

【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】0 0 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 4 7 】

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。

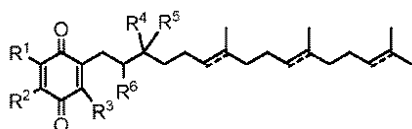
（項目 2）

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、 $(C_1 \sim C_4)$  - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  - 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

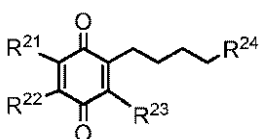
$R^4$  は、ヒドロキシおよび  $(C_1 \sim C_4)$  - アルキルから独立に選択され、 $R^5$  は、 $(C_1 \sim C_4)$  - アルキルから独立に選択され、かつ  $R^6$  は水素であるか、または

$R^4$  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

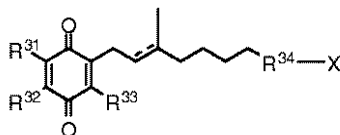
[ 式中、

$R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、H、 $(C_1 \sim C_4)$  - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$  - 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、 $(C_1 \sim C_{20})$  - アルキル、 $(C_1 \sim C_{20})$  - アルケニル、 $(C_1 \sim C_{20})$  - 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  $(C_1 \sim C_{20})$  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、 $(C_1 \sim C_5)$  - アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$  - ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$  - アルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$  - ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$  - アルキニル、 $-(C_1 \sim C_5)$  - ハロアルキニル、 $OR^{35}$ 、 $SR^{35}$ 、CN、F、Cl、Br、I、 $N_3$  および  $NR^{35}R^{36}$  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、 $(C_1 \sim C_5)$  - アルキル、 $(C_3 \sim C_5)$  - シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_5)$  - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(C=O)- (C_1 \sim C_8)$  - アルキルおよび  $-(C=O)- (C_0 \sim C_8)$  - アルキル -  $(C_6 \sim C_{10})$  - アリール -  $(C_0 \sim C_8)$  - 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

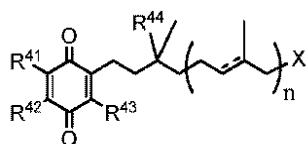
これらの基から選択される  $R^{35}$  および  $R^{36}$  は、組み合わせあって環を形成し、

$R^{34}$  は、1～32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、 $-N_3$ 、 $-NR^{37}$   $R^{38}$  および  $-OR^{39}$  からなる群から選択され、ここで、 $R^{37}$  および  $R^{38}$  は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは  $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルから独立に選択されるか、あるいは  $R^{37}$  および  $R^{38}$  のいずれか一方は、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル； $-(C=O)-NH_2$ ； $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -アルキル； $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル； $-(C=O)-NR^{301}$   $R^{302}$  (ここで、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ  $-NH-$ 、 $-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)、 $-O-$  または  $-S-$  から選択される別の基が、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  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)； $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_8)$ -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  $R^{37}$  または  $R^{38}$  の他方は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは  $(C_1 \sim C_8)$ -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  $R^{37}$  および  $R^{38}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ  $-NH-$ 、 $-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)、 $-O-$  または  $-S-$  から選択される別の基が、 $R^{37}$  および  $R^{38}$  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； $R^{39}$  は、H、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは  $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-(C=O)-NH-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NR^{301}$   $R^{302}$  (ここで、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ  $-NH-$ 、 $-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)、 $-O-$  または  $-S-$  から選択される別の基が、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  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)、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_8)$ -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、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  の両方が  $-OCH_3$  であり、かつ  $R^{33}$  が  $-CH_3$  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、

$R^{41}$ 、 $R^{42}$  および  $R^{43}$  は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルキニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルキニル、 $-OR^{45}$ 、 $-SR^{45}$ 、CN

、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>および - NR<sup>4 5</sup>R<sup>4 6</sup> からなる群から独立に選択され、ここで、R<sup>4 5</sup> および R<sup>4 6</sup> は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルおよび - (C=O) - (C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル - (C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) アリール - (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub>) 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 R<sup>4 5</sup> および R<sup>4 6</sup> は、組み合わせさせて環を形成し、

R<sup>4 4</sup> は、H、- OR<sup>4 5</sup>、- SR<sup>4 5</sup>、F、Cl、Br、I および - NR<sup>4 5</sup>R<sup>4 6</sup> からなる群から選択され、

X は、H、- NR<sup>4 7</sup>R<sup>4 8</sup>、- OR<sup>4 9</sup> および - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH からなる群から選択され、

R<sup>4 7</sup> および R<sup>4 8</sup> は、H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルまたは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) ハロアルキル、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルから独立に選択されるか、あるいは R<sup>4 7</sup> および R<sup>4 8</sup> のいずれか一方は、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - ハロアルキル、- (C=O) - NH<sub>2</sub>、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルキル、- (C=O) - NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - ハロアルキル、- (C=O) - NR<sup>4 0 1</sup>R<sup>4 0 2</sup> (ここで、R<sup>4 0 1</sup> および R<sup>4 0 2</sup> は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH -、- N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル) -、- O - または - S - から選択される別の基が、R<sup>4 0 1</sup> および R<sup>4 0 2</sup> 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 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルキル、- (C=O) - O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - ハロアルキル、- S(O)<sub>2</sub> - (C<sub>0</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、- S(O)<sub>2</sub> - アリールおよび - S(O)<sub>2</sub> - アラルキルからなる群から独立に選択され、かつ R<sup>4 7</sup> または R<sup>4 8</sup> の他方は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルまたは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - 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 R<sup>4 7</sup> および R<sup>4 8</sup> は、組み合わせさせて環を形成するか、あるいは R<sup>4 7</sup> および R<sup>4 8</sup> は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH -、- N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル) -、- O - または - S - から選択される別の基が、R<sup>4 7</sup> および R<sup>4 8</sup> 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；R<sup>4 9</sup> は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキルまたは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - ハロアルキル、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) ハロアルキル、- (C=O) - NH<sub>2</sub>、- (C=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、- (C=O) - NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - ハロアルキル、- (C=O) - NR<sup>4 0 1</sup>R<sup>4 0 2</sup> (ここで、R<sup>4 0 1</sup> および R<sup>4 0 2</sup> は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH -、- N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル) -、- O - または - S - から選択される別の基が、R<sup>4 0 1</sup> および R<sup>4 0 2</sup> 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) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、- (C=O) - O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - ハロアルキル、- S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>) - アルキル、- S(O)<sub>2</sub> - アリールおよび - S(O)<sub>2</sub> - アラルキルから独立に選択され、但し、n = 3 の場合、R<sup>4 4</sup> が - H または - OH であれば X は - H ではなく、R<sup>4 1</sup> および R<sup>4 2</sup> が - OCH<sub>3</sub> であり、かつ R<sup>4 3</sup> が - CH<sub>3</sub> である場合、R<sup>4 4</sup> は H でも - OH でもないか、または X は H でも - OH でも - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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。

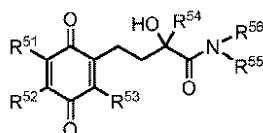
#### (項目 4)

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 1 2】



式V

[ 式中、

$R^{51}$ 、 $R^{52}$  および  $R^{53}$  は、水素および ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルから独立に選択され、

$R^{54}$  は ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルであり、

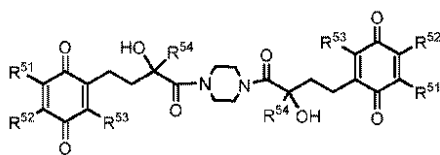
$R^{55}$  および  $R^{56}$  は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、( $C_1 \sim C_{40}$ ) - アルキル、( $C_1 \sim C_{40}$ ) - アルケニル、( $C_1 \sim C_{40}$ ) - アルキニルおよびアリールから独立に選択され、但し、 $R^{55}$  および  $R^{56}$  の一方のみがヒドロキシであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール基は、

-  $OR^{501}$ 、-  $S(O)_{0 \sim 2}R^{501}$ 、-  $CN$ 、-  $F$ 、-  $Cl$ 、-  $Br$ 、-  $I$ 、-  $NR^{501}R^{502}$ 、オキソ、( $C_3 \sim C_6$ ) - シクロアルキル、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、-  $C(=O) - R^{503}$ 、-  $C(=O) - (C_0 \sim C_6)$  - アルキル - アリール、-  $C(=O) - O - R^{503}$ 、-  $C(=O) - O - (C_0 \sim C_6)$  - アルキル - アリール、-  $C(=O) - N - R^{503}$ 、 $R^{504}$ 、-  $C(=O) - N - (C_0 \sim C_6)$  - 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あって、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、-  $C(=O) -$  アリール、-  $C(=O) - OH$  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あって、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 1 3】



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、 $-C(=O)$ -アリールおよび $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ -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、項目 1 に記載の方法。

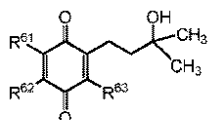
(項目 6)

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、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、

$R^{61}$  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、 $-C(=O)OR^{64}$ 、 $-NR^{65}R^{66}$ 、 $-C(=O)NR^{65}R^{66}$ 、 $-SH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキルおよび $-C(=O)R^{64}$ 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、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ -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

$R^{62}$  および  $R^{63}$  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

$R^{63}$  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、 $-C(=O)OR^{64}$ 、 $-NR^{65}R^{66}$ 、 $-C(=O)NR^{65}R^{66}$ 、 $-SH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキル-および $-C(=O)R^{64}$ 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、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ -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<sup>6 1</sup> および R<sup>6 2</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルおよび (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシから独立に選択され、

R<sup>6 4</sup> は、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、アリールまたはアリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - であり、

R<sup>6 5</sup> および R<sup>6 6</sup> は、互いに独立に、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキニル、アリール、アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - 、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - ハロアルキル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシまたは - C(=O)OR<sup>6 4</sup> 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 12 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 11 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 14 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 14 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 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 16 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 II、式 III および式 IV から選択される化合物を含む、項目 16 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

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 8 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

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 1 6 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

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 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記レドックス活性治療薬が、項目 7 に記載の式 V I の化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。

( 項目 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、項目 2 2 に記載の方法。

( 項目 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、項目 1 6 に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記機能障害が聴覚機能障害である、項目 1 から 2 4 に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記機能障害が平衡機能障害である、項目 1 から 2 4 に記載の方法。

( 項目 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 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、項目 2 7 に記載の方法。

( 項目 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。

(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。

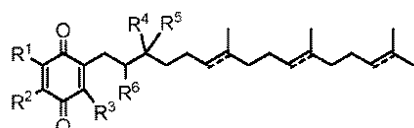
【請求項 2】

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 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、( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキル、( $C_1 \sim C_4$ ) - 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

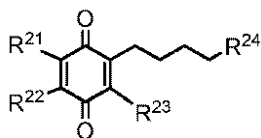
$R^4$  は、ヒドロキシおよび ( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキルから独立に選択され、 $R^5$  は、( $C_1 \sim C_4$ ) - アルキルから独立に選択され、かつ  $R^6$  は水素であるか、または

$R^4$  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

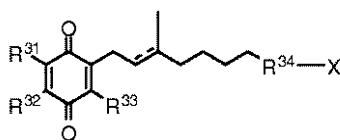
[ 式中、

$R^{21}$ 、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -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、 $(C_1 \sim C_{20})$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_{20})$ -アルケニル、 $(C_1 \sim C_{20})$ -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  $(C_1 \sim C_{20})$  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、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルキニル、 $-(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキニル、 $SR^{35}$ 、CN、F、Cl、Br、I、 $N_3$  および  $NR^{35}$  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、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_5)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルおよび  $-(C=O)-(C_0 \sim C_8)$ -アルキル- $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_0 \sim C_8)$ -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  $R^{35}$  および  $R^{36}$  は、組み合わせさせて環を形成し、

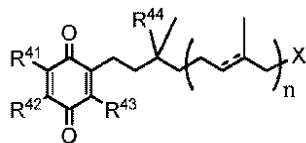
$R^{34}$  は、1～32 個の炭素原子および任意の数の単、二重または三重結合を化学的に可能な任意の組合せで含有する直鎖または分枝鎖基を表し、

X は、H、F、Cl、Br、I、CN、 $-N_3$ 、 $-NR^{37}$  および  $-OR^{39}$  からなる群から選択され、ここで、 $R^{37}$  および  $R^{38}$  は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは  $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルから独立に選択されるか、あるいは  $R^{37}$  および  $R^{38}$  のいずれか一方は、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル； $-(C=O)-NH_2$ ； $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -アルキル； $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル； $-(C=O)-NR^{301}$  および  $R^{302}$  (ここで、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3～8 員環を形成し、かつ  $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)、 $-O-$  または  $-S-$  から選択される別の基が、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  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)； $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_8)$ -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  $R^{37}$  または  $R^{38}$  の他方は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは  $(C_1 \sim C_8)$ -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  $R^{37}$  および  $R^{38}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3～8 員環を形成し、かつ  $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)

-、- O - または - S - から選択される別の基が、 $R^{37}$  および  $R^{38}$  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の場合によって組み込まれてよく； $R^{39}$  は、H、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-(C=O)-NH-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NR^{301}R^{302}$ （ここで、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ -NH-、-N( $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)-、-O-または-S-から選択される別の基が、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  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の場合によって組み込まれてよい)、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -アリーールおよび $-S(O)_2$ -アラルキルから独立に選択され、但し、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  の両方が $-OCH_3$ であり、かつ $R^{33}$ が $-CH_3$ 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、

$R^{41}$ 、 $R^{42}$  および  $R^{43}$  は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルキニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルキニル、 $-SR^{45}$ 、CN、F、Cl、Br、I、 $N_3$  および  $-NR^{45}R^{46}$  からなる群から独立に選択され、ここで、 $R^{45}$  および  $R^{46}$  は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルおよび $-(C=O)-(C_0 \sim C_8)$ -アルキル- $(C_6 \sim C_{10})$ アリーール- $(C_0 \sim C_4)$ 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 $R^{45}$  および  $R^{46}$  は、組み合わせあって環を形成し、

$R^{44}$  は、H、 $-OR^{45}$ 、 $-SR^{45}$ 、F、Cl、Br、I および  $-NR^{45}R^{46}$  からなる群から選択され、

Xは、H、 $-NR^{47}R^{48}$ 、 $-OR^{49}$  および  $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$  からなる群から選択され、

$R^{47}$  および  $R^{48}$  は、H、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルから独立に選択されるか、あるいは $R^{47}$  および  $R^{48}$  のいずれか一方は、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NR^{401}R^{402}$ （ここで、 $R^{401}$  および  $R^{402}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ -NH-、-N( $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)-、-O-または-S-から選択される別の基が、 $R^{401}$  および  $R^{402}$  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の場合によって組み込まれてよい)、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-O-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2-(C_0 \sim C_8)$ -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 $R^{47}$ または $R^{48}$ の他方は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -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 $R^{47}$ および $R^{48}$ は、組み合わせあって環を形成するか、あるいは $R^{47}$ および $R^{48}$ は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ $-NH-$ 、 $-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)-、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 $R^{47}$ および $R^{48}$ 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； $R^{49}$ は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NR^{401}R^{402}$ （ここで、 $R^{401}$ および $R^{402}$ は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3～8員環を形成し、かつ $-NH-$ 、 $-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル)-、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 $R^{401}$ および $R^{402}$ 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）、 $-(C=O)-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-O(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2(C_1 \sim C_8)$ -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、 $R^{44}$ が $-H$ または $-OH$ であれば $X$ は $-H$ ではなく、 $R^{41}$ および $R^{42}$ が $-OCH_3$ であり、かつ $R^{43}$ が $-CH_3$ である場合、 $R^{44}$ は $H$ でも $-OH$ でもないか、または $X$ は $H$ でも $-OH$ でも $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 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。

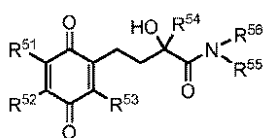
#### 【請求項4】

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、

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ および $R^{53}$ は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルから独立に選択され、

$R^{54}$ は $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、

$R^{55}$ および $R^{56}$ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{40})$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_{40})$ -アルケニル、 $(C_1 \sim C_{40})$ -アルキニルおよびアリールから独立に選択され、但し、 $R^{55}$ および $R^{56}$ 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、

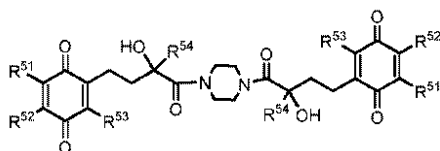
$-OR^{501}$ 、 $-S(O)_0 \sim 2R^{501}$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NR^{501}R^{502}$ 、オキソ、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、アリール、アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)-R^{503}$ 、 $-C(=O)-(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-アリール、 $-C(=O)-O-R^{503}$ 、 $-C(=O)-O-(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-アリール、 $-C(=O)-N-R^{503}$

$R^{504}$ 、 $-C(=O)-N-(C_0 \sim C_6)$ -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あって、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、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)-OH$ 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あって、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、 $-C(=O)$ -アリールおよび $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ -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。

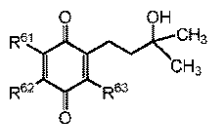
【請求項6】

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 1 4】



式VI

[ 式中、

$R^{61}$  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、 $-C(=O)OR^{64}$ 、 $-NR^{65}R^{66}$ 、 $-C(=O)NR^{65}R^{66}$ 、 $-SH$ 、( $C_1 \sim C_6$ ) - チオアルキルおよび  $-C(=O)R^{64}$  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、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$  - 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

$R^{62}$  および  $R^{63}$  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

$R^{63}$  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、 $-C(=O)OR^{64}$ 、 $-NR^{65}R^{66}$ 、 $-C(=O)NR^{65}R^{66}$ 、 $-SH$ 、( $C_1 \sim C_6$ ) - チオアルキル - および  $-C(=O)R^{64}$  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、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$  - 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

$R^{61}$  および  $R^{62}$  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、

$R^{64}$  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、

$R^{65}$  および  $R^{66}$  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  $-C(=O)OR^{64}$  でさらに置換されているよい]

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 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 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 II、式 III および式 IV 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。