

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-123713

(P2004-123713A)

(43) 公開日 平成16年4月22日(2004.4.22)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/4152

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 231/26

F I

A 6 1 K 31/4152

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 D 231/26

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2003-205668 (P2003-205668)

(22) 出願日 平成15年8月4日 (2003.8.4)

(31) 優先権主張番号 特願2002-227275 (P2002-227275)

(32) 優先日 平成14年8月5日 (2002.8.5)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000006725

三菱ウェルファーマ株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(74) 代理人 110000109

特許業務法人特許事務所サイクス

(72) 発明者 白馬 伸洋

愛媛県温泉郡大字志津川670-3

(72) 発明者 暁 清文

愛媛県松山市来往町197-3

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC36 MA01 MA04

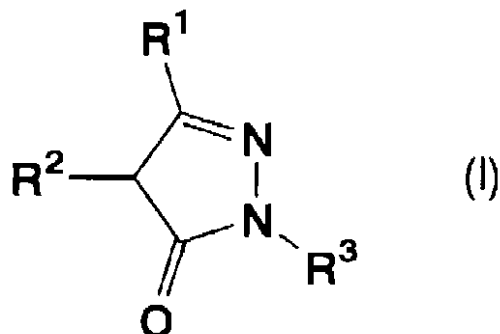
NA14 ZA34 ZA36 ZB21

(54) 【発明の名称】 突発性難聴の予防及び／又は治療のための医薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 突発性難聴の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供する。

【解決手段】 下記式 (I) :



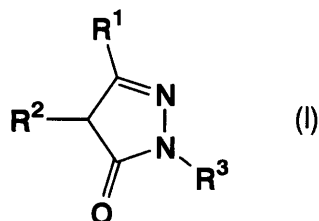
(式中、 R^1 は、水素原子、アリール基、アルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を表し； R^2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、アルキル基又はヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同してアルキレン基を表し； R^3 は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルメルカプト基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



10

(式中、R¹ は、水素原子、アリール基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基又は総炭素数 3 ~ 6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し；R² は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹ 及び R² は、共同して炭素数 3 ~ 5 のアルキレン基を表し；R³ は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ~ 3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

20

で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む突発性難聴の予防及び/又は治療のための医薬。

【請求項 2】

式 (I) で示されるピラゾロン誘導体が 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オンである請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

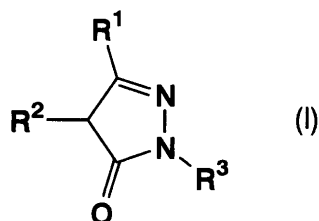
突発性難聴が、内耳虚血による突発性難聴である請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

30

【請求項 4】

下記式 (I) :

【化 2】



40

(式中、R¹ は、水素原子、アリール基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基又は総炭素数 3 ~ 6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し；R² は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、R¹ 及び R² は、共同して炭素数 3 ~ 5 のアルキレン基を表し；R³ は、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ~ 3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセト

50

アミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

で示されるピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む内有毛細胞保護剤。

【請求項 5】

式 (I) で示されるピラズロン誘導体が 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラズリン - 5 - オンである請求項 4 に記載の内有毛細胞保護剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

10

本発明は、ピラズロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む突発性難聴の予防及び / 又は治療のための医薬ならびに内有毛細胞保護剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

難聴には外耳道 (耳道) 又は中耳の障害によって生じる伝音性難聴と、内耳又は第 8 脳神経の障害によって生じる感音性難聴がある。感音性難聴は、遺伝的要因、外傷、病気、老化、致命的疾病に対して使われることのある耳毒性薬物などいくつかの要因によって起こる。突発性難聴は、高度の感音性難聴が突然起こる疾患であり、突発性難聴を含む感音性難聴は外耳および中耳には問題がないものの、蝸牛にある有毛細胞に障害が認められることを特徴とする。突発性難聴は、強大な音楽を聴いたために起こる急性音響性難聴、あるいは慢性的に大きな音に曝されている職業環境のために起こる職業性難聴や騒音性難聴とは異なってその原因が不明であることが多いが、血管系の障害、膜迷路の障害などの説がある。また、感音性難聴の原因として、内耳虚血が発症の重要な背景因子であるという報告もある (Gussen, R., Ann Otol Rhinol Laryngol, 85, 94 - 100, 1976; Cole, RR., et al., Amj Otol, 9, 211 - 251, 1988)。突発性難聴の治療としては、ステロイド剤、血管拡張剤、血流改善剤、ビタミン (B1, B6, B12) 剤の投与のほか、内耳の血行改善と酸素分圧を高める目的で行う高圧酸素療法などがある。しかしながら、現存する治療手段には限界があり、難聴者福祉に十分に対応できているとは言い難い状況にある。

20

30

【0003】

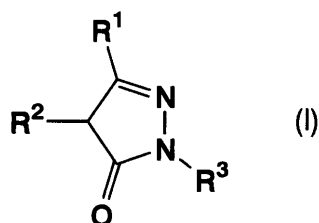
本発明者らはこれまでに虚血後長期生存可能な一過性内耳虚血の動物モデルの作成に成功し、虚血性内耳障害について検討を行ってきた (古賀健一郎ら、虚血性内耳障害におけるグルタミン酸の役割、愛媛医学、18、146 - 151、1999; 渡辺太志ら、一過性虚血後の遅発性聴力障害、Otol Jpn, 7 (1), 17 - 21, 1999; Hakuba, N., et al., Journal of Comparative Neurology, 418, 217 - 226, 2000)。その結果、神経細胞伝達に重要な役割を果たしていると考えられる内有毛細胞において虚血 4 ~ 7 日後に進行性に脱落細胞数が増加することを報告した (古賀健一郎ら、同上; 渡辺太志ら、同上)。しかしながら、かかる虚血後の内有毛細胞脱落数を抑制できる薬剤はこれまで存在しない。

40

【0004】

一方、下記式 (I) :

【化 3】



(式中、R¹ は水素原子、アリール、炭素数 1 ~ 5 のアルキル又は総炭素数 3 ~ 6 のアルコキシカルボニルアルキルを表し、R² は、水素原子、アリールオキシ、アリールメルカプト、炭素数 1 ~ 5 のアルキル又は 1 ~ 3 のヒドロキシアルキルを表し、あるいは、R¹ 及び R² は、共同して炭素数 3 ~ 5 のアルキレンを表し、R³ は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキル、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル、ベンジル、ナフチル又はフェニル、又は炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル、総炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル、炭素数 1 ~ 3 のアルキルメルカプト、炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノ、総炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシル、シアノ、水酸基、ニトロ、アミノ、及びアセトアミドからなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニルを表す。) で表されるピラゾロン誘導体については、医薬の用途として、脳機能正常化作用 (特公平 5 - 31523 号公報)、過酸化脂質生成抑制作用 (特公平 5 - 35128 号公報、例 1 の化合物)、抗潰瘍作用 (特開平 3 - 215425 号公報)、及び血糖上昇抑制作用 (特開平 3 - 215426 号公報) 等が知られている。

【0005】

また、上記式 (I) の化合物のうち、3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オンを有効成分とする製剤は、2001 年 6 月以来、脳保護剤 (一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」: 三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売) として上市されている。この「エダラボン」は、活性酸素に対して高い反応性を有することが報告される (Kawai, H., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281 (2), 921, 1997; Wu, TW. et al., Life Sci, 67 (19), 2387, 2000)。このように、エダラボンは活性酸素をはじめとする種々のフリーラジカルを消去することで、細胞障害などを防ぐ働きをするフリーラジカルスカベンジャーである。しかしながら、これまでエダラボンが突発性難聴に対して有効であるか否かの検討については全く報告がない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、突発性難聴の予防及び / 又は治療に有用な医薬ならびに内有毛細胞保護剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

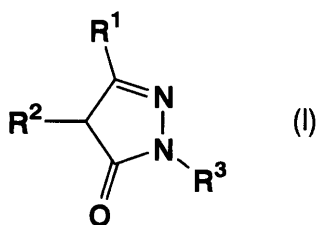
本発明者らは、上記課題を解決すべく種々の検討を行った結果、式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物が、スナネズミの一過性内耳虚血障害モデルにおいて ABR (聴性脳幹反応) による聴力閾値の増加や内有毛細胞の脱落を抑制することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

【0008】

即ち、本発明によれば、下記式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む突発性難聴の予防及び / 又は治療のための医薬が提供される。

【0009】

【化 4】



【 0 0 1 0 】

(式中、 R^1 は、水素原子、アリール基、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基又は総炭素数 3 ～ 6 のアルコキシカルボニルアルキル基を表し； R^2 は、水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 3 のヒドロキシアルキル基を表し；あるいは、 R^1 及び R^2 は、共同して炭素数 3 ～ 5 のアルキレン基を表し； R^3 は、水素原子、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、炭素数 5 ～ 7 のシクロアルキル基、炭素数 1 ～ 3 のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基、フェニル基、又は炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ基、炭素数 1 ～ 3 のヒドロキシアルキル基、総炭素数 2 ～ 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ～ 3 のアルキルメルカプト基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルアミノ基、総炭素数 2 ～ 8 のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。)

10

20

【 0 0 1 1 】

本発明の好ましい態様によれば、式 (I) で示されるピラゾロン誘導体が 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物である上記医薬が提供される。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の局面によれば、式 (I) で示されるピラゾロン誘導体が 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む内有毛細胞保護剤が提供される。

【 0 0 1 3 】

本発明のさらに別の局面によれば、式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の予防及び / 又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、突発性難聴の予防及び / 又は治療方法が提供される。本発明のさらに別の側面によれば、上記医薬の製造のための式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

30

【 0 0 1 4 】

【 発明の実施の形態 】

本発明の突発性難聴の予防及び / 又は治療のための医薬ならびに内有毛細胞保護剤 (以下、これらを総称して本発明の医薬という) は、本明細書に定義する式 (I) で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含む。

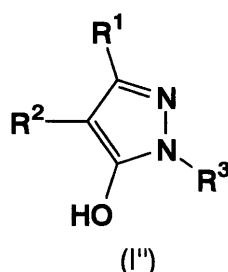
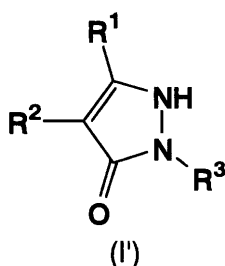
40

【 0 0 1 5 】

本発明で用いる式 (I) で示される化合物は、互変異性により、以下の式 (I ') 又は (I '') で示される構造をもとりうる。本明細書の式 (I) には、便宜上、互変異性体のうちの 1 つを示したが、当業者には下記の互変異性体の存在は自明である。本発明の医薬の有効成分としては、下記の式 (I ') 又は (I '') で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を用いてもよい。

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】



【 0 0 1 7 】

式 (I) において、 R^1 の定義におけるアリール基は単環性又は多環性アリール基のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基などのほか、メチル基、ブチル基などのアルキル基、メトキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基、塩素原子などのハロゲン原子、又は水酸基等の置換基で置換されたフェニル基等が挙げられる。アリール部分を有する他の置換基 (アリールオキシ基など) におけるアリール部分についても同様である。

10

【 0 0 1 8 】

R^1 、 R^2 及び R^3 の定義における炭素数 1 ~ 5 のアルキル基は直鎖状、分枝鎖状のいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基等が挙げられる。アルキル部分を有する他の置換基 (アルコキシカルボニルアルキル基) におけるアルキル部分についても同様である。

20

【 0 0 1 9 】

R^1 の定義における総炭素数 3 ~ 6 のアルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

【 0 0 2 0 】

R^2 の定義におけるアリールオキシ基としては、*p*-メチルフェノキシ基、*p*-メトキシフェノキシ基、*p*-クロロフェノキシ基、*p*-ヒドロキシフェノキシ基等が挙げられ、アリールメルカプト基としては、フェニルメルカプト基、*p*-メチルフェニルメルカプト基、*p*-メトキシフェニルメルカプト基、*p*-クロロフェニルメルカプト基、*p*-ヒドロキシフェニルメルカプト基等が挙げられる。

30

【 0 0 2 1 】

R^2 及び R^3 の定義における炭素数 1 ~ 3 のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。 R^3 の定義における炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

R^3 の定義において、フェニル基の置換基における炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、総炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、炭素数 1 ~ 3 のアルキルメルカプト基としては、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、プロピルメルカプト基等が挙げられ、炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられ、総炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

40

【 0 0 2 3 】

本発明の医薬の有効成分として好適に用いられる化合物 (I) として、例えば、以下に示す化合物が挙げられる。

3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;

3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;

50

- 3 - メチル - 1 - (3 - メチルフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - メチル - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - メチル - 1 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - エチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - メチル - 1 - (4 - プロピルフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - ブチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
【 0 0 2 4 】
 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 10
 1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - メチル - 1 - (4 - プロポキシフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - ブトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 20
【 0 0 2 5 】
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (3 - メチルメルカプトフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - メチルメルカプトフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 4 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 2 - ピラゾリン - 1 - イル) 安息香酸 ;
 1 - (4 - エトキシカルボニルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - エチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 30
 1 - フェニル - 3 - プロピル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
【 0 0 2 6 】
 1 , 3 - ジフェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - フェニル - 1 - (p - トリル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 , 4 - ジメチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 4 - イソブチル - 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 40
 3 - メチル - 4 - フェノキシ - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - メチル - 4 - フェニルメルカプト - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
【 0 0 2 7 】
 3 , 3 ' , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 - フェニル - 2 H - インダゾール - 3 - オン ;
 3 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 , 3 - ジメチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
 1 - エチル - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 50

- 1 - ブチル - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (2 - ヒドロキエチル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - ベンジル - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;

【 0 0 2 8 】

- 1 - (- ナフチル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - メチル - 3 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 3 - メチル - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ブチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ブトキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;

10

【 0 0 2 9 】

- 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (3 , 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - メチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - エチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ブチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ;
- 1 - (アセトアミドフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン ; 及び
- 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - メチル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン

20

【 0 0 3 0 】

本発明の医薬の有効成分としては、式 (I) で表される遊離形態の化合物のほか、生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素塩、リン酸等の鉱酸との塩 ; メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩 ; ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩 ; マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩 ; アンモニア、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、N , N - ビス (ヒドロキエチル) ピペラジン、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール、エタノールアミン、N - メチルグルタミン、L - グルタミン等のアミンとの塩が挙げられる。また、グリシンなどのアミノ酸との塩を用いてもよい。

30

【 0 0 3 1 】

本発明の医薬の有効成分としては、上記式 (I) で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の水和物、又は上記式 (I) で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩の溶媒和物を用いてもよい。溶媒和物を形成する有機溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを例示することができる。また、上記式 (I) で表される化合物は、置換基の種類により 1 以上の不斉炭素を有する場合があります、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合があります。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

40

【 0 0 3 2 】

式 (I) で表される化合物はいずれも公知の化合物であり、特公平 5 - 3 1 5 2 3 号公報

50

などに記載された方法により当業者が容易に合成できる。

【0033】

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、通常は、有効成分である式(I)で示される化合物の重量として一般に経口投与の場合には一日あたり0.1～1000mg/kg体重、好ましくは一日あたり0.5～50mg/kg体重、であり、非経口投与の場合には一日あたり0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.1～10mg/kg体重である。上記投与量は1日1回又は2～3回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

【0034】

本発明の医薬としては、上記式(I)で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と薬理学的及び製剤学的に許容される添加物を含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

【0035】

薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

【0036】

経口投与に適する医薬組成物には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

【0037】

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の添加物を用いることができる。

【0038】

本発明の医薬の形態は特に限定されず、当業者に利用可能な種々の形態をとることができる。経口投与に適する医薬として、例えば、固体の製剤用添加物を用いて錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、又はトローチ剤などを調製することができ、液状の製剤用添加物を用いてシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤などを調製することができる。また、非経口投与に適する医薬として、注射剤、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを調製することができる。なお、上記の式(I)の化合物を有効成分とする脳保護剤(点滴剤)が、すでに臨床において使用されているので(一般名「エダラボン」、商品名「ラジカット」：三菱ウェルファーマ株式会社製造・販売)、本発明の医薬において上記市販製剤をそのまま用いることができる。

【0039】

本発明の医薬は、突発性難聴に有効である。すなわち、本発明の医薬は、突発性難聴を防止する予防剤としての作用、及び/又は突発性難聴を正常な状態に回復させる治療剤としての作用を有している。

【0040】

本明細書において、「突発性難聴」とは、内有毛細胞の脱落や変性が起こり、感音性難聴(多くは片側性)、耳鳴や耳閉塞感、眩暈などを呈する病態をいう。「突発性難聴」の発症原因には一般的には血管系の障害、膜迷路の障害、薬物等がある。本発明にいう「突発性難聴」はこれらの発症原因により限定はされないが、特に内耳虚血障害によるものを

10

20

30

40

50

いい、一般的に用いられているその診断基準であるオーディオグラムにおける高度の感音性難聴（例えば平均聴力レベルが70 dBから90 dB未満）、平衡機能検査における末梢前庭の異常所見、頭位眼振検査（フレンツェルの眼鏡）などによって突発性難聴と認められる場合の全てを含む。

【0041】

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。例えば、上記各疾患の治療に先立って予防的に本発明の医薬を経口投与しておくことができ、注射若しくは点滴などの非経口的投与によって手術中又はその前後に予防的に投与することもできる。また、上記各疾患の患者に対しては、症状の悪化の防止ないしは症状の軽減などを目的として、静脈内、動脈内に注射により投与することもできる。

10

【0042】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない。

【0043】

合成例：3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン（以下、エダラボンと称す）の合成

エタノール50 ml中にアセト酢酸エチル13.0 g及びフェニルヒドラジン10.8 gを加え、3時間還流撹拌した。反応液を放冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールより再結晶して、表題の化合物11.3 gを無色結晶として得た。

20

収率 67%

融点 127.5 ~ 128.5

【0044】

実施例1

（1）実験方法

1 実験モデル動物作成法

実験動物にはスナネズミ（12 - 16週齢、体重60 - 80 g）を使用した。ハロセン吸入麻酔下で仰臥位にて頸部横切開を施行して両側の椎骨動脈を露出し、血流を15分間遮断後、再開通することによって一過性内耳虚血負荷を行った。その際、直腸温をthermocouple probeにてモニターし、36.0 - 37.0 に保った。

30

実験動物を3群に分け、各群の動物の頸部を開創し、片側鼠径部を切開し大腿静脈を露出してシリコンチューブをカニューレションした。虚血エダラボン投与群には虚血開始より1時間後にエダラボン（3 mg / kg）を静脈内投与し、虚血生理食塩水投与群（対照群）には虚血開始より1時間後に生理食塩水を同量静脈内投与し、非虚血エダラボン投与群は虚血負荷は行わずエダラボンの静脈内投与のみを施行した。

2 ABR（auditory brainstem response：聴性脳幹反応）による聴力閾値の測定

刺激音はクリックを用いて加算回数は300回とした。

ABRの測定は虚血前、虚血7日後に行い、各群の閾値変化を比較検討した。

3 蛍光顕微鏡による観察

40

虚血7日後に断頭し、速やかに蝸牛骨胞を摘出した。前庭窓、蝸牛窓を開放し、蝸牛頂回転に設けた小孔より4%パラホルムアルデヒドにて局所灌流固定後、蝸牛摘出を行った。さらに同液にて2時間浸漬固定後、surface preparationにて基底回転のコルチ器を採取し、ローダミンファロイدين（rhodamine-phalloidin）染色を行い、内有毛細胞脱落数の割合（%）を測定し、3群間で比較した。

【0045】

（2）実験結果

ABR閾値変化を表1に示す。ABR閾値変化は虚血前の値と比較し、虚血生理食塩水投与群では20 dB（平均）、虚血エダラボン投与群においては6.25 dB（平均）、非

50

虚血エダラボン投与群では - 2 . 5 d B (平均) であった。エダラボン投与により、虚血 7 日目の A B R 閾値上昇が抑制されていた。

また、蛍光顕微鏡観察による内有毛細胞脱落数の割合を表 2 に示す。虚血 7 日後、虚血生理食塩水投与群における内有毛細胞脱落数の割合は $31.1 \pm 8.4\%$ (平均 \pm 標準偏差) であり、虚血エダラボン投与群では $9.41 \pm 1.80\%$ (平均 \pm 標準偏差)、非虚血エダラボン投与群では 0.40% (平均) であった。

【 0 0 4 6 】

【 表 1 】

ABR 閾値変化

10

虚血生理食塩水投与群 (n=4)		術前	7 時間後	閾値変化
聴力 click	1	45	70	25
	2	45	55	10
	3	40	50	10
	4	35	70	35
	平均			20
虚血エダラボン投与群 (n=4)		術前	7 時間後	閾値変化
聴力 click	1	30	20	-10
	2	45	35	-10
	3	40	40	0
	4	25	70	45
	平均			6.25
非虚血エダラボン投与群 (n=2)		術前	7 時間後	閾値変化
聴力 click	1	30	30	0
	2	45	40	-5
	平均			-2.50

20

30

【 0 0 4 7 】

【 表 2 】

内有毛細胞脱落数の割合 (%)

虚血生理食塩水投与群 (n=4)

1	32.2
2	29.5
3	21.1
4	41.5
平均	31.1
標準偏差	8.4

10

虚血エダラボン投与群 (n=4)

1	8.38
2	7.19
3	10.11
4	11.96
平均	9.41
標準偏差	2.08

20

非虚血エダラボン投与群 (n=2)

1	0.21
2	0.59
平均	0.4

30

【 0 0 4 8 】

【 発明の効果 】

本発明の医薬は、A B R（聴性脳幹反応）による聴力閾値の増加や内有毛細胞の脱落を抑制する作用を有することから、突発性難聴の予防及び／又は治療のための医薬ならびに内有毛細胞保護剤として有用である。

フロントページの続き

【要約の続き】

ノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びアセトアミド基からなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されたフェニル基を表す。) で示されるピラゾロン誘導体を有効成分として含む医薬。

【選択図】なし