)₂C(CH₃)₂OHでもないかのいずれかである]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物から選択される化合物を含む、請求項1に記載の組成物。

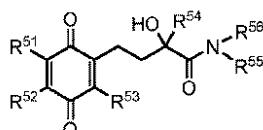
【請求項4】

前記レドックス活性治療薬が、アルファトコフェロールキノン、ベータトコフェロールキノン、ガンマトコフェロールキノン、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される化合物を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記レドックス活性治療薬が、式Vの化合物：

【化12】



式V

[式中、

R⁵⁻¹、R⁵⁻²およびR⁵⁻³は、水素および(C₁~C₆)-アルキルから独立に選択され、

R⁵⁻⁴は(C₁~C₆)-アルキルであり、

R⁵⁻⁵およびR⁵⁻⁶は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、(C₁~C₄₋₀)-アルキル、(C₁~C₄₋₀)-アルケニル、(C₁~C₄₋₀)-アルキニルおよびアリールから独立に選択され、但し、R⁵⁻⁵およびR⁵⁻⁶の一方のみがヒドロキシであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール基は、

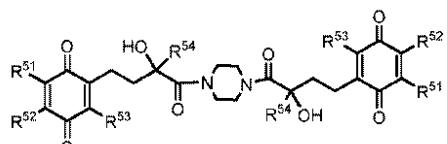
-OR⁵⁻⁰⁻¹、-S(O)₀₋₂R⁵⁻⁰⁻¹、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-NR⁵⁻⁰⁻¹R⁵⁻⁰⁻²、オキソ、(C₃~C₆)-シクロアルキル、アリール、アリール-(C₁~C₆)-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)-R⁵⁻⁰⁻³、-C(=O)-(C₀~C₆)-アルキル-アリール、-C(=O)-O-R⁵⁻⁰⁻³、-C(=O)-O-(C₀~C₆)-アルキル-アリール、-C(=O)-N-R⁵⁻⁰⁻³

R^{504} 、 $-C(=O)-N-(C_0 \sim C_6)$ - アルキル - アリール、 $-N-C(=O)-R^{503}$ 、 $-N-C(=O)-(C_0 \sim C_6)$ - アルキル - アリールで場合によって置換されていてよく、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル環置換基は、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ - ハロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ - アルキルおよび $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_6)$ - アルキルでさらに置換されていてよく、ここで、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の炭素のうちの1個は、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子によって置き換えられていてよく、あるいは

R^{55} および R^{56} は、それらが結合した原子と一緒にになって、1、2または3個のN、OまたはS原子から独立に選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって組み込み、オキソ、 $-OR^{501}$ 、 $-SR^{501}$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NR^{501}R^{502}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ - ハロアルキル、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $-C(=O)-Ar$ 、 $-C(=O)-OH$ または $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_6)$ - アルキルで場合によって置換されている、飽和または不飽和の3~8員環を形成するか、あるいは

R^{55} および R^{56} は、それらが結合した窒素原子と一緒にになって、N、N' - 二置換ピペラジンを形成し、ここで、4位の窒素置換は、式Vaの化合物（式中、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} および R^{54} は上記で定義された通りである）：

【化13】



式Va

を形成する1位の置換と同一の基であり、

R^{501} および R^{502} は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ - ハロアルキル、アリール、アリール- $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $-C(=O)-Ar$ および $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ - アルキル-アリールからなる群から独立に選択され、かつ

R^{503} および R^{504} は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルから選択される】

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物を含む、請求項1に記載の組成物。

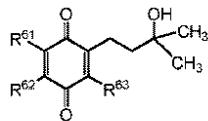
【請求項6】

前記レドックス活性治療薬が、2-(3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミド、2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドおよび2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンから選択される化合物を含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記レドックス活性治療薬が、式VIの化合物：

【化14】



式VI

[式中、

R^{6-1} は、アリール - ($C_0 \sim C_6$) - アルキル - またはヘテロシクリル - ($C_0 \sim C_6$) - アルキル - であり、ここで、前記アリールまたはヘテロシクリルは、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_2 \sim C_6$) - アルケニル、($C_2 \sim C_6$) - アルキニル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) - ハロアルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、CN、ニトロ、- $C(=O)OR^{6-4}$ 、- $NR^{6-5}R^{6-6}$ 、- $C(=O)NR^{6-5}R^{6-6}$ 、- SH、($C_1 \sim C_6$) - チオアルキルおよび - $C(=O)R^{6-4}$ から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており、前記($C_0 \sim C_6$) - アルキル基は、OH、- O - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル、- NH₂、- NH ($C_1 \sim C_4$) - アルキル、- N ($C_1 \sim C_4$) - アルキル) ₂、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

R^{6-2} および R^{6-3} は、水素、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) - アルキルおよび($C_1 \sim C_6$) - アルコキシから独立に選択されるか、あるいは

R^{6-3} は、アリール - ($C_0 \sim C_6$) - アルキル - またはヘテロシクリル - ($C_0 \sim C_6$) - アルキル - であり、ここで、前記アリールまたはヘテロシクリルは、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_2 \sim C_6$) - アルケニル、($C_2 \sim C_6$) - アルキニル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) - ハロアルキル - 、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、CN、ニトロ、- $C(=O)OR^{6-4}$ 、- $NR^{6-5}R^{6-6}$ 、- $C(=O)NR^{6-5}R^{6-6}$ 、- SH、($C_1 \sim C_6$) - チオアルキル - および - $C(=O)R^{6-4}$ から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており、前記($C_0 \sim C_6$) - アルキル基は、OH、- O ($C_1 \sim C_4$) - アルキル、- NH₂、- NH ($C_1 \sim C_4$) - アルキル、- N ($C_1 \sim C_4$) - アルキル) ₂、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

R^{6-1} および R^{6-2} は、水素、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) - アルキルおよび($C_1 \sim C_6$) - アルコキシから独立に選択され、

R^{6-4} は、水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、アリールまたはアリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - であり、

R^{6-5} および R^{6-6} は、互いに独立に、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_2 \sim C_6$) - アルケニル、($C_2 \sim C_6$) - アルキニル、アリール、アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - 、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - であり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロシクリル基は、オキソ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) - ハロアルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシまたは - $C(=O)OR^{6-4}$ でさらに置換されていてよい】

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記レドックス活性治療薬が、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 -ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンおよび2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメ

チルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンから選択される化合物を含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記レドックス活性治療薬が、本質的に、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノールまたはそれらの混合物からなる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記機能障害が老化の結果である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記機能障害がニューロン損傷の結果である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記機能障害が騒音または音響外傷の結果である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記機能障害が耳鳴りである、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記損傷が耳毒性剤によって引き起こされる、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記耳毒性剤が、アミノグリコシド系抗生物質、化学療法剤、サリチレートまたはサリチレート様化合物、利尿薬、およびキニーネからなる群から選択される医薬品薬物である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記耳毒性剤が、シスプラチンおよびシスプラチン様化合物から選択される抗新生物剤である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記レドックス活性治療薬が、式 I 、式 I I 、式 I I I 、式 I V 、式 V および式 V I から選択される化合物を含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記レドックス活性治療薬が、請求項 3 に記載の式 I 、式 I I 、式 I I I および式 I V から選択される化合物を含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記レドックス活性治療薬が、アルファトコフェロールキノン、ベータトコフェロールキノン、ガンマトコフェロールキノン、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される化合物を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記レドックス活性治療薬が、請求項 5 に記載の式 V の化合物を含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記レドックス活性治療薬が、2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド、2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミドおよび2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンから選択される化合物である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記レドックス活性治療薬が、請求項 7 に記載の式 V I の化合物を含む、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記レドックス活性治療薬が、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンおよび2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオンから選択される化合物である、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記レドックス活性治療薬が、本質的に、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノールまたはそれらの混合物からなる、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記機能障害が聴覚機能障害である、請求項 1 から 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記機能障害が平衡機能障害である、請求項 1 から 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

聴覚消失を後退させる、または聴覚機能を回復もしくは強化するための組成物であって、治療有効量のレドックス活性治療薬を含む組成物。

【請求項 2 8】

前記レドックス活性治療薬が、キノン部分を含む化学構造を有する、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

耳毒性剤によって引き起こされる聴覚機能障害または平衡機能障害の治療または予防が必要な哺乳動物において該障害を治療または予防するための治療用組成物であって、治療量の耳毒性剤とレドックス活性治療薬との組合せを含む治療用組成物。

【請求項 3 0】

前記レドックス活性治療薬が、式 I 、式 I I 、式 I I I 、式 I V 、式 V および式 V I から選択される化合物である、請求項 2 9 に記載の治療用組成物。

【請求項 3 1】

前記レドックス活性治療薬が、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノール、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される、請求項 2 9 に記載の治療用組成物。

【請求項 3 2】

前記レドックス活性治療薬が、本質的に純粋なアルファトコトリエノール、本質的に純粋なベータトコトリエノール、本質的に純粋なガンマトコトリエノール、本質的に純粋なアルファトコトリエノールキノン、本質的に純粋なベータトコトリエノールキノン、本質的に純粋なガンマトコトリエノールキノン、およびそれらの混合物から選択される、請求項 2 9 に記載の治療用組成物。

【請求項 3 3】

前記耳毒性薬物が、シスプラチンおよびシスプラチン様化合物から選択される抗新生物薬物である、請求項 2 9 から 3 2 に記載の治療用組成物。