

(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2015-517563

(P2015-517563A)

(43) 公表日 平成27年6月22日(2015.6.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C O 6 3
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く		

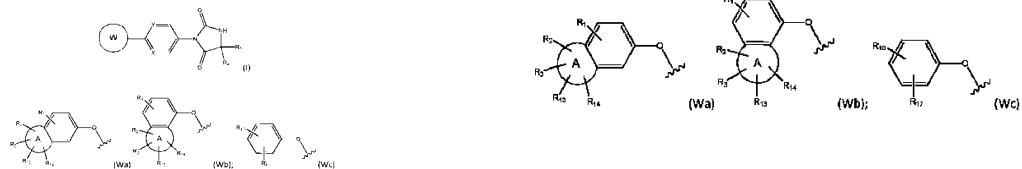
(21) 出願番号	特願2015-513268 (P2015-513268)	(71) 出願人	512151089
(86) (22) 出願日	平成25年5月22日 (2013. 5. 22)		アウトイフオンイ トヘラベウトイクス
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月19日 (2015. 1. 19)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/GB2013/051343		イギリス国 エスタブリュー7 2エーゼ
(87) 国際公開番号	W02013/175211		ット ロンドン レベル 1 ベスセメル
(87) 国際公開日	平成25年11月28日 (2013. 11. 28)		ビルディング イムペリアル カレッジ
(31) 優先権主張番号	1209013.0		イムペリアル カレッジ インクバトル
(32) 優先日	平成24年5月22日 (2012. 5. 22)		ビー205
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100097456
(31) 優先権主張番号	1209986.7		弁理士 石川 徹
(32) 優先日	平成24年6月6日 (2012. 6. 6)	(72) 発明者	チャールズ ラージ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		イタリア国 ペローナ アイ-37135
(31) 優先権主張番号	1222528.0		バイア フレミング 4 メディシンス
(32) 優先日	平成24年12月13日 (2012. 12. 13)		リサーチ セントレ シー/オー アウ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		トイフオンイ エスアルエル
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 K V 3阻害剤としてのヒダントイン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物(式中、Wは、(Wa)基、(Wb)基、又は(Wc)基である)を投与することによる、急性騒音性難聴の予防に関する。

【化1】



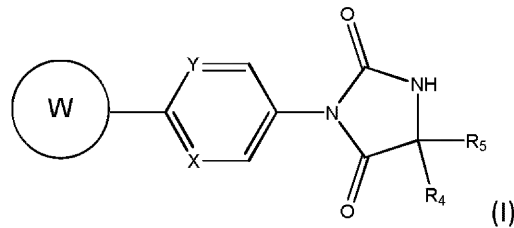
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

急性騒音性難聴の予防に使用するための式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体:

【化 1】

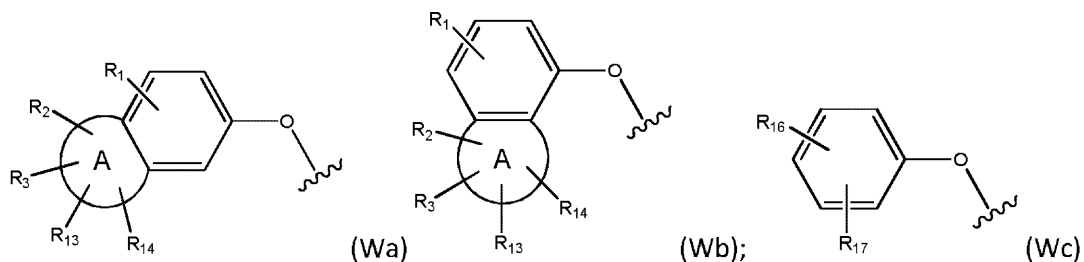


10

(式中、

Wは、(Wa)基、(Wb)基、又は(Wc)基であり:

【化 2】



20

式中、

R₁は、H、C₁₋₄アルキル、ハロ、ハロC₁₋₄アルキル、CN、C₁₋₄アルコキシ、又はハロC₁₋₄アルコキシであり;

R₂は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₅スピロカルボシクリル、ハロC₁₋₄アルキル、又はハロであり;

R₃は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロであり;或いは、R₃は存在せず;

R₁₃は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロであり;或いは、R₁₃は存在せず;

R₁₄は、H、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、ハロであり;或いは、R₁₄は存在せず;

Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり;該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成し;

Xは、CH又はNであり;

Yは、CR₁₅又はNであり;

R₁₅は、H又はC₁₋₄アルキルであり;

R₁₆は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルキル、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、又はCNであり;

R₁₇は、H、ハロ、シアノ、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;但し、R₁₇がHである場合、R₁₆はパラ位にはないことを条件とし;

R₄は、C₁₋₄アルキルであり;

R₅は、H又はC₁₋₄アルキルであり;

或いは、R₄とR₅は縮合してC₃₋₄スピロカルボシクリルを形成してよく;

式中、R₂及びR₃は、同じ又は異なる環原子に結合してよく;R₂は縮合環原子に結合してよく;式中、R₁₃及びR₁₄は、同じ又は異なる環原子に結合してよい)。

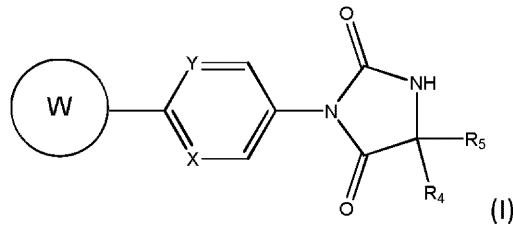
【請求項 2】

式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体を対象に投与することによる、急性騒音性難聴の予防の方法:

30

40

【化 3】

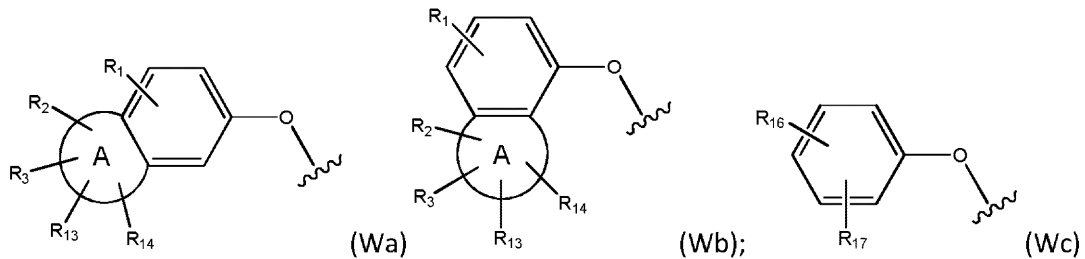


(式中、

10

Wは、(Wa)基、(Wb)基、又は(Wc)基であり：

【化 4】



20

式中、

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ C_{1-4} アルコキシであり；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_3 は存在せず；

R_{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{13} は存在せず；

R_{14} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{14} は存在せず；

Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成し；

30

Xは、CH又はNであり；

Yは、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{16} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、又はCNであり；

R_{17} は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；但し、 R_{17} がHである場合、 R_{16} はパラ位にはないことを条件とし；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

40

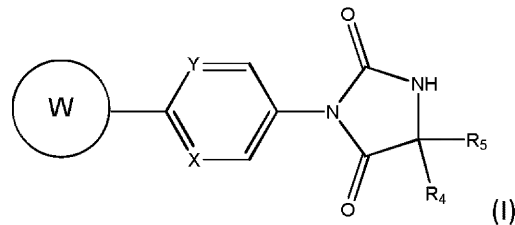
或いは、 R_4 と R_5 は縮合して C_{3-4} スピロカルボシクリルを形成してよく；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合してよく； R_2 は縮合環原子に結合してよく；式中、 R_{13} 及び R_{14} は、同じ又は異なる環原子に結合してよい。

【請求項 3】

急性騒音性難聴の予防のための医薬の製造における、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体の使用：

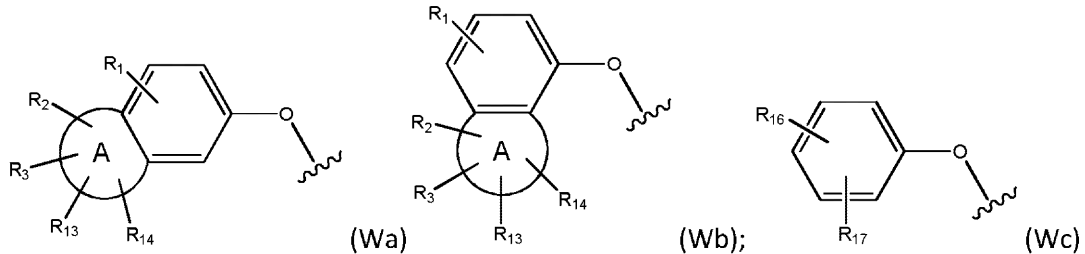
【化 5】



(式中、

Wは、(Wa)基、(Wb)基、又は(Wc)基であり：

【化 6】



式中、

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ C_{1-4} アルコキシであり；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_3 は存在せず；

R_{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{13} は存在せず；

R_{14} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{14} は存在せず；

Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{16} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、又はCNであり；

R_{17} は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；但し、 R_{17} がHである場合、 R_{16} はパラ位にはないことを条件とし；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

或いは、 R_4 と R_5 は縮合して C_{3-4} スピロカルボシクリルを形成してよく；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合してよく； R_2 は縮合環原子に結合してよく；式中、 R_{13} 及び R_{14} は、同じ又は異なる環原子に結合してよい。

【請求項 4】

前記急性騒音性難聴の予防が、騒音曝露後の聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させることである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 5】

前記急性騒音性難聴の予防が、騒音曝露後の永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させることである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 6】

前記急性騒音性難聴の予防が、騒音曝露後の永続的に低下する中枢性聴覚処理(例えば

10

20

30

40

50

、聴覚の時間的処理及び/又は音声理解)の発生を予防又は低減させることである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 7】

式(1)の化合物の投与が、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の前に開始される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 8】

式(1)の化合物が、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の最大1週間前、6日、5日、4日、3日、2日、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分、又は最大15分など、最大2週間前に投与される、請求項 7 記載の化合物、方法、又は使用。

10

【請求項 9】

式(1)の化合物の投与が、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の間に開始される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 10】

式(1)の化合物の投与が、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の後に開始される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 11】

式(1)の化合物の投与が、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の最大1週間後、6日、5日、4日、3日、2日、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分、又は最大15分後など、事象の最大2週間後に開始される、請求項 10 記載の化合物、方法、又は使用。

20

【請求項 12】

式(1)の化合物の投与が、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の最大2日後に開始される、請求項 11 記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 13】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与が、少なくとも2週間、1か月、2か月、6か月、1年、又は無期限など、少なくとも1週間の期間継続するだろう、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 14】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与が、最大7日間、1~2週間、2~4週間、又は1~2か月である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

30

【請求項 15】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与が、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露の後最大1か月、最大3週間、最大2週間、最大1週間、最大5日間、最大3日間、最大2日間、又は最大1日など、最大2か月継続する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 16】

式(1)の化合物が、急性騒音性難聴の治療又は予防のための別な治療剤と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

40

【請求項 17】

前記治療剤がステロイド性抗炎症剤である、請求項 16 記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 18】

前記ステロイド性抗炎症剤がデキサメタゾンである、請求項 17 記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 19】

Wが(Wa)基である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 20】

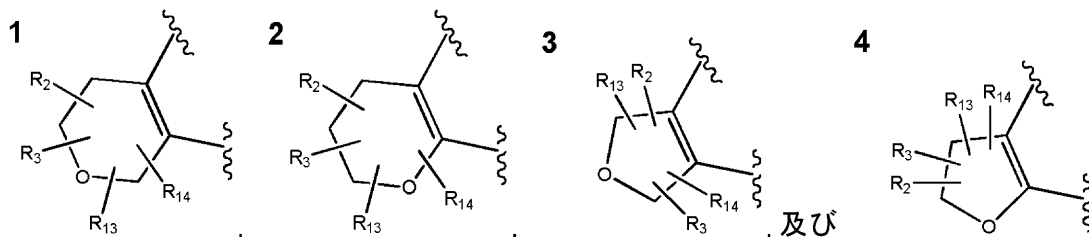
Wが(Wb)基である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

50

【請求項 21】

環Aが下記である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用：

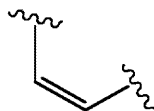
【化 7】



10

(式中、

【化 8】



は、環Aがフェニル環に縮合する点を示す)。

【請求項 22】

R_1 がH又はメチルである、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

20

【請求項 23】

R_2 が、メチル、エチル、tert-ブチル、シクロプロピル、又は C_{3-5} スピロカルボシクリルである、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 24】

R_3 が、H、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 25】

R_3 が存在しない、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 26】

R_{13} がHであるか、又は存在しない、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

30

【請求項 27】

R_{14} がHであるか、又は存在しない、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 28】

Wが(Wc)基である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 29】

R_{16} が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、又はシアノであり、 R_{17} が、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシであり；但し、 R_{17} がHである場合、 R_{16} がパラ位にはないことを条件とする、請求項 28 記載の化合物、方法、又は使用。

40

【請求項 30】

R_{16} が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシである、請求項 28 又は請求項 29 記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 31】

R_{16} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ- C_{1-4} アルコキシであり； R_{17} が、H、シアノ、又はアルキルである、請求項 28 記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 32】

R_{16} が、プロピル、ブチル、メトキシ、プロボキシ、又はトリフルオロメトキシであり；

50

R₁₇が、H、シアノ、又はメチルである、請求項 28 記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 33】

R₁₆とR₁₇の一方がパラ位にあり、R₁₆とR₁₇の残りの一方がメタ位にある、請求項 28 ~ 32 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 34】

R₁₆とR₁₇の一方がメタ位にあり、R₁₆とR₁₇の残りの一方がオルト位にある、請求項 28 ~ 32 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 35】

YがNである、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 36】

YがCR₁₅であり、R₁₅がHである、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

10

【請求項 37】

R₄がメチル又はエチルである、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 38】

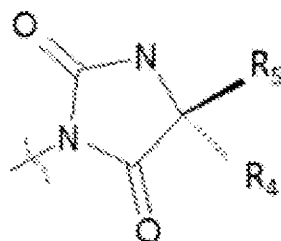
R₅がメチル又はHである、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用。

【請求項 39】

R₄及びR₅が下記の立体化学配置を有する、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用：

20

【化 9】



30

。

【請求項 40】

式(1)の化合物が、下記からなる群から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用：

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

40

(5R)-5-エチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

5,5-ジメチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン；

5,5-ジメチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン；

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)；

50

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-5-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

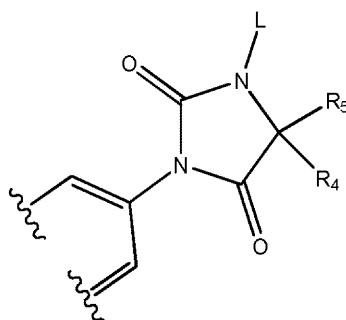
3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);及び

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(PCTGB2012/051278の実施例51)。

【請求項 4 1】

式(1)の化合物がプロドラッグであり、以下に示されるとおり、ヒダントインの二級窒素で官能化されている、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項記載の化合物、方法、又は使用:

【化 1 0】



(式中、Lは下記から選択される:

a) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (式中、 M^+ は医薬として許容し得る一価の対イオンである)、

b) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、

c) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ (式中、 D^{2+} は医薬として許容し得る二価の対イオンである)、

d) $-CH(R^X)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (式中、 R^X は水素又は C_{1-3} アルキルである)、

e) $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、

f) $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$

g) $-SO_3^- \cdot M^+$ 、

h) $-CH(R^X)-SO_3^- \cdot M^+$ 、及び

i) $-CO-CH_2CH_2-CO_2 \cdot M^+$)。

【請求項 4 2】

前記急性騒音性難聴の予防が耳鳴りの予防である、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項記載

の化合物、方法、又は使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、急性騒音性難聴の予防に使用するための化合物及びそのような化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

Kv3電位開口型カリウムチャネルファミリーには4種のメンバー、Kv3.1、Kv3.2、Kv3.3、及びKv3.4がある。これらのサブタイプのそれぞれの遺伝子は選択的スプライシングにより多数のアイソフォームを生み出すことがあり、C末端領域の異なるバージョンが生じる。現在までに13種のアイソフォームが哺乳動物において同定されているが、これらのバリエーションにより発現される電流は類似であるように見える(Rudy及びMcBainの文献(2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526))。Kv3チャネルは、形質膜の脱分極により-20mVより高い電圧に活性化される。さらに、該チャネルは、膜の再分極と同時に急速に不活性化する。これらの生物物理的性質により、ニューロン活動電位の脱分極相のピークに向かってチャネルが開口して再分極を開始することが確実になる。Kv3チャネルにより媒介される活動電位の迅速な停止は、ニューロンがより急速に回復して、閾値下膜電位に到達するのを可能にし、そこからさらなる活動電位を引き起こすことができる。結果として、特定のニューロンにおけるKv3チャネルの存在は、高周波数で発火するそれらの能力に貢献している(Rudy及びMcBainの文献(2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526))。Kv3.1-3サブタイプは中枢神経系において優勢である一方で、Kv3.4チャネルは骨格筋及び交感神経細胞に主として見られる(Weiserらの文献(1994, J.Neurosci. 14, 949-972))。Kv3.1-3チャネルサブタイプは、介在ニューロンのサブクラスにより、皮質及び海馬脳領域において(例えば、Chowらの文献(1999, J.Neurosci. 19, 9332-9345); Martinaらの文献(1998, J.Neurosci. 18, 8111-8125); McDonald及びMascagniの文献(2006, Neurosci. 138, 537-547); Changらの文献(2007, J. Comp. Neurol. 502, 953-972))、視床において(例えば、Kastenらの文献(2007, J.Physiol. 584, 565-582))、小脳において(Saccoらの文献(2006, Mol. Cell. Neurosci. 33, 170-179); Puenteらの文献(2010, Histochem. Cell Biol. 134, 403-409))、及び聴性脳幹核において(Liらの文献(2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218))差次的に発現されている。

【0003】

難聴は、欧州及び米国の人口のおよそ16%を冒す疾病であり(Goldman及びHolmeの文献(2010, Drug Discovery Today 15, 253-255))、有病数は世界中で2億5000万人であると推定されている(B.Shieldの文献(2006, Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment. A report for Hear-It AISBL: www.hear-it.org/multimedia/Hear-It_Report_October_2006.pdf))。いくつかの場合において、難聴は、数時間又は数日の期間にわたり急速に起こり得る。そのような急性難聴は、大きな騒音への曝露、耳の感染症、又は他の特発性の原因により起こり得る。これらのうち最も普通に見られる騒音性難聴は、2009年に西側諸国の人口の1.35%の有病率を有すると推定され、例えば400万人を超える米国人を冒している(Noise Induced Hearing Loss Market Report, RNIDにより作成, 2009)。急性難聴の治療は、現在、デキサメタゾンなどのステロイド性抗炎症剤の経口又は中耳内投与に限定されている。ステロイドは、典型的には、難聴の症状が現れた後できるだけすぐに投与され、その後に治療が続けられる。

【0004】

聴覚系に対する過度な騒音の作用の完全な臨床像はまだ決定されていない。しかし、聴覚系の特定の部分に対する過度な騒音の作用は評価されている。例えば、騒音外傷は曝露の強度及び持続時間によって、内耳に2種の損傷、聴力の一過性の衰弱、いわゆる「一過性閾値変化」(TTS)又は永続性閾値変化(PTS)を起こし得る。いくらかの重複はあるだろう

が異なる生理学的プロセスが、騒音曝露の2つの徴候の根底にあり得るという証拠が増えつつある(Oishi及びSchachtの文献(Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2011 June; 16(2): 235-245))。

【0005】

TTSは、一過性の難聴を起こす聴覚閾値の一過性の変化である。聴力は、一般に、24～48時間以内に回復する(Humesらの文献(「難聴及び耳鳴りについての騒音及び兵役の意味(Noise and military service implications for hearing loss and tinnitus)」Washington, DC: National Academies Press; 2005))。PTSは、より一般的には、騒音への長期の曝露に関連する。しかし、騒音事象の強度、周波数、及び持続期間によっては、永続的な難聴(PTS)が、一回の分離された騒音事象の後で起こり得る。さらに、騒音事象が見かけ上TTSを起こすとしても(すなわち、介入なしに聴力が回復しそうである)、聴力閾値がTTSの直後に完全に回復したとしても、若年でのTTSが加齢性の難聴を加速させることをマウスモデルは示した(Kujawaらの文献(J. Neurosci. 2006; 26:2115-2123. [PubMed: 1648144]))。

10

【0006】

聴覚閾値の変化につながる内耳の変化はよくわかっていないが、激しい騒音が、機械的な損傷(振動による)及び/又は有毛細胞の死を誘発する代謝ストレス(Slepeckyの文献(Hear. Res. 1986; 22:307-321 [PubMed: 3090001])); Hawkinsらの文献(Audiol. Neurotol. 2005; 10: 305-309 [PubMed: 16103641]); Hendersonらの文献(Ear Hear. 2006; 27:1-19 [PubMed: 16446561]))を起こし得ると考えられている。代謝損傷の現在の理論は、過度な騒音刺激により引き起こされる反応性酸素種の形成(フリーラジカル、ROS)、それに続く細胞死に至るアポトーシスシグナル伝達経路の活性化に集中している。ROSは、騒音曝露の直後に現れ、その後7～10日間持続し、コルチ器官の基底端から先端に拡がり、それにより損傷領域を広げる(Yamaneらの文献(Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1995; 252:504-508 [PubMed: 8719596]))。したがって、格好のチャンスとなる期間が、難聴を防止する曝露後の介入のために潜在的に存在する。過度な騒音に曝露されると、 Ca^{2+} レベルが上昇することが観察されており、蝸牛血流が減少することが観察されており、したがって、これらのパラメーターも有毛細胞損傷に関連している(Oishi及びSchachtの文献(Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2011 June; 16(2): 235-245))。

20

【0007】

有毛細胞の死を防止する種々の治療法が動物モデルで研究されてきた。例えば、酸化防止剤は、騒音曝露に先立って適用されると騒音性難聴を軽くすることが見出され、曝露後3日までの治療もある程度有効であることが見出された(Oishi及びSchachtらの文献(Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2011 June; 16(2): 235-245))。

30

【0008】

過度な騒音への曝露により起こる内耳の物理的損傷は、聴覚神経の活性の低下又は変化を起こし、それが中枢聴覚系の変化を起こし得る。これらの変化は、聴力閾値の変化に加えて、ある範囲の難聴症状を起こし得る。例えば、脳幹から聴覚皮質への中枢聴覚路における適応性変化の結果として、その後に耳鳴りが起こり得る(Robertsらの文献(2010, J Neurosci. 30, 14972-14979))。中枢性聴覚処理系の変化があると、聴覚の時間的処理が損なわれることがあり、そのため音声認識の問題が起こる。中枢聴覚機構は、内側オリブ蝸牛路(medial olivocochlear pathway)により蝸牛の外有毛細胞にフィードバックし、音に対する蝸牛の感受性を上方制御又は下方制御できる。騒音外傷後のこのフィードバック機構の損傷は、蝸牛が大きな音に反応する方法に影響を与えることがあり、蝸牛が将来の損傷を受けやすくなるようにし得る。

40

【0009】

しかし、内耳の損傷を予防/低減させる医薬保護剤の使用が動物モデルでいくらかの見込みを示したものの、ヒトの騒音性難聴を回避する主な予防戦略は、いまだ、耳栓などの物理的な耳の保護具の使用である。耳を騒音から保護することは、特に、聴くことによる感覚的な認識が重要である産業及び軍事環境中では望ましくないことがある。そのため、

50

医薬化合物の形態での騒音性難聴への有効な保護手法が必要である。好適には、該化合物は、経口経路により安全に投与できる。

【0010】

Kv3.1及びKv3.3チャンネルは、聴性脳幹核において(Liらの文献(2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218))、蝸牛から聴性脳幹へ聴覚情報を伝達する聴覚神経のニューロンにより、高レベルに発現されている。聴性脳幹ニューロンにおけるKv3.1及びKv3.3チャンネルのリン酸化は、騒音への曝露の間に保護的な役割を果たし得る、音のレベルへの迅速な生理学的適応に貢献すると示唆されている(Desaiらの文献(2008, J. Biol. Chem. 283, 22283-22294); Songらの文献(Nat. Neurosci. 8, 1335-1342))。さらに、Kv3チャンネル機能の喪失は、騒音外傷誘発性難聴に関連することが示されており(Pilatiらの文献(2012, Hear. Res. 283, 98-106))、騒音性難聴の後に多くの患者に耳鳴りを起こす適応性変化の一因となり得る。先に議論された通り、脳幹から聴覚皮質への中樞聴覚路における適応性変化の結果として、騒音性難聴の後に耳鳴りが起こり得る。Kv3.1チャンネルはこれらの回路の多くに発現され、別なKv3チャンネルサブタイプ、Kv3.2チャンネルと共に、聴覚処理に関与する中脳及び皮質回路の機能を制御し得るGABA作動性抑制性介在ニューロンの機能にも貢献する。

10

【0011】

これらのデータは、中樞聴覚路のニューロンに対するKv3.1、Kv3.2、及び/又はKv3.3チャンネルの調節が、騒音曝露により起こる永続的な難聴を患っている患者における治療効果を有し得るという仮定を支持する。

20

特許出願WO2011/069951、WO2012/076877、及びWO2012/168710(出願番号PCT/GB2012/051278)は、Kv3.1及びKv3.2の調節物質である化合物を開示する。

【0012】

このように、下記のための新しい方法が引き続き必要とされている：

- 騒音曝露後の聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させること；及び/又は
- 騒音曝露後の永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させること；及び/又は
- 騒音曝露後の永続的に低下する中枢性聴覚処理の発生を予防又は低減させること。

【0013】

本願発明者らは、驚くべきことに、高次聴覚回路におけるKv3.1、Kv3.2、及び/又はKv3.3チャンネルの調節が、急性の騒音曝露から生じる永続的な難聴の確立を予防又は制限するのに有益であり得ることを見出した。そのような予防の利益は、医薬化合物の投与が停止された後でも観察され得る。

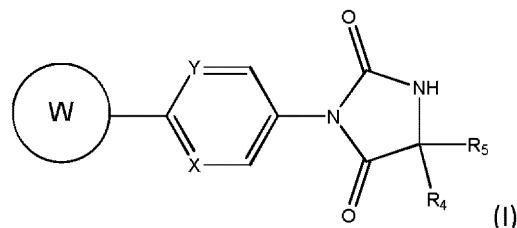
30

【発明の概要】

【0014】

本発明は、急性騒音性難聴の予防に使用するための式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体を提供する：

【化1】

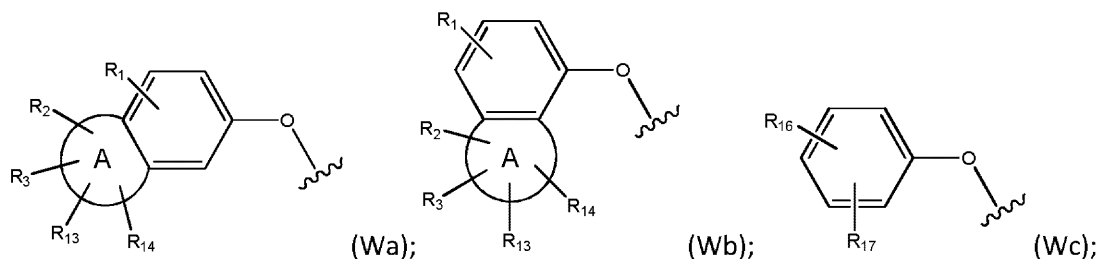


40

(式中、

Wは、(Wa)基、(Wb)基、又は(Wc)基であり：

【化 2】



式中、

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ C_{1-4} アルコキシであり；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_3 は存在せず；

R_{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{13} は存在せず；

R_{14} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{14} は存在せず；

A は、少なくとも1つのO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成し；

X は、CH又はNであり；

Y は、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{16} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、又はCNであり；

R_{17} は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；但し、 R_{17} がHである場合、 R_{16} はパラ位にはないことを条件とし；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

或いは、 R_4 と R_5 は縮合して C_{3-4} スピロカルボシクリルを形成してよく；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合してよく； R_2 は縮合環原子に結合してよく；式中、 R_{13} 及び R_{14} は、同じ又は異なる環原子に結合してよい。

【0015】

対象に、先に定義された式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体を投与することによる、急性騒音性難聴の予防の方法も提供される。

さらに、急性騒音性難聴の予防のための医薬の製造に使用するための先に定義された式(I)の化合物も提供される。

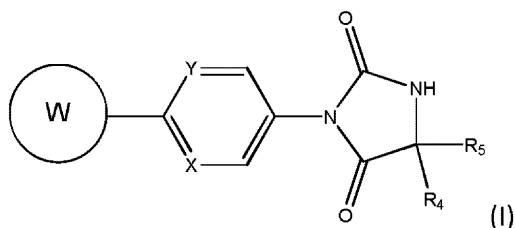
【発明を実施するための形態】

【0016】

(発明の詳細な説明)

本発明は、急性騒音性難聴の予防に使用するための、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体を提供する：

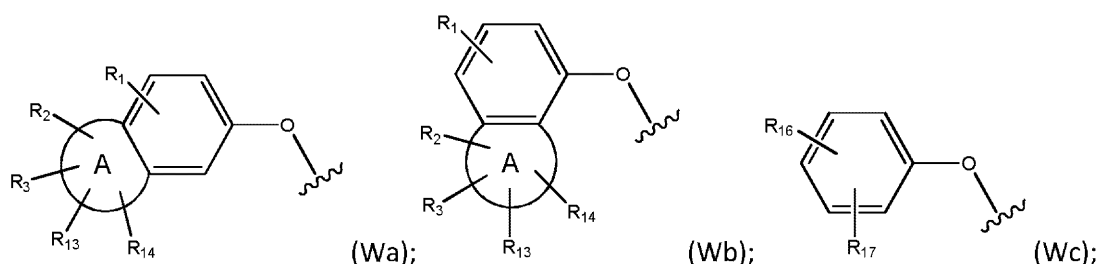
【化 3】



(式中、

Wは、(Wa) 基、(Wb) 基、又は(Wc) 基であり：

【化 4】



式中、

R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、CN、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ C_{1-4} アルコキシであり；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロであり；

R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_3 は存在せず；

R_{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{13} は存在せず；

R_{14} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロであり；或いは、 R_{14} は存在せず；

Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、又はシクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成し；

Xは、CH又はNであり；

Yは、 CR_{15} 又はNであり；

R_{15} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{16} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルコキシ、又はCNであり；

R_{17} は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；但し、 R_{17} がHである場合、 R_{16} はパラ位にはないことを条件とし；

R_4 は、 C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

或いは、 R_4 と R_5 は縮合して C_{3-4} スピロカルボシクリルを形成してよく；

式中、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なる環原子に結合してよく； R_2 は縮合環原子に結合してよく；式中、 R_{13} 及び R_{14} は、同じ又は異なる環原子に結合してよい。

【 0 0 1 7 】

本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体を対象に投与することによる、急性騒音性難聴の予防の方法も提供する。

本発明は、急性騒音性難聴の予防のための医薬の製造に使用するための式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体も提供する。

10

20

30

40

50

【0018】

式(1)の化合物は、任意に、医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物の形態で利用できる。本発明の一実施態様において、式(1)の化合物は、医薬として許容し得る塩の形態で利用される。本発明の第2の実施態様において、式(1)の化合物は、医薬として許容し得る溶媒和物の形態で利用される。本発明の第3の実施態様において、式(1)の化合物は、塩の形態でも溶媒和物の形態でもない。

【0019】

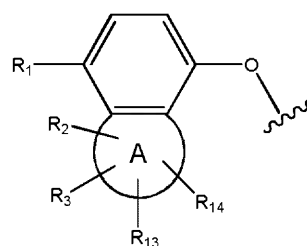
好適には、 R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、又はハロ C_{1-4} アルキルである。本発明の別な実施態様において、 R_1 はH又はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_1 はHである。本発明の別な実施態様において、 R_1 は、 C_{1-4} アルキル、特にメチルである。Wが(Wa)基である場合、好適には、 R_1 はHである。Wが(Wb)基である場合、好適には、 R_1 は、H又はメチルである。

10

【0020】

Wが(Wb)基である場合、好適には、 R_1 は、以下に示されるとおり、フェニル環のパラ位に位置する：

【化5】



20

。

【0021】

好適には、 R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、又はハロ C_{1-4} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキル、とりわけ、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピル、特に、メチル、エチル、イソプロピル、又はtert-ブチルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、 C_{3-5} スピロカルボシクリルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、 C_3 スピロカルボシクリルである。本発明の別な実施態様において、 R_2 は、 C_4 スピロカルボシクリルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_2 は、 C_5 スピロカルボシクリルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、ハロ C_{1-4} アルキル、とりわけトリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は、ハロ、とりわけフルオロである。本発明の別な実施態様において、 R_2 はHである。

30

【0022】

本発明の一実施態様において、 R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、又はハロである。或いは、 R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、又はハロ C_{1-4} アルキルである。好適には、 R_3 は、H又は C_{1-4} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_3 はHである。本発明の一実施態様において、 R_3 は、 C_{1-4} アルキル、とりわけメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピル、特に、メチル又はエチルなどの、メチル、エチル、イソプロピル、又はtert-ブチルである。本発明の一実施態様において、 R_3 は、ハロ C_{1-4} アルキル、とりわけトリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルである。本発明の一実施態様において、 R_3 は、ハロ、とりわけフルオロである。当業者は、A環の大きさ、ヘテロ原子の存在、及び不飽和度によって、 R_3 が存在しないことがあることを認識するだろう。したがって、本発明の別な実施態様において、 R_3 は存在しない。好適には、 R_3 は、H、メチル、又はトリフルオロメチルである。

40

【0023】

本発明の一実施態様において、 R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、又は C_{3-5}

50

スピロカルボシクリル(carbocycyl)でよく、 R_3 は、H、 C_{1-4} アルキル、又はハロ C_{1-4} アルキルでよい。本発明の特定の実施態様において、 R_2 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、 C_{3-5} スピロカルボシクリル、トリフルオロメチル、又は2,2,2-トリフルオロエチルでよく、 R_3 は、H、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルでよい。本発明の特定の実施態様において、 R_3 はHであり、 R_2 は、H、メチル、エチル、イソプロピル、又は C_{3-4} スピロカルボシクリルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_3 と R_2 はどちらもフルオロである(同じ環炭素原子に結合するなど)。本発明の一実施態様において、 R_2 は C_{1-4} アルキルであり、且つ R_3 はHであり、例えば、 R_2 は、メチル、エチル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである。本発明の一実施態様において、 R_2 は C_{1-4} アルキルであり、且つ R_3 は C_{1-4} アルキルであり、例えば R_2 はメチルであり、且つ R_3 はメチルであり、 R_2 はエチルであり、且つ R_3 はエチルであり、又は R_2 はメチルであり、且つ R_3 はエチルである。本発明の別な実施態様において、 R_2 はトリフルオロメチルであり、且つ R_3 はメチルである。

10

【0024】

本発明の一実施態様において、 R_2 及び R_3 とは、同じ環原子に結合している。本発明の代替の実施態様において、 R_2 及び R_3 とは、異なる環原子に結合している。

本発明の一実施態様において、 R_{13} は、H、F、又はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_{13} はHである。本発明の別な実施態様において、 R_{13} は、 C_{1-4} アルキル、とりわけメチルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_{13} はハロ、とりわけフルオロである。本発明の追加の実施態様において、 R_{13} は、トリフルオロメチルなどのハロ C_{1-4} アルキルである。当業者は、A環の大きさ、ヘテロ原子の存在、及び不飽和度によって、 R_{13} が存在しないことがあることを認識するだろう。したがって、本発明の別な実施態様において、 R_{13} は存在しない。

20

【0025】

本発明の一実施態様において、 R_{14} はH、F、又はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_{14} はHである。本発明の別な実施態様において、 R_{14} は C_{1-4} アルキル、とりわけメチルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_{14} はハロ、とりわけフルオロである。本発明の追加の実施態様において、 R_{13} は、トリフルオロメチルなどのハロ C_{1-4} アルキルである。当業者は、A環の大きさ、ヘテロ原子の存在、及び不飽和度によって、 R_{14} が存在しないことがあることを認識するだろう。したがって、本発明の別な実施態様において、 R_{14} は存在しない。

30

本発明の一実施態様において、 R_{13} 及び R_{14} は同じ環原子に結合している。本発明の代替の実施態様において、 R_{13} 及び R_{14} は異なる環原子に結合している。

【0026】

本発明の特定の実施態様において、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、及び R_{14} は、それぞれ、H、 C_{1-4} アルキル、及びハロ C_{1-4} アルキルなどの、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、及びハロから独立に選択される。好適には、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、及び R_{14} は、それぞれ、H、F、メチル、及びトリフルオロメチルから独立に選択される。

好適には、Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成する。本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成する。本発明の別な実施態様において、Aは、少なくとも1つのO原子を有する6員の飽和又は不飽和の複素環であり；該複素環は、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と任意に縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成する。

40

【0027】

本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員の飽和又は不飽和の複素環であり、該複素環は、シクロプロピル基と縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成する。本発明の別な実施態様において、Aは、少なくとも1つのO原子を

50

有する6員の飽和又は不飽和の複素環であり、該複素環は、シクロプロピル基と縮合して、フェニルと共に考えられる場合三環を形成する。本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1つのO原子を有する5員の飽和又は不飽和の複素環である。本発明の一実施態様において、Aは、少なくとも1つのO原子を有する6員の飽和又は不飽和の複素環である。

【0028】

本発明の特定の実施態様において、環Aはヘテロ原子を1個含む。本発明の他の実施態様において、環Aは、ヘテロ原子を2個(例えば、2個の酸素原子、1個の酸素原子及び1個の窒素原子、又は1個の酸素原子及び1個の硫黄原子)、とりわけ、2個の酸素原子又は1個の酸素原子及び1個の窒素原子を含む。

好適には、Aは、シクロプロピル基と縮合したジヒドロフラン、イソキサゾール、ジヒドロピラン、1,3-ジオキソラン、1,3-オキサジン、又はジヒドロピランである。

【0029】

本発明の一実施態様において、Aはジヒドロフランである。本発明の一実施態様において、Aはジヒドロピランである。本発明の別な実施態様において、Aは、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と縮合したジヒドロフランである。本発明の別な実施態様において、Aは、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と縮合したジヒドロピランである。本発明のさらなる実施態様において、Aは、シクロプロピル基と縮合したジヒドロフランである。本発明のなおさらなる実施態様において、Aは、シクロプロピル基と縮合したジヒドロピランである。

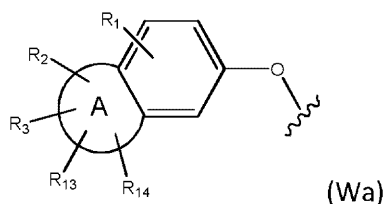
【0030】

本発明の一実施態様において、Aは、シクロプロピル基と縮合している。別な実施態様において、Aは、シクロブチル基と縮合している。本発明のさらなる実施態様において、Aは、シクロペンチル基と縮合している。本発明の一実施態様において、Aは、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基と縮合していない。

【0031】

本発明の一実施態様において、Wは(Wa)基である：

【化6】

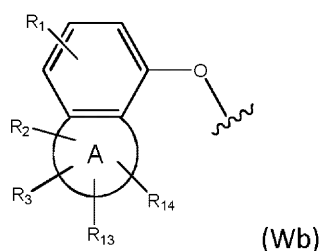


。

【0032】

本発明の一実施態様において、Wは(Wb)基である：

【化7】



。

【0033】

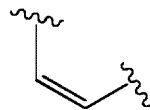
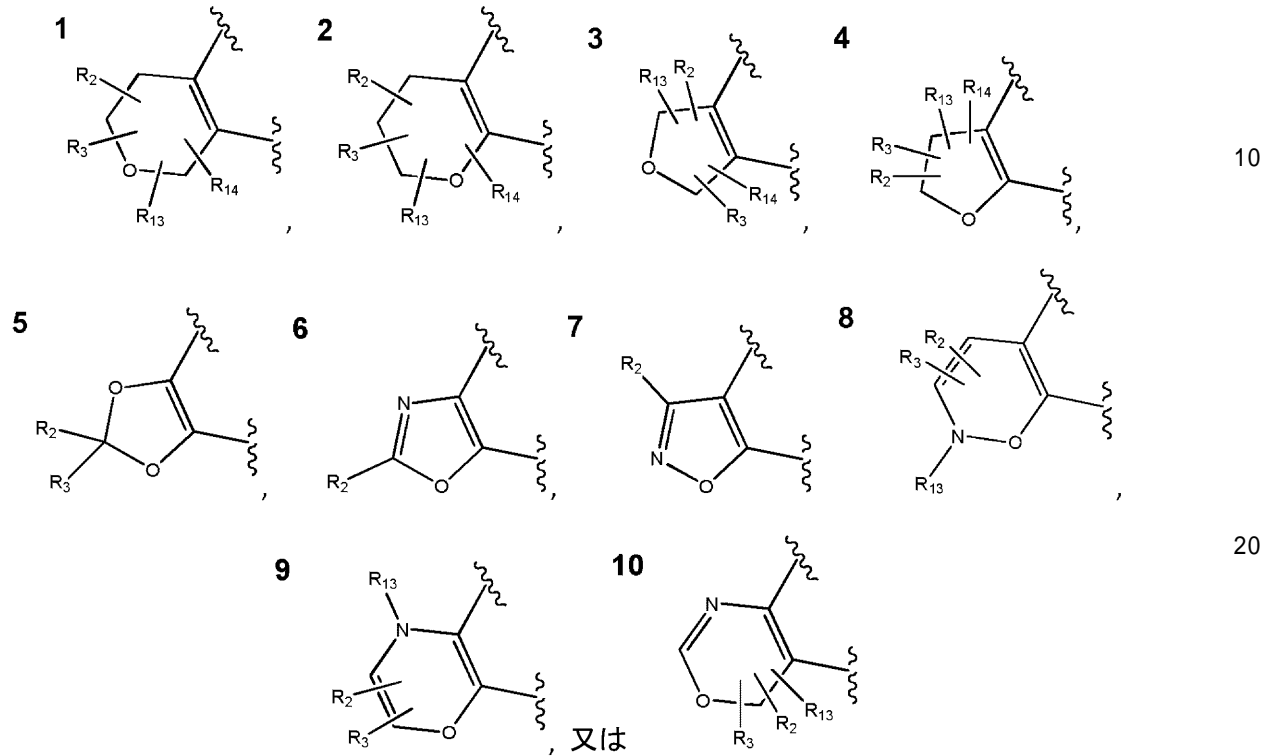
本発明の一実施態様において、Aは、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、フラン、ピラン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジン、ジオキシン、又は1,3-ジオキサランで

ある。別な実施態様において、Aは、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、又は1,3-ジオキサランである。

【0034】

本発明の一実施態様において、Aは：

【化8】

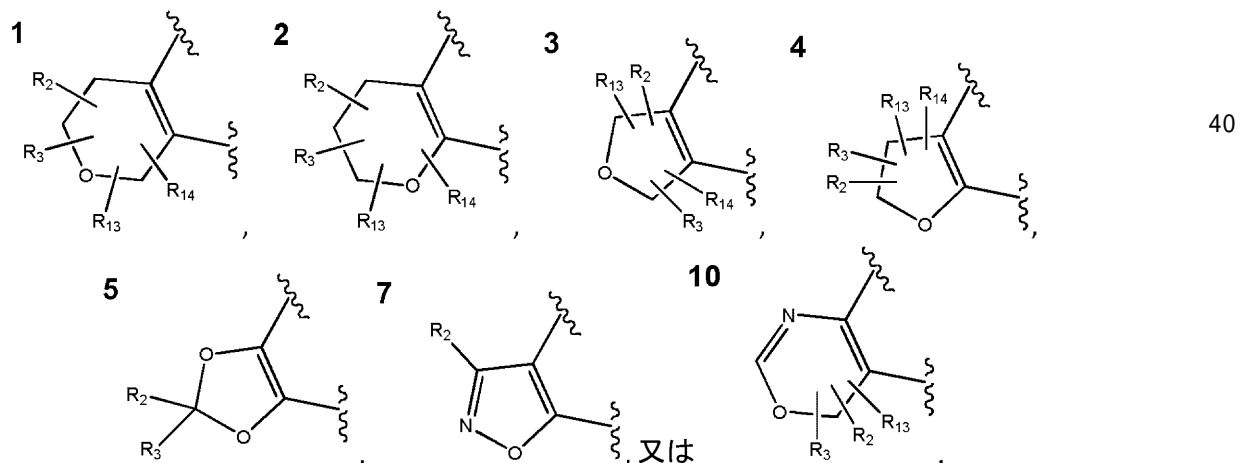


は、環Aが縮合するフェニル環の一部を示す。

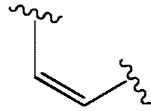
【0035】

本発明の別な実施態様において、Aは：

【化10】



【化 1 1】

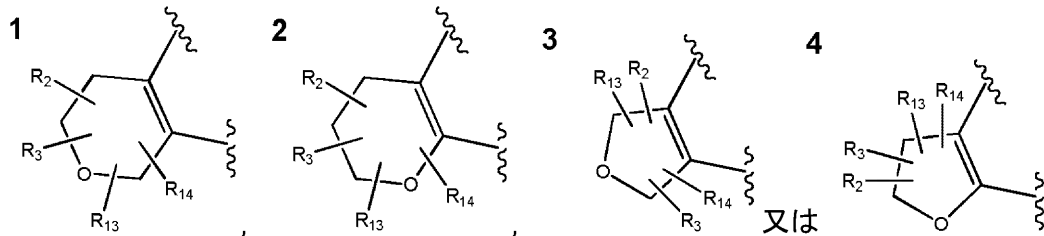


は、環Aが縮合するフェニル環の一部を示す。

【 0 0 3 6】

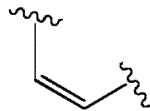
本発明のさらなる実施態様において、Aは：

【化 1 2】



であり、式中、

【化 1 3】



は、環Aが縮合するフェニル環の一部を示す。

【 0 0 3 7】

Aが1つの酸素原子を含む5員複素環を含む場合、好適には、該複素環はジヒドロフランである。

Aが1つの酸素原子を含む5員複素環である場合、好適には、該酸素原子は、フェニル環に対してベンジル位に位置する。

【 0 0 3 8】

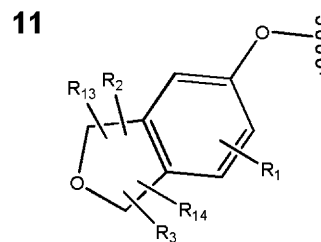
Wが(Wa)基である場合、好適には、Aは、1つのヘテロ原子を含む5員複素環であって、該酸素原子がフェニル環に対してベンジル又はパラ位に位置する5員複素環である。

Wが(Wb)基である場合、好適には、Aは、1つのヘテロ原子を含む5員複素環であって、該酸素原子がフェニル環に対してベンジル又はメタ位に位置する5員複素環である。

【 0 0 3 9】

Wが(Wa)基である場合、本発明の一実施態様において、(Wa)基は：

【化 1 4】



である。

【 0 0 4 0】

Wが(Wa)基である場合、本発明の別な実施態様において、(Wa)基は：

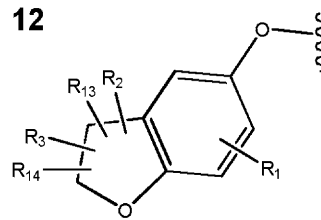
10

20

30

40

【化 1 5】



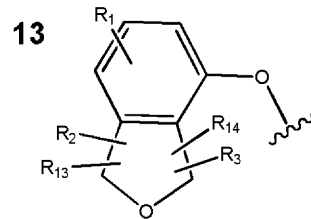
である。

10

【 0 0 4 1】

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、(Wb)基は：

【化 1 6】



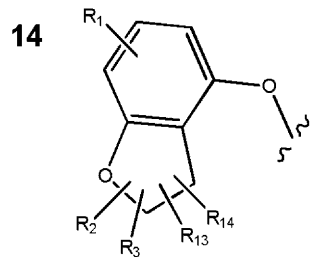
20

である。

【 0 0 4 2】

Wが(Wb)基である場合、本発明の別な実施態様において、(Wb)は：

【化 1 7】



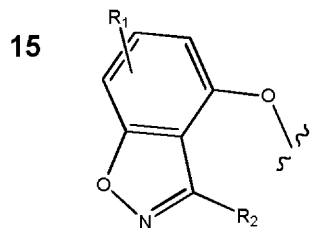
30

である。

【 0 0 4 3】

Wが(Wb)基である場合、本発明のさらなる実施態様において、(Wb)基は：

【化 1 8】



40

である。

【 0 0 4 4】

Aが1つの酸素原子を含む6員複素環を含む場合、好適には、該複素環はジヒドロピランである。

Wが(Wa)基である場合、好適には、Aは、1つの酸素原子を含む6員複素環であって、該酸

50

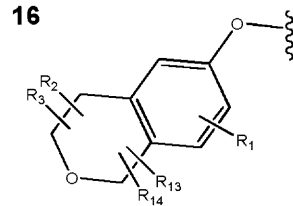
素原子がフェニル環に対してパラ位に位置する6員複素環である。

Wが(Wb)基である場合、好適には、Aは、1つの酸素原子を含む6員複素環であって、該酸素原子がフェニル環に対してメタ位に位置する6員複素環を含む。

【0045】

Wが(Wa)基である場合、本発明の一実施態様において、(Wa)基は：

【化19】



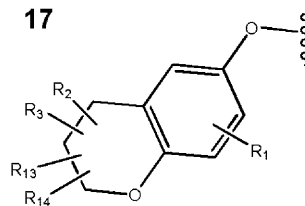
10

である。

【0046】

Wが(Wa)基である場合、本発明の別な実施態様において、(Wa)基は：

【化20】



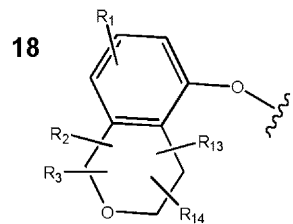
20

である。

【0047】

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、(Wb)基は：

【化21】



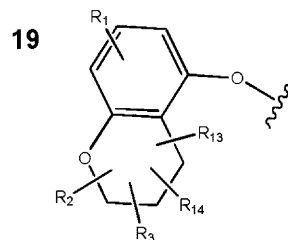
30

である。

【0048】

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、(Wb)基は：

【化22】



40

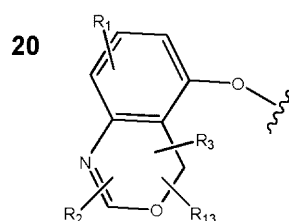
である。

【0049】

50

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、(Wb)基は：

【化23】



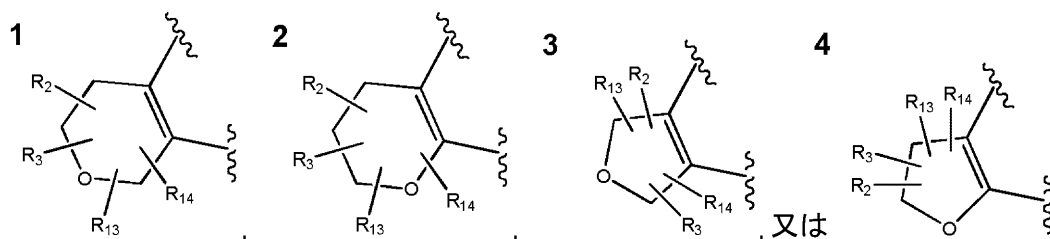
である。

10

【0050】

Wが(Wa)基である場合、本発明の一実施態様において、Aは：

【化24】



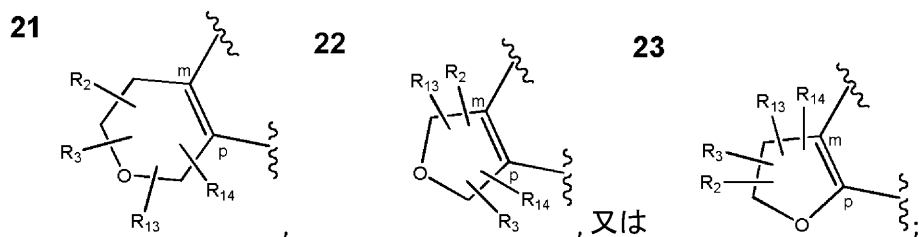
20

である。

【0051】

Wが(Wa)基である場合、本発明の一実施態様において、Aは：

【化25】



30

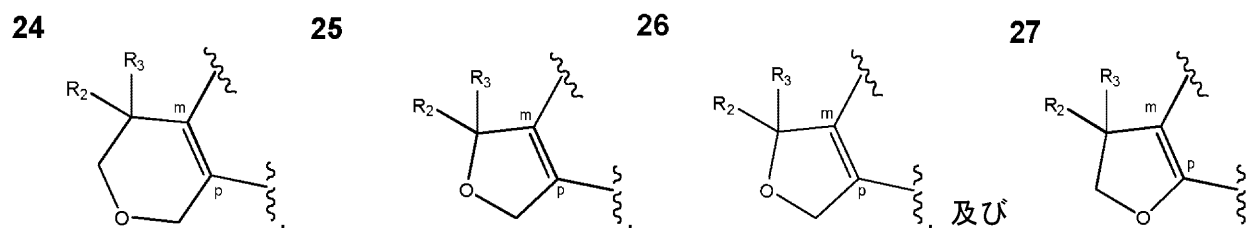
であり、

式中、m及びpは、フェニル環に対する環Aのメタ位及びパラ位をそれぞれ表す。

【0052】

Wが(Wa)基である場合、本発明のさらなる実施態様において、Aは：

【化26】



40

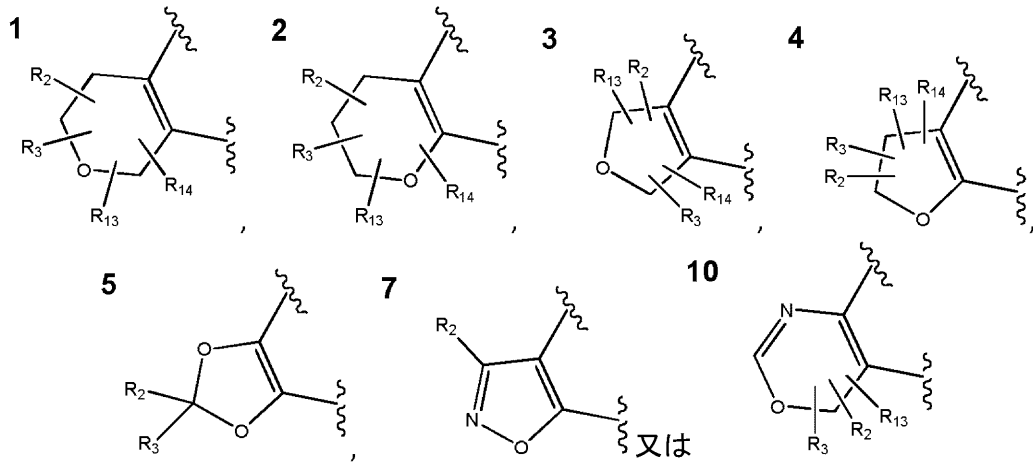
からなる群から選択され、

式中、m及びpは、フェニル環に対する環Aのメタ位及びパラ位をそれぞれ表す。

【0053】

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、Aは：

【化 2 7】



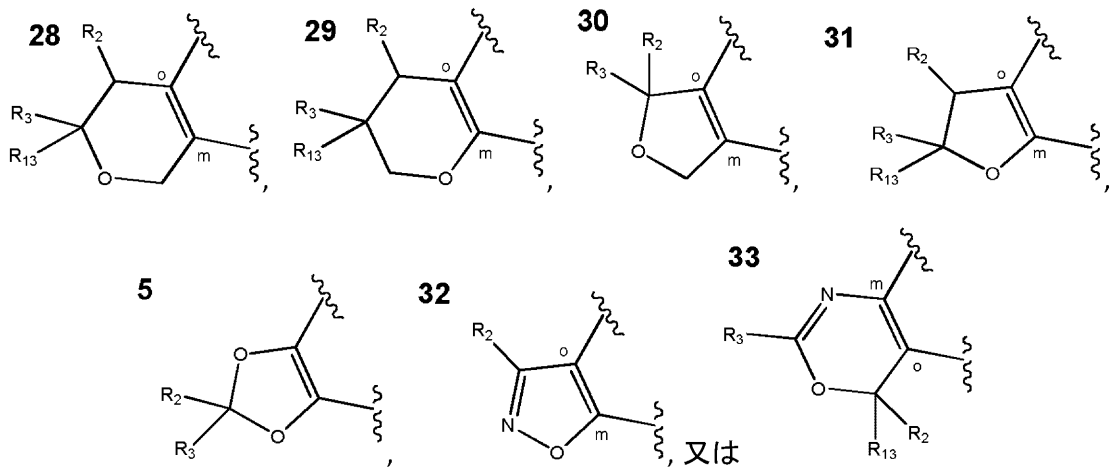
10

である。

【 0 0 5 4】

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、Aは：

【化 2 8】



20

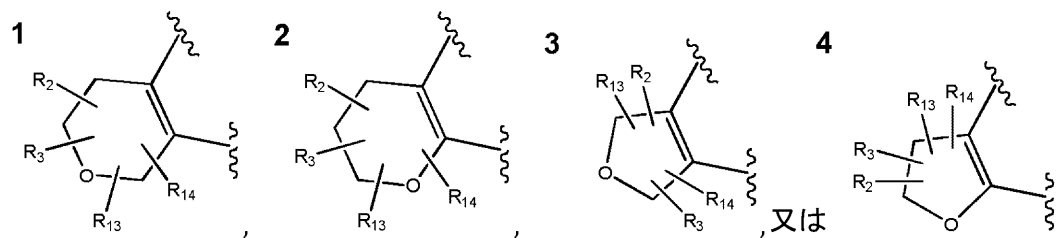
30

である。

【 0 0 5 5】

Wが(Wb)基である場合、本発明の一実施態様において、Aは：

【化 2 9】



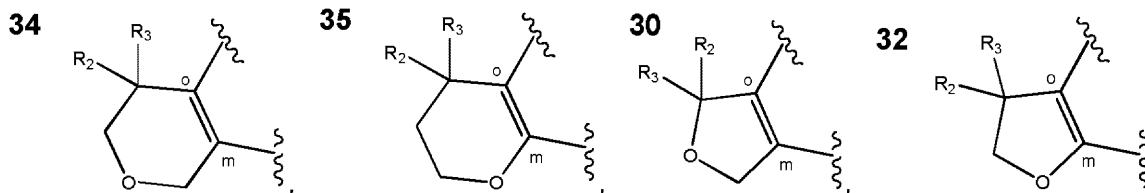
40

である。

【 0 0 5 6】

Wが(Wb)基である場合、本発明の別な実施態様において、Aは：

【化 30】



である。

【0057】

一実施態様において、WはWc基である。

Wが(Wc)基である場合、本発明の一実施態様において、 R_{16} は C_{1-4} アルコキシである。本発明の別な実施態様において、 R_{16} はメトキシである。本発明の一実施態様において、 R_{16} は C_{1-4} アルキルである。本発明の別な実施態様において、 R_{16} はメチルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_{16} はエチルである。本発明のなおさらなる実施態様において、 R_{16} はプロピルである。本発明のなおさらなる実施態様において、 R_{16} はブチルである。本発明の一実施態様において、 R_{16} はハロである。本発明の別な実施態様において、 R_{16} はクロロである。本発明のさらなる実施態様において、 R_{16} はフルオロである。本発明の一実施態様において、 R_{16} はハロ- C_{1-4} アルコキシである。本発明の別な実施態様において、 R_{16} はトリフルオロメトキシである。本発明の一実施態様において、 R_{16} はハロ- C_{1-4} アルキルである。本発明の別な実施態様において、 R_{16} はトリフルオロメチルである。本発明の一実施態様において、 R_{16} はシアノである。

【0058】

本発明の一実施態様において、 R_{17} はHである。本発明の一実施態様において、 R_{17} は C_{1-4} アルキルである。本発明の別な実施態様において、 R_{17} はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_{17} はハロである。本発明の別な実施態様において、 R_{17} はクロロである。本発明のさらなる実施態様において、 R_{17} はフルオロである。本発明の一実施態様において、 R_{17} は C_{1-4} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_{17} はシアノである。

【0059】

本発明の一実施態様において、 R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はハロ- C_{1-4} アルコキシであり、 R_{17} は、H、シアノ、又はアルキルであり、XはNであり、YはN又は CR_{15} であり、 R_4 は C_{1-4} アルキルであり、且つ R_5 は C_{1-4} アルキル又はHである。本発明の一実施態様において、 R_{16} は、プロピル、ブチル、メトキシ、プロボキシ、又はトリフルオロメトキシであり、 R_{17} は、H、シアノ、又はメチルであり、XはNであり、YはN又は CR_{15} であり、 R_4 はエチルであり、且つ R_5 はメチル又はHである。

【0060】

一実施態様において、 R_{16} と R_{17} の一方はパラ位にあり、残りの R_{16} 又は R_{17} はメタ位にある。一実施態様において、 R_{16} と R_{17} の一方はパラ位にあり、残りの R_{16} 又は R_{17} はオルト位にある。

【0061】

本発明の一実施態様において、 R_{16} は C_{1-4} アルコキシであり、 R_{17} は C_{1-4} アルキルである。本発明の一実施態様において、 R_{16} はメトキシであり、 R_{17} はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_{16} はメタ位の C_{1-4} アルコキシであり、 R_{17} はパラ位の C_{1-4} アルキルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_{16} はメタ位のメトキシであり、 R_{17} はパラ位のメチルであり、 R_4 は C_{1-4} アルキルであり、 R_5 はHであり、 R_4 はR配置にある。本発明のなおさらなる実施態様において、 R_{16} はメタ位のメトキシであり、 R_{17} はパラ位のメチルであり、XはNであり、YはCであり、 R_4 は C_{1-4} アルキルであり、 R_5 はHであり、不斉中心の絶対配置はRである。本発明のなおさらなる実施態様において、 R_{16} はメタ位のメトキシであり、 R_{17} はパラ位のメチルであり、XはNであり、YはCであり、 R_4 はエチルであり、 R_5 はHであり、不斉中心の絶対配置はRである。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

好適には、 R_4 は、メチル、エチル、イソプロピル、又はt-ブチルである。本発明の一実施態様において、 R_4 はメチルである。本発明の別な実施態様において、 R_4 はエチルである。本発明のさらなる実施態様において、 R_4 は、イソプロピルなどのプロピルである。本発明のなおさらなる実施態様において、 R_4 は、t-ブチルなどのブチルである。

【 0 0 6 3 】

好適には、 R_5 はH又はメチルである。本発明の一実施態様において、 R_5 はHである。本発明の第2の実施態様において、 R_5 は C_{1-4} アルキルであり、とりわけ R_5 はメチルである。

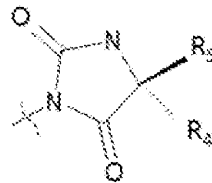
【 0 0 6 4 】

本発明の一実施態様において、 R_4 と R_5 は共に C_3 スピロ炭素環を形成する。本発明の第2の実施態様において、 R_4 と R_5 は共に C_4 スピロ炭素環を形成する。本発明のさらなる実施態様において、 R_4 はメチルであり、 R_5 はメチルである。特に興味深い一実施態様において、 R_4 はエチルであり、 R_5 はメチルである。別な実施態様において、 R_4 はエチルであり、 R_5 はエチルである。追加の実施態様において、 R_4 はエチルであり、 R_5 はHである。

【 0 0 6 5 】

好適には、 R_4 及び R_5 は、下記の立体化学配置を有する：

【 化 3 1 】



。

【 0 0 6 6 】

本発明の一実施態様において、XはCHである。本発明の別な実施態様において、XはNである。

本発明の一実施態様において、Yは CR_{15} である。本発明の別な実施態様において、YはNである。本発明のさらなる実施態様において、Yは CR_{15} であり、式中 R_{15} はHである。本発明のなおさらなる実施態様において、Yは CR_{15} であり、式中 R_{15} は C_{1-4} アルキル、とりわけメチルである。

本発明の一実施態様において、XはCHであり、且つYは CR_{15} であり、式中 R_{15} はHである。本発明の別な実施態様において、XはNであり、且つYは CR_{15} であり、式中 R_{15} はHである。本発明のさらなる実施態様において、XはNであり、且つYは CR_{15} であり、式中 R_{15} はメチルである。本発明のさらなる実施態様において、XはCHであり、且つYは CR_{15} であり、式中 R_{15} はメチルである。本発明のなおさらなる実施態様において、XはNであり、且つYはNである。

【 0 0 6 7 】

Wが(Wc)基である場合、好適には、式(1)の化合物は、下記から選択される：

- (5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチルフェニル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；
- (5R)-5-メチル-3-{4-[(3-(メチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；
- (5R)-3-{4-[(3-(エチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；
- (5R)-3-{4-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；
- (5R)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；
- (5S)-3-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリ

ジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミ
ダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミ
ダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダ
ゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-[6-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,
4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{6-[(2,5-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジ
ンジオン； 10

(5R)-3-{6-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジ
ンジオン；

(5R)-3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジ
ンジオン；

(5R)-3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジ
オン；

(5R)-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4
-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4
-イミダゾリジンジオン； 20

(5R)-5-メチル-3-(6-{[2-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4
-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジ
ンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4
-イミダゾリジンジオン；

(5S)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4
-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダ
ゾリジンジオン； 30

5,5-ジメチル-3-(4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル)-2,4-イミダゾリジン
ジオン；

3-{4-[(2,3-ジメチルフェニル)オキシ]フェニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジ
オン；

3-{6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジ
オン；

3-{6-[(2,6-ジメチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジ
ンジオン；

(5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(4-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}フェニル
)-2,4-イミダゾリジンジオン； 40

(5R)-5-メチル-3-(2-{[3-(1-メチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミ
ダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2
,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-(1,1-ジメチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-
ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジ
ニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

7-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,7-ジアザスピロ[50

- 3.4] オクタン-6,8-ジオン;
- 6-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;
- 3-{6-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-{6-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン; 10
- 5,5-ジメチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;
- (5R)-5-(1-メチルエチル)-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-(6-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 3-(2-{[2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン; 20
- (5R)-5-エチル-3-(2-{[3-(エチルオキシ)-4-メチルフェニル]オキシ}-5-ピリミジニル)-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 5,5-ジメチル-3-[6-({3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-エチルベンゾニトリル;
- 2-クロロ-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 5,5-ジメチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン; 30
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-メチルベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル; 40
- 3-シクロプロピル-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル;
- 2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}ベンゾニトリル;
- 4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;
- 2-シクロプロピル-4-{[5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル]オキシ}-2-エチルベンゾニトリル; 50

ル]オキシ}ベンゾニトリル;

5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

4-({5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリミジニル}オキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾニトリル;

4-({5-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;

3-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル;

2-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

4-({4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル}オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;

4-({4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フェニル}オキシ)-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;

4-({4-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル}オキシ)-2-(エチルオキシ)ベンゾニトリル;

3-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;

4-({4-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]フェニル}オキシ)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル;

2-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

(5R)-5-エチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

2-シクロプロピル-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル;

(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル;

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-3-メ

10

20

30

40

50

チルベンゾニトリル；

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル；

3-エチル-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル；

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)-3-メチルベンゾニトリル；

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル、及び

4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル；

10

又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体。

【0068】

Wが(Wb)基である場合、好適には、式(1)の化合物は下記から選択される：

(5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イルオキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-メチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{4-[(3,6-ジメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

20

5,5-ジメチル-3-{4-[(3-メチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(6-{[3-(1-メチルエチル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]フェニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

30

(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

7-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン；

6-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5,7-ジオン；

3-{6-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン；

40

(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

5,5-ジメチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-3-(6-{[(3S/R)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物)；

50

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体1及び2);

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物);

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体1及び2);

5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ混合物);

5,5-ジメチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(エナンチオマー1及びエナンチオマー2);

5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン;

5,5-ジメチル-3-{6-[(1a-メチル-1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(エナンチオマー1及びエナンチオマー2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-5-ピリミジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-3-{2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-5-ピリミジニル}-5-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-3-{6-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-5-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン;

5,5-ジメチル-3-[6-(1H-スピロ[2-ベンゾピラン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-3-[2-(2,3-ジヒドロスピロ[クロメン-4,1'-シクロプロパン]-5-イルオキシ)-5-ピリミジニル]-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;

5,5-ジメチル-3-{6-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ混合物、エナンチオマー1、エナンチオマー2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{6-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-5-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物、ジアステレオ異性体1、ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(1,1a,2,7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-7-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(ジアステレオ異性体混合物、ジアステレオ異性体1、ジアステレオ異性体2);

3-{6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-3-ピリジニル}-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン(ラセミ混合物、エナンチオマー1、エナンチオマー2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(4-メチルクロマン-5-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体混合物、ジアステレオ異性体1、ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-5-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{2-[(3,3,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]}-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-3-{2-[(2,2-ジフルオロ-7-メチル-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル)オキシ]}-5-ピリミジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;

10

20

30

40

50

(5R)-3-{2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-{2-[(2,4,4-トリメチル-4H-3,1-ベンゾキサジン-5-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン;

5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[2-(3,3-ジメチルイソクロマン-5-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

10

(5R)-5-エチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-3-{6-[(3,3,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-5-エチル-3-{2-[(3,3,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-5-ピリミジニル}-2,4-イミダゾリジンジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

20

(5R)-3-[6-(3,3-ジメチルイソクロマン-5-イル)オキシ-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[(2,4,4-トリメチル-3,1-ベンゾキサジン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-{6-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-イル)オキシ]-3-ピリジニル}-5-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;

5,5-ジメチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

30

又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体。

【 0 0 6 9 】

Wが(Wa)基である場合、好適には、式(1)の化合物は下記から選択される:

3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[2-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

40

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-

50

- イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);
 3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
 5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 5,5-ジメチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 5,5-ジメチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);
 5,5-ジメチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
 3-[2-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-3-[2-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-3-[2-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-3-[2-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
 (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
 (5R)-3-[2-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]ピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (5R)-3-[2-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシピリミジン-5-イル]-5-エチル-5-

メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(5R)-3-[6-[(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[6-[(3,3-ジエチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[6-[(3-エチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);

3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);

3-[6-[(3-シクロプロピル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-

10

20

30

40

50

- 5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
- 5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- 5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロペンタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- 5,5-ジメチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1);
- 5,5-ジメチル-3-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
- 3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン; 10
- 3-[6-(4,4-ジメチルイソクロマン-6-イル)オキシ-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-5-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2); 20
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-(5-メチル-6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
- (5R)-5-エチル-5-メチル-3-[5-メチル-6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
- 5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-{[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1); 30
- 5,5-ジメチル-3-(5-メチル-6-{[3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2);
- (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
- (5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
- (5R)-5-エチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン; 40
- (5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-2H-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1);
- (5R)-5-エチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2);
- (5R)-5-エチル-3-(2-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシピリミジン-5-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
- (5R)-3-{4-[(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)オキシ]フェニル}-5- 50

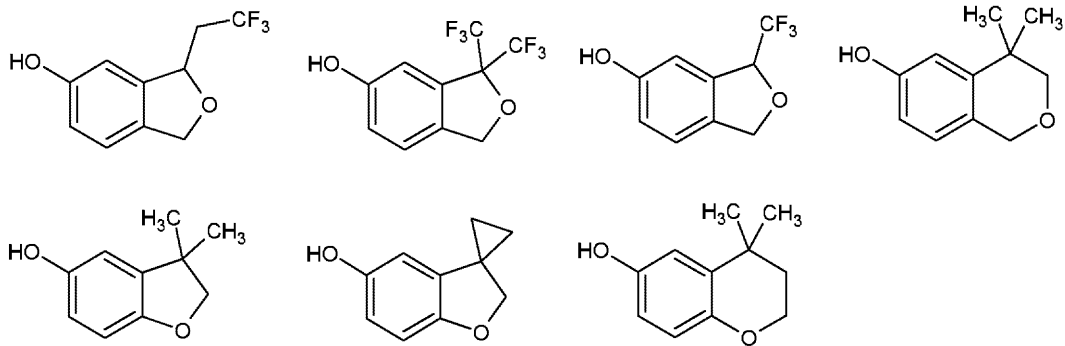
エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン;及び
(5R)-3-[4-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イルオキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-イミ
ダゾリジンジオン;

又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体。

【 0 0 7 0 】

好適には、式(1)の化合物は、下記のフェノール基の1つに対応する(Wa)基を含む:

【 化 3 2 】



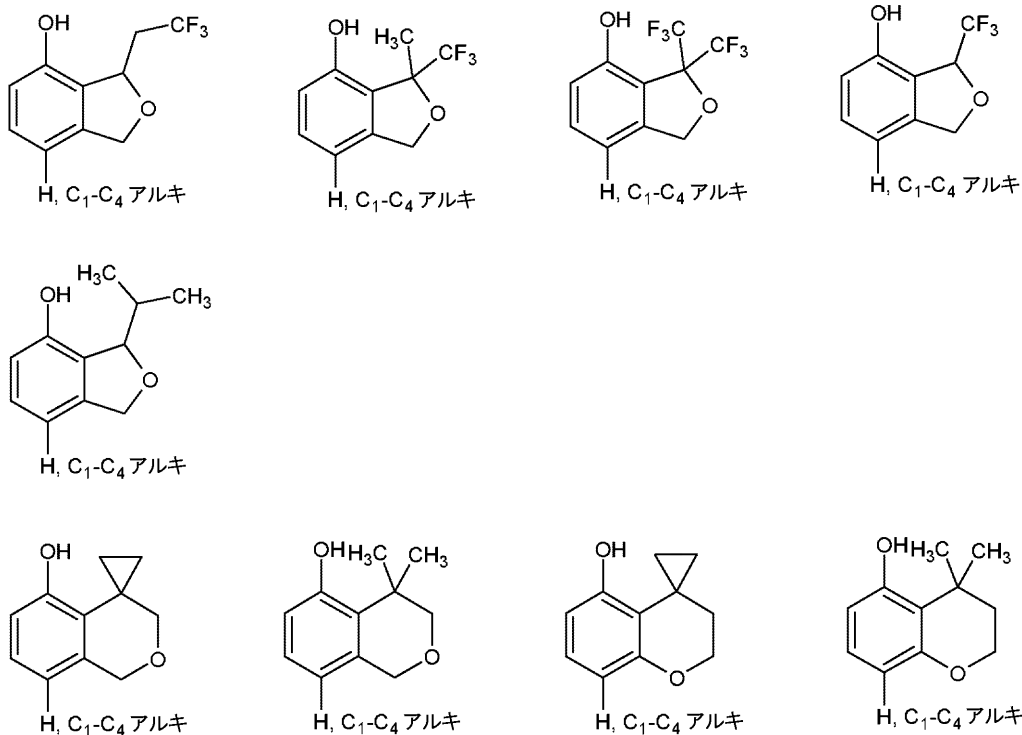
10

。【 0 0 7 1 】

20

好適には、式(1)の化合物は、下記のフェノール基の1つに対応する(Wb)基を含む:

【 化 3 3 】



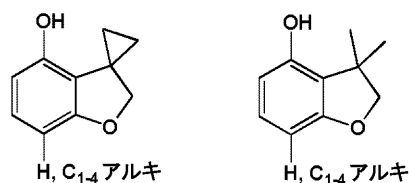
30

40

。【 0 0 7 2 】

或いは、式(1)の化合物が、下記のフェノール基の1つに対応する(Wb)基を含む場合:

【化 3 4】



【0073】

疑義を避けるために記すと、式(1)の化合物のいずれか1個の特徴の実施態様は、式(1)の化合物の他の特徴の任意の実施態様と組み合わせられて、さらなる実施態様を作り得る。

本明細書での「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。ハロの特別な例は、フッ素及び塩素であり、特にフッ素である。

化合物が、C₁₋₄アルキル基を含む場合、それが単独でも、より大きい基、例えばC₁₋₄アルコキシの一部を形成していても、該アルキル基は、直鎖でも、分岐鎖でも、環式でも、これらの組み合わせでもよい。C₁₋₄アルキルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、及びシクロブチルである。例示的なC₁₋₄アルキル基の特別な群は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルである。C₁₋₄アルコキシの例はメトキシである。

【0074】

本明細書での「ハロC₁₋₄アルキル」という用語は、1個以上のハロ原子により置換された1~4個の炭素原子を含む直鎖、分岐鎖、又は環式のアルキル基を含み、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルがある。例示的なハロC₁₋₄アルキルの特別な群には、トリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルなど、1~3個のハロ原子、特に1~3個のフッ素原子により置換されたメチル及びエチル基がある。

【0075】

本明細書での「ハロC₁₋₄アルコキシ」という用語は、1個以上のハロ原子により置換された1~4個の炭素原子を含む直鎖、分岐鎖、又は環式のアルコキシ基を含み、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシがある。例示的なハロC₁₋₄アルキルの特別な群には、1~3個のハロ原子、特に1~3個のフッ素原子により置換されたメトキシ及びエトキシ基がある。

「少なくとも1個のO原子を有する5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環」という用語は、例えば、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、フラン、ピラン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジン、ジオキシン、モルホリン、又は1,3-ジオキサランを含む。

【0076】

医薬で使用するために、式(1)の化合物の塩は、医薬として許容し得るものでなくてはならないことが認識されるだろう。医薬として許容し得る好適な塩は当業者には明らかだろう。医薬として許容し得る塩には、Berge, Bighley及びMonkhouseの文献(J.Pharm.Sci(1977)66, pp 1-19)により記載されるものがある。そのような医薬として許容し得る塩には、無機酸、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、又はリン酸などと形成される酸付加塩、及び有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はナフタレンスルホン酸と形成される酸付加塩がある。他の塩、例えば、シュウ酸塩又はギ酸塩も、例えば、式(1)の化合物の単離において使用することができ、本発明の範囲に含まれる。

【0077】

式(1)の化合物のいくつかは、1当量以上の酸と酸付加塩を形成し得る。本発明は、その範囲内に、可能性のある化学量論的形態及び非化学量論的形態の全てを含む。

式(1)の化合物は、結晶性形態又は非晶性形態で調製でき、結晶性の場合、例えば、水和物として、任意に溶媒和されていてよい。本発明は、その範囲内に、化学量論的溶媒和

物(例えば、水和物)、並びに、可変量の溶媒(例えば、水)を含む化合物を含む。

本発明が、急性騒音性難聴の予防に使用するための、急性騒音性難聴を予防する方法において使用するための、及び急性騒音性難聴の予防のための医薬の製造に使用するための式(1)の化合物の医薬として許容し得る誘導体を含むことが理解されるだろう。

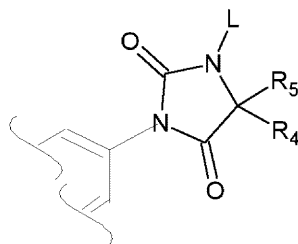
【0078】

本明細書では、「医薬として許容し得る誘導体」は、受容者に投与されると式(1)の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を(直接的又は間接的に)提供できる式(1)の化合物のエステル又はそのようなエステルの塩などの任意の医薬として許容し得るプロドラッグを含む。

【0079】

好適には、医薬として許容し得るプロドラッグは、以下に示すとおり、例えば基「L」によりヒダントインの二級窒素を官能化することにより形成される：

【化35】



。

【0080】

式(1)の化合物は、下記から選択される基Lにより、ヒダントインの二級窒素を介して官能化され得る：

- a) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (式中、 M^+ は医薬として許容し得る一価の対イオンである)、
- b) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、
- c) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ (式中、 D^{2+} は医薬として許容し得る二価の対イオンである)、
- d) $-CH(R^X)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (式中、 R^X は水素又は C_{1-3} アルキルである)、
- e) $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、
- f) $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$
- g) $-SO_3^- \cdot M^+$ 、
- h) $-CH(R^X)-SO_3^- \cdot M^+$ 、及び
- i) $-CO-CH_2CH_2-CO_2 \cdot M^+$ 。

【0081】

式(1)の異性体及びそれらの医薬として許容し得る誘導体の全ては、それらの幾何異性、互変異性、及び光学異性形態、及びその混合物(例えば、ラセミ混合物)の全てを含めて、本発明の使用及び方法のために企図される。追加のキラル中心が式(1)の化合物に存在する場合、本発明は、その範囲内に、可能性のある全てのジアステレオ異性体を、その混合物も含めて含む。異なる異性体形態は、従来の方法により互いに区別して分離又は分割でき、或いは、ある異性体を、従来合成方法により、又は立体特異的合成若しくは不斉合成により得ることができる。

【0082】

1つ以上の原子が、天然に最も普通に存在する原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置換されている事実以外、式(1)に詳述されたものと同一であるか、天然にあまり見られない原子質量又は質量数を有する原子の比率が増加された同位体標識された化合物(後者の概念は「同位体濃縮」と称される)も本発明の使用及び方法のために企図される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、天然又は非天然の同位体であり得る、 2H (重水素)、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、又は ^{125}I など、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、及び塩素の同位体がある。

【0083】

上述の同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含む、式(1)の化合物及び該化合物の医薬として許容し得る塩は、本発明の使用及び方法に使用するために企図される。同位体標識された本発明の化合物、例えば、 ^3H 又は ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び/又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、その製造の容易さ及び検出性のために特に好ましい。 ^{11}C 及び ^{18}F 同位体は、PET(陽電子放出断層撮影)に特に有用である。

【0084】

式(1)の化合物は医薬組成物において使用されることを意図されているので、それらがそれぞれ実質的に純粋な形態で、例えば、少なくとも純度60%、より好適には少なくとも純度75%、好ましくは少なくとも純度85%、特に少なくとも純度98%で(%は、重量対重量の基準である)提供されることが好ましいことは容易に理解されるだろう。化合物の純粋でない調合物は、医薬組成物に使用される、より純度の高い形態を製造するのに使用できる。

10

【0085】

一般に、式(1)の化合物は、当業者に公知である有機合成技法に従って、並びに以下に述べる代表的な方法、実施例にある方法、及びその改良法により製造できる。

-Wが(Wc)基である式(1)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、WO2011/069951に概説された一般的な方法により製造できる。

-Wが(Wb)基である式(1)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、WO2012/076877に概説された一般的な方法により製造できる。

20

-Wが(Wa)基である式(1)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、WO2012/168710(出願番号PCT/GB2012/051278)に概説された一般的な方法により製造できる。

【0086】

式(1)の化合物又は医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくは誘導体は、Kv3.1若しくはKv3.3又はKv3.1及びKv3.3チャンネルの調節により、急性騒音性難聴の予防に有用になり得る。本明細書では、Kv3.1又はKv3.3の調節物質は、特定のチャンネルの性質を正に変える化合物である。高次聴覚回路におけるKv3.1及び/又はKv3.2チャンネルの調節は、騒音性難聴から生じる耳鳴りの発症を予防又は低減するのに有益であり得る。式(1)の化合物は、生物学の実施例1のアッセイで試験して、その調節性を決定できる。

30

【0087】

騒音性難聴の予防の特定の態様において、Kv3.3、Kv3.2、及びKv3.1チャンネルの間の特定の選択性プロファイルを示す、Kv3.3、Kv3.2、又はKv3.1の調節物質を利用することが有益になり得る。例えば、化合物は、Kv3.1チャンネルの調節よりKv3.3チャンネルの調節に選択的になり得て、例えば、Kv3.1チャンネルより、Kv3.3チャンネルに少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示す。例えば、化合物は、Kv3.3チャンネルの調節よりKv3.1チャンネルの調節に選択的になり得て、例えば、Kv3.3チャンネルよりKv3.1チャンネルに少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示す。或いは、化合物は、Kv3.2チャンネルの調節よりKv3.3チャンネルの調節に選択的になり得て、例えば、Kv3.2チャンネルよりKv3.3チャンネルに少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示す。或いは、化合物は、Kv3.3チャンネルの調節よりKv3.2チャンネルの調節に選択的になり得て、例えば、Kv3.3チャンネルよりKv3.2チャンネルに少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示す。さらなる選択肢として、化合物は、Kv3.2チャンネルの調節よりKv3.1チャンネルの調節に選択的になり得て、例えば、Kv3.2チャンネルよりKv3.1チャンネルに少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示す。さらなる選択肢として、化合物は、Kv3.1チャンネルの調節よりKv3.2チャンネルの調節に選択的になり得て、例えば、Kv3.1チャンネルよりKv3.2チャンネルに少なくとも2倍、5倍、又は10倍の活性を示す。他の場合において、化合物はKv3.3チャンネルの調節とKv3.1チャンネルの調節の間で同等な活性を示すことがあり、例えば各チャンネルに対する活性は、他のチャンネルの1.5倍未満又は1.2倍未満など2倍未満である。他の場合において、化合物は、Kv3.3チャンネルの調節とKv3.2チャンネルの調節の間に同等な活性を示すことがあり、例えば各チャンネルに対する活性は、他のチャンネルの1.

40

50

5倍未満又は1.2倍未満など2倍未満である。別な場合において、化合物は、Kv3.1チャネルの調節とKv3.2チャネルの調節の間に同等な活性を示すことがあり、例えば各チャネルに対する活性は、他のチャネルの1.5倍未満又は1.2倍未満など2倍未満である。他の場合において、化合物は、Kv3.3チャネルの調節と、Kv3.2チャネルの調節と、Kv3.1チャネルの調節との間に同等な活性を示すことがあり、例えば各チャネルに対する活性は、他のチャネルの1.5倍未満又は1.2倍未満など2倍未満である。化合物の活性は、好適には、EC₅₀値により示されるその効力により定量化される。

【0088】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、Kv3.1若しくはKv3.3又はKv3.1及びKv3.3チャネルの調節により急性騒音性難聴の予防に有用になり得る。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。

10

【0089】

「予防」という用語は、対象の疾病若しくは障害の症状を予防すること又は罹患している対象の疾病若しくは障害の症状の再発を予防することを意味するように本明細書において使用され、病気の完全な予防に限定されない。したがって、「急性騒音性難聴の予防」という用語は、急性難聴を起こし得る騒音に曝露され得るか(すなわち、曝露の危険に曝されているか、曝露が予測される)、又は最近曝露された対象において確立されつつある急性騒音性難聴の症状の予防を意味するように本明細書で使用される。「急性騒音性難聴の予防」は、急性騒音性難聴の症状の完全な予防を必要とせず、すなわち、急性騒音性難聴の重症度の低減、緩和、又は調節も包含される。

20

【0090】

本発明は、急性騒音性難聴を予防する方法であって、その必要のある対象に有効量の式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物を投与することを含む方法も提供する。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。

【0091】

本発明は、急性騒音性難聴の予防に使用するための式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物も提供する。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。

30

【0092】

本発明は、急性騒音性難聴の予防のための医薬の製造における、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物の使用も提供する。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。

【0093】

「急性難聴」は、数時間又は数日の期間にわたり急速に起こる難聴であると定義される。例えば、難聴は、数分、数時間、又は数日の期間にわたり(例えば、最大2日、3日、4日、5日、6日、7日など最大1日の期間にわたり)起こり得る。急性難聴は、典型的には、大きな音又は爆風への曝露により起こるだろう。大きな音又は爆風への曝露により起こる難聴は、本明細書で「騒音性(noise-induced induced)難聴」と称される。したがって、「急性騒音性難聴」は、大きな音又は爆風への曝露により起こる、数時間又は数日の期間にわたり急速に起こる難聴である。

40

【0094】

急性難聴の重要な症状には下記がある：

1. 聴覚閾値の変化、すなわち、他の音が全く存在しない状態で聞くことができる純音の最低の音レベルの上昇；
2. 耳鳴り；及び
3. 中枢性聴覚処理、例えば聴覚の時間的処理及び/又は音声理解の低下。

【0095】

50

療法に使用するために、式(1)の化合物は通常医薬組成物として投与される。式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物並びに医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物も提供される。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。

【0096】

式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、任意の簡便な方法により、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、鼻腔内、直腸、又は経皮投与により投与でき、医薬組成物はそれに従って適合される。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。他の可能な投与経路には、中耳内及び蝸牛内がある。好適には、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物及び/若しくはその誘導体は、経口投与される。

10

【0097】

経口投与された場合活性のある式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、液体又は固体として、例えば、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、カプセル剤、又はロゼンジ剤として製剤できる。式(1)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩及び/若しくは溶媒和物は、その誘導体の形態で使用され得る。

【0098】

液体製剤は、一般的に、好適な液体担体(複数可)、例えば、水、エタノール、若しくはグリセリンなどの水性溶媒、又はポリエチレングリコール若しくは油などの非水性溶媒中の有効成分の懸濁液又は溶液からなるだろう。製剤は、懸濁化剤、保存剤、着香剤、及び/又は着色剤も含んでよい。

20

【0099】

錠剤の形態の組成物は、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、ラクトース、スクロース、及びセルロースなどの、固体製剤の製造にルーチンの使用される任意の好適な医薬担体(複数可)を利用して製造できる。

【0100】

カプセルの形態の組成物は、ルーチンのカプセル化手順を利用して製造でき、例えば、有効成分を含むペレットを標準的な担体を利用して製造でき、次いで硬質ゼラチンカプセルに充填できる。或いは、分散液又は懸濁液を、任意の好適な医薬担体(複数可)、例えば水性ゴム、セルロース、シリケート、又は油を利用して製造でき、次いで該分散液又は懸濁液を軟質ゼラチンカプセルに充填できる。

30

【0101】

典型的な非経口組成物は、滅菌水性担体又は非経口的に許容し得る油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油、又はゴマ油中の有効成分の溶液又は懸濁液からなる。或いは、溶液を凍結乾燥して、次いで投与の直前に好適な溶媒により再構成することができる。

【0102】

鼻腔内投与用の組成物は、簡便には、エアゾール剤、ドロップ剤、ゲル剤、及び散剤として製剤できる。エアゾール製剤は、典型的には、医薬として許容し得る水性又は非水性溶媒中の有効成分の溶液又は微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置と共に使用するためのカートリッジ又はレフィルの形態をとり得る密閉容器中の滅菌形態の一回量又は多用量で呈される。或いは、密閉容器は、一回量鼻腔内吸入器又は計量バルブを備えたエアゾールディスペンサーなどの使い捨て分注装置であってもよい。剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合、それは、圧縮ガス、例えば空気、又はフルオロクロロ炭化水素又はヒドロフルオロカーボンなどの有機噴射剤でよい噴射剤を含むだろう。エアゾール剤形は、ポンプアトマイザーの形態もとる得る。

40

【0103】

頬側又は舌下投与に好適な組成物には、錠剤、ロゼンジ剤、及び香錠があり、有効成分は、糖及びアラビアゴム、トラガカント、又はゼラチン及びグリセリンなどの担体と共に

50

製剤される。

直腸投与用の組成物は、簡便には、ココアバターなどの従来の坐剤基剤を含む坐剤の形態である。

経皮投与に好適な組成物には、軟膏剤、ゲル剤、及びパッチ剤がある。

一実施態様において、該組成物は、錠剤、カプセル剤、又はアンプル剤などの投薬単位形態である。

【0104】

該組成物は、投与の方法によって、重量で0.1%~100%、例えば重量で10~60%の活性物質を含むことがある。該組成物は、投与の方法によって、重量で0%~99%、例えば重量で40%~90%の担体を含むことがある。該組成物は、投与の方法によって、0.05mg~1000mg、例えば1.0mg~500mgの活性物質を含むことがある。該組成物は、投与の方法によって、50mg~1000mg、例えば100mg~400mgの担体を含むことがある。上述の障害の治療に利用される化合物の投与量は、障害の重篤度、患者の体重、及び他の類似因子により通常変わるであろう。しかし、一般的な基準として、好適な投薬単位は、0.05~1000mg、より好適には1.0~500mgでよく、そのような投薬単位は、1日2回以上、例えば、1日2回又は3回投与され得る。そのような療法は、数週間又は数ヶ月継続し得る。

10

【0105】

上述の通り、急性騒音性難聴は、大きな騒音又は爆風への曝露などの事象により起こり得る。

「大きな」騒音又は爆風は、少なくとも90dB、例えば、少なくとも100dB、少なくとも110dB、少なくとも120dB、又は少なくとも130dBであり得る。しかし、騒音又は爆風の周波数及び持続期間も、急性騒音性難聴が起こると予測され得るかどうかを決めるだろうということが認識されるだろう。例えば、強度の低い騒音又は爆風でも、十分な持続期間があれば急性難聴を起こし得る。さらに、個人によって、騒音曝露に対する異なる感受性を有するだろう。

20

【0106】

未来の事象が急性騒音性難聴を起こし得ると予測されるこれらの場合において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴を予防又は低減させるために、該事象の前に投与され得る。化合物(1)又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を予防するか、又は急性騒音性難聴の重症度を低下させるか、又は耳鳴りなど急性騒音性難聴から生じる他の症状を緩和し得る。

30

【0107】

一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の前に開始される。

そのため、一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への潜在的な曝露に先立って投与される。

40

【0108】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露に先立って、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0109】

別な実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への潜在的な曝露に先立って投与される。

50

【0110】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露に先立って、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0111】

さらなる実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、例えば聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む永続的に低下する中枢性聴覚処理の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への潜在的な曝露に先立って投与される。

10

【0112】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による永続的に低下する中枢性聴覚処理(例えば、聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む)の発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露に先立って、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0113】

例えば、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の最大1週間、6日、5日、4日、3日、2日、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分、又は最大15分前など最大2週間前に開始され得る。式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の前に、複数の機会に投与され得る。

20

【0114】

事前の投与は、対象が、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露の危険に曝されていると考えられる状況であり得るが、そのような曝露が最終的に起こる状況に限定されないことが認識されるだろう。

【0115】

或いは、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の間に開始され得る。

30

【0116】

一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の間に開始される。式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の間に、複数の機会に投与され得る。

【0117】

そのため、一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の間に最初に投与される。

40

【0118】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露の間に、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に最初に投与することを含む方法を提供する。

【0119】

別な実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の間に最初に投与される。

【0120】

50

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露の間に、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に最初に投与することを含む方法を提供する。

【0121】

さらなる実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む永続的に低下する中枢性聴覚処理の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の間に最初に投与される。

10

【0122】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による永続的に低下する中枢性聴覚処理(聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む)の発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露の間に、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に最初に投与することを含む方法を提供する。

【0123】

或いは、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を生じると予測される事象の後で開始され得る。

一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の後で開始される。

20

そのため、一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の後で最初に投与される。

【0124】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による永続的な耳鳴りの発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露の後で、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に最初に投与することを含む方法を提供する。

30

【0125】

別な実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の後で最初に投与される。

【0126】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による聴覚閾値の永続的な変化の発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露の後で、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を対象に最初に投与することを含む方法を提供する。

40

【0127】

さらなる実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、例えば、聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む永続的に低下する中枢性聴覚処理の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の後で最初に投与される。

【0128】

本発明は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露による永続的に低下する中枢性聴覚処理(例えば聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む)の発生を予防又は低減させる方法であって、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への対象の曝露の後で、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若

50

しくは誘導体を対象に最初に投与することを含む方法を提供する。

【0129】

式(1)の化合物が、耳鳴りの発生及び/又は聴覚閾値の永続的な変化の発生及び/又は永続的に低下する中枢性聴覚処理（例えば、聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む）の発生を予防又は低減させるために、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の後で投与される場合、そのような投与は通常、「急性期」の間に、すなわち難聴が確立される前に実施される。

【0130】

例えば、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の最大1週間、6日、5日、4日、3日、2日、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分、又は最大15分後など、最大で事象の2週間後に開始され得る。騒音性難聴から生じる耳鳴りの発症を予防又は低減させるように意図された方法に関して、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の最大で2か月、1か月、1週間、6日、5日、4日、3日、2日、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1時間、30分、又は最大で15分後など、最大で事象の6か月後に開始され得る。式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴を起こすと予測される事象の後で、複数の機会に投与され得る。

【0131】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与は、本発明の利益を達成するのに要求される長さで継続されるだろう。典型的には、投与は、少なくとも2週間、1か月、2か月、6か月、1年、又は無期限など、少なくとも1週間の期間だろう。

【0132】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、最大7日の期間（例えば、最大1日、最大2日、最大3日、最大4日、最大5日、最大6日、又は最大7日）、1～2週間（例えば、7～8日、7～9日、7～10日、7～11日、7～12日、7～13日、又は7～14日）、2～4週間（例えば、2～3週間又は2～4週間）、又は1～2か月（例えば、4～6週間又は4～8週間）の間に投与され得る。

【0133】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の最大2日前、最大3日前、最大5日前、最大1週間前、最大2週間前、又は最大1か月前など、最大1日前に最初に投与され得るが、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露に先立つ任意の時点で開始される投与は、典型的には、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露後に最大1か月間、最大3週間、最大2週間、最大1週間、最大5日間、最大3日間、最大2日間、又は最大1日など、最大2か月間継続するだろう。

【0134】

急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露の間に開始される投与は、典型的には、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露後、最大1か月間、最大3週間、最大2週間、最大1週間、最大5日間、最大3日間、最大2日間、又は最大1日など、最大2か月間継続するだろう。

【0135】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風の最大1週間後、6日後、5日後、4日後、3日後、2日後、24時間後、12時間後、6時間後、5時間後、4時間後、3時間後、2時間後、1時間後、30分後、又は最大15分後など、事象の最大2週間後に開始され得るが、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露後に開始される投与は、典型的には、最大1か月間、最大3週間、最大2週間、最大1週間、最大5日間、最大3日間、最大2日間、

又は最大1日など、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露後最大2か月間継続するだろう。

【0136】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が、永続的な急性騒音性難聴を予防する能力は、当業者に公知である適切な試験方法を利用して、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露後の妥当な期間で定量化できる。例えば、それは、好適には、急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露の2週間から2か月後に、例えば急性騒音性難聴を起こすと予測される騒音又は爆風への曝露の約4週間後に定量化される。

【0137】

好適には、永続的な騒音性難聴の定量化は、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体の投与が中止された少なくとも2週間後、例えば2~4週間後、又は少なくとも1か月後、例えば1~2か月後など、少なくとも1週間後に実施される。

【0138】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が聴覚閾値の永続的な変化の発生を低減させる能力は、好適には、500Hzから12kHzの1つ以上の周波数での純音の聴力閾の測定など、生物学の実施例2に与えられるものに類似の方法により定量化される。

【0139】

そのため、一実施態様において、聴覚閾値の永続的な変化の発生の予防又は低減に使用する式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が提供され、聴覚閾値の永続的な変化は、少なくとも15dB、少なくとも20dB、少なくとも30dB、少なくとも40dB、又は完全になど、少なくとも10dB低下する。

【0140】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が永続的な耳鳴りの発生を低減させる能力は、好適には、例えば、耳鳴りの苦痛度(Tinnitus Handicap Inventory)(Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996 Feb;122(2):143-8及びDevelopment of the Tinnitus Handicap Inventory; Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB)及び/又は耳鳴りの機能的指標(Tinnitus Functional Index)(Meikleらの文献(Ear Hear. 2012 Mar-Apr;33(2):153-76. doi: 10.1097/AUD.0b013e31822f67c0))及び/又は最低マスキングレベル(minimum masking level)の評価(例えば、Jastreboffらの文献(Hear Res. 1994 Nov;80(2):216-32))を利用して定量化される。

【0141】

そのため、一実施態様において、永続的な耳鳴りの発生の予防又は低減に使用するための式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が提供され、その場合、永続的な耳鳴りは、耳鳴りの苦痛度で少なくとも10ポイント、及び/又は耳鳴りの機能的指標で少なくとも10ポイント、及び/又は最低マスキングレベルで少なくとも5dB低減される。耳鳴りが急性騒音性難聴の症状として経験されるかどうかを評価する方法は、実験セクションに「モデル2」で記載されている。

【0142】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が、永続的に低下する中枢性聴覚処理の発生を低減させる能力は、好適には、語音聴力検査(Hearing In Noise Test)(Nilssonらの文献(J Acoust Soc Am. 1994 Feb;95(2):1085-99))などの騒音中での発話検査(speech-in-noise test)を利用して定量化される。中枢性聴覚処理欠損の発生を定量化する代替りの方法は、実験セクションに「モデル1」で記載されている。

【0143】

そのため、一実施態様において、永続的に低下する中枢性聴覚処理(聴覚の時間的処理及び/又は音声理解を含む)の発生の予防又は低減に使用するための式(1)の化合物又はそ

10

20

30

40

50

の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体が提供され、その場合、語音聴力検査を利用して測定される永続的に低下する中枢性聴覚処理が少なくとも2dB低減される。

【0144】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体とさらなる治療剤又は複数の治療剤とを含む組み合わせも提供される。

さらなる治療剤又は複数の治療剤と組み合わせるための式(1)の化合物も提供される。

【0145】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、急性騒音性難聴の別な治療、例えばデキサメタゾンなどのステロイド性抗炎症剤などの抗炎症剤と組み合わせる投与され得る。そのため、本発明の一実施態様において、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体は、ステロイド性抗炎症剤などの1種以上の抗炎症剤と組み合わせる投与される。さらなる実施態様において、該ステロイド性抗炎症剤はデキサメタゾンである。

化合物が他の治療剤と組み合わせる使用される場合、化合物は、任意の簡便な経路により、別々に、連続的に、又は同時に投与できる。

【0146】

上記で言及された組み合わせは、簡便には、医薬製剤の形態における使用のために呈されることがあり、そのため、上記で定義された組み合わせを医薬として許容し得る担体又は賦形剤と共に含む医薬製剤は、本発明のさらなる態様を構成する。そのような組み合わせの個々の成分は、別々又は組み合わせた医薬製剤で、連続的又は同時のいずれかで投与できる。組み合わせの個々の成分は、同じ又は異なる経路により、別々に投与することができる。例えば、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体並びに他の治療剤(ステロイド性抗炎症剤など)は、どちらも経口投与され得る。或いは、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体並びに他の治療剤は、中耳内又は蝸牛内経路により投与されることがあり、他の治療剤(ステロイド性抗炎症剤など)は経口投与されることがある。

【0147】

式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る誘導体が、騒音性急性難聴に対して活性のある第2の治療剤と組み合わせる使用される場合、各化合物の投与量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なることがある。適切な投与量は、当業者により容易に認識されるだろう。

【0148】

本発明の医薬組成物は、好適には周囲温度及び大気圧で混合により製造され得るが、通常、経口、非経口、又は直腸投与用に適合し、したがって、錠剤、カプセル剤、経口液体調合物、散剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、再構成用散剤、注射若しくは注入用の液剤若しくは懸濁剤、又は坐剤の形態になり得る。経口投与用組成物が一般的に好ましい。

【0149】

典型的には、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体はヒトに投与される。

療法に使用するために、式(1)の化合物は、通常、医薬組成物として、例えば、式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体並びに医薬として許容し得る担体を含む組成物として投与される。式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び/若しくは誘導体を含むそのような組成物及びその投与の方法の例は、上記に記載されている。

【実施例】

【0150】

(実験)

(生物学の実施例1)

10

20

30

40

50

電位開口型カリウムチャネルサブタイプKv3.3/Kv3.2/3.1を化合物が調節する能力を、以下のアッセイを利用して決定できる。類似の方法を利用して、化合物が、他のチャネルサブタイプを調節する能力を調べることができる。

【0151】

(細胞生物学)

ヒトKv3.3チャネル(hKv3.3)に対する化合物の効果を評価するために、ヒトKv3.3チャネルを発現している安定な細胞系を、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)-K1細胞をpBacMire_KCNC-3ベクターにより形質移入して作成した。細胞は、10%ウシ胎児血清(Gibco)、1×非必須アミノ酸(Invitrogen社製)、及び400 µg/mLのジェネティシン(G418)を補ったDMEM/F12(Gibco)に培養した。空气中5%のCO₂を含む加湿環境中37 °Cで、細胞を増殖及び維持した。

10

【0152】

ヒトKv3.2チャネル(hKv3.2)に対する化合物の効果を評価するために、ヒトKv3.2チャネル(hKv3.2)を発現している安定な細胞系を、CHO-K1細胞をpCIH5-hKv3.2ベクターにより形質移入して作成した。細胞は、10%ウシ胎児血清、1×非必須アミノ酸(Invitrogen社製)、及び500 µg/mlのハイグロマイシン-B(Invitrogen社製)を補ったDMEM/F12培地に培養した。空气中5%のCO₂を含む加湿環境中37 °Cで、細胞を増殖及び維持した。

【0153】

ヒトKv3.1チャネル(hKv3.1)に対する化合物の影響を評価するために、CHO/Gam/E1A-クローン22別名CGE22細胞を、hKv3.1 BacMam試薬を使用して形質導入した。この細胞系は、野生型CHO-K1に比べてリコンビナントタンパク質発現を増大させるために改善されたCHO-K1-系宿主であるように設計された。該細胞系を、アデノウイルス-Gam1タンパク質を発現するBacMamウイルスによるCHO-K1細胞の形質導入及びジェネティシン-G418による選択の後に生成させ、安定な細胞系、CHO/Gam-A3が生じた。CHO/Gam-A3細胞を、pCDNA3-E1A-Hygroにより形質移入し、それに続いてハイグロマイシン-B選択、及びFACSソーティングして、単細胞クローンを得た。次いで、BacMam-Luciferase及びBacMam-GFPウイルスを一過性形質導入試験に使用して、最高のBacMam形質導入及びリコンビナントタンパク質発現に基づいてクローンを選択した。300 µg/mlのハイグロマイシン-B及び300 µg/mlのG418を添加した、hKv3.2 CHO-K1安定細胞系に使用したのと同じ培地に、CGE22細胞を培養した。他の条件は全てhKv3.2 CHO-K1細胞のものと同じであった。実験の前日、1,000万のCGE22細胞をT175培養フラスコに蒔き、hKv3.1 BacMam試薬(pFBM/ヒトKv3.1)を加えた(MOI50)。形質導入された細胞を24時間後に使用した。

20

30

【0154】

(IonWorks Quattro (商標) 実験のための細胞調製)

実験の日に、細胞をインキュベーターから除き、培地を除いた。細胞を、カルシウム及びマグネシウムを含まない5mlのDulbeccoのPBS(DPBS)により洗浄して、3mlのVersene(Invitrogen社製、イタリア)の添加により脱着し、それに続いて37 °Cで5分間短時間のインキュベートをした。フラスコを軽くたたいて細胞を除去し、カルシウム及びマグネシウムを含む10mlのDPBSを加えて、細胞懸濁液を調製した。次いで、細胞懸濁液を15mlの遠心分離管に入れ、1200rpmで2分間遠心分離した。遠心分離の後、上清を除き、細胞のペレットを5mlのピペットを使用してカルシウム及びマグネシウムを含む4mlのDPBSに再懸濁させ、ペレットを粉碎した。次いで、細胞懸濁液体積を補正して、アッセイのためにmlあたりおよそ300万の細胞の細胞濃度を与えた。

40

細胞に加えた溶液は全て、事前に37 °Cに温めた。

【0155】

(電気生理学)

実験は、室温で、PatchPlate(商標) PPCを用いたIonWorks Quattro(商標)平面アレイ電気生理学技術(Molecular Devices Corp.社製)を使用して実施した。刺激プロトコル及びデータ取得は、マイクロコンピュータ(Dell Pentium 4)を使用して実施した。平面電極ホール抵抗(planar electrode hole resistances)(Rp)は、各ウェルの間に10mVの電圧

50

ステップを印加して決定した。これらの測定は、細胞添加前に実施した。細胞添加及びシール形成の後、-80mVから-70mVの電圧ステップを160ms印加することにより、シール試験を実施した。この後、アムホテリシン-B溶液を、電極の細胞内面に加えて、細胞内へのアクセスを得た。細胞を-70mVに維持した。50msの過分極(10mV)プレパルス印加してリーク電流を誘発し、それに続いて試験パルスの前に保持電位での20msの期間をおくことにより、リーク減算を全ての実験において実施した。hKv3.2及びhKv3.1アッセイでは、-70mVの保持電位から、-15mVへの第1の試験パルスを100ms印加し、さらに-70mVでさらに100msの後、40mVへの第2のパルスを50ms印加した。次いで、細胞を-100mVでさらに100ms維持し、次いで、-100mVから40mVへの電圧ランプを200msにわたり印加した。hKv3.3アッセイでは、-70mVの保持電位から、0mVへの第1の試験パルスを500ms印加し、-70mVでさらに100msの後、40mVへの第2のパルスを200ms印加した。これらのより長い試験パルスを、hKv3.3チャネルの不活性化の試験に利用した。試験パルスプロトコルは、被験化合物の非存在下(先読み)及び存在下(後読み)で実施できる。先読みと後読みとは、化合物の添加とそれに続く3分のインキュベーションにより分けることができる。

【0156】

(溶液及び薬物)

細胞内液は下記を含んでいた(mM):グルコン酸カリウム100、KCl 54、MgCl₂ 3.2、HEPES 5、KOHによりpH 7.3に調整。アムホテリシン-B溶液を、50mg/mlのDMSO中のストック溶液として調製し、細胞内液で0.1mg/mlの最終使用濃度に希釈した。外液は、Dulbeccoのリン酸緩衝食塩水(DPBS)であり、下記を含んでいた(mM):CaCl₂ 0.90、KCl 2.67、KH₂PO₄ 1.47、MgCl₂·6H₂O 0.493、NaCl 136.9、Na₃PO₄ 8.06、pHは7.4。

【0157】

式(1)の化合物(又はN-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレアなどの参考化合物)を、10mMのストック濃度でジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた。これらの溶液を、Biomek FX(Beckman Coulter社製)を使用し384化合物プレート中でさらにDMSOで希釈した。各希釈液(1μL)を別な化合物プレートに移し、0.05%プルロン酸を含む外液(66μL)を加えた。本発明の化合物を含む各プレートからの3.5μLを加え、IonWorks Quattro(商標)実験の間、細胞と共にインキュベートした。最終アッセイ希釈は200であり、最終化合物濃度は50μM~50nMの範囲であった。

【0158】

(データ分析)

化合物の非存在下でのシール抵抗(>20MΩ)とピーク電流振幅(>500pA、40mVの電圧ステップ)の両方を使用して記録を分析及びフィルター処理し、不適切な細胞をさらなる分析から除いた。hKv3.2及びhKv3.1アッセイでは、-15mV電圧ステップで測定した薬物添加前と添加後の間の惹起された電流の対比較を利用して、各化合物の正の調節効果を決定した。Kv3チャネルにより媒介される外向き電流を測定し、-15mV電圧パルスの最後の10msにわたる電流の平均強度から、-15mVステップの直前の10ms期間にわたる-70mVでの平均ベースライン電流を引いて決定した。次いで、被験化合物を加えた後のこれらのKv3チャネル電流を、化合物を加える前に記録した電流と比較した。データは、参考化合物(50マイクロMのN-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレア)の最大効果及びビヒクル対照(0.5%DMSO)の効果に対して標準化した。標準化したデータを、ActivityBase又はExcelソフトウェアを使って分析した。参考化合物により生み出される最大増加の50%電流を増やすのに要する化合物の濃度(EC50)は、ActivityBaseにおいて4パラメータロジスティック関数を利用して濃度-反応データのフィッティングにより決定した。hKv3.3アッセイでは、薬物添加前と添加後の間の惹起された電流の対比較を、ピーク電流及び0mV試験パルスの期間(500ms)にわたる電流の減衰(不活性化)を考慮して0mVステップで測定した。

【0159】

N-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N

'-フェニルウレアは、ASINEX社から入手した(登録番号:552311-06-5)。

実施例の化合物の全てを、Kv3.1若しくはKv3.2又はKv3.1及びKv3.2(本明細書において以下「Kv3.1及び/又はKv3.2」と称す)の増強を測定する上記のhKv3.1及びhKv3.2アッセイで試験した。Kv3.1及び/又はKv3.2の正の調節物質は、上記のアッセイにおいて、50マイクロMのN-シクロヘキシル-N-[(7,8-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)メチル]-N'-フェニルウレアで見られる増加の平均で少なくとも20%の全細胞電流の増加を生み出す。このように、生物学的実施例1のリコンビナント細胞アッセイにおいて、全実施例化合物がKv3.1及び/又はKv3.2の正の調節物質として作用する。

【0160】

Wが(Wc)基である以下の式(1)の化合物を、リコンビナント細胞アッセイにおいて、Kv3.3チャンネル調節物質として研究した:

5,5-ジメチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(WO2011/069951の実施例57);

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(WO2011/069951の実施例64);

(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(WO2011/069951の実施例79)。

【0161】

Wが(Wb)基である以下の式(1)の化合物を、リコンビナント細胞アッセイにおいて、Kv3.3チャンネル調節物質として研究した:

(5R)-5-エチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(WO2012/076877の実施例15);

5,5-ジメチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(WO2012/076877の実施例16);

5,5-ジメチル-3-[2-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(WO2012/076877の実施例58);

5,5-ジメチル-3-[6-(7-メチルスピロ[2H-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イル)オキシ-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(WO2012/076877の実施例70)。

【0162】

Wが(Wa)基である下記の式(1)の化合物を、リコンビナント細胞アッセイにおいて、Kv3.3チャンネル調節物質として研究した:

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)(PCTGB2012/051278の実施例5);

5,5-ジメチル-3-[2-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]ピリミジン-5-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)(PCTGB2012/051278の実施例6);

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(PCTGB2012/051278の実施例33);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)(PCTGB2012/051278の実施例52);

5,5-ジメチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー2)(PCTGB2012/051278の実施例53);

5,5-ジメチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(PCTGB2012/051278の実施例58);

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-5-メチル-3-ピリジル]-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(PCTGB2012/051278の実施例64);

(5R)-3-[6-[(3,3-ジメチル-1H-イソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5-エチル

10

20

30

40

50

-イミダゾリジン-2,4-ジオン (PCTGB2012/051278の実施例72);

(5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体1)(PCTGB2012/051278の実施例73);

(5R)-5-エチル-3-[6-[[3-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-イソベンゾフラン-5-イル]オキシ]-3-ピリジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(ジアステレオ異性体2)(PCTGB2012/051278の実施例74);

(5R)-5-エチル-3-(6-スピロ[1H-イソベンゾフラン-3,1'-シクロブタン]-5-イルオキシ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(PCTGB2012/051278の実施例75);

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(エナンチオマー1)(PCTGB2012/051278の実施例50);

3-[6-[(3-tert-ブチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ]-3-ピリジル]-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(PCTGB2012/051278の実施例51)。

【0163】

生物学的実施例1に記載されるhKv3.1、hKv3.2、及びhKv3.3アッセイからのデータの二次分析を利用して、脱分極電圧パルスの開始からの電流の立ち上がり速度に対する化合物の効果を調査できる。化合物の効果の大きさは、-15mVの脱分極電圧パルスの開始後のKv3.1、Kv3.2、又はKv3.3電流の立ち上がりの、以下に示す式を利用する非線形フィットから得られる時定数(τ_{act})から決定できる。

$$Y = (Y_0 - Y_{max}) * \exp(-K * X) + Y_{max}$$

式中、

Y_0 は、脱分極電圧パルスの開始時の電流値であり;

Y_{max} はプラトー電流であり;

Kは速度定数であり、且つ τ_{act} は、活性化時定数であり、Kの逆数である。

【0164】

同様に、-15mV脱分極電圧パルスの終了時のチャネルの閉口時にKv3.1、Kv3.2、又はKv3.3電流が減衰するのにかかる時間に対する化合物の効果も調査できる。この後者の場合、チャネル閉口に対する化合物の効果の大きさは、脱分極電圧パルスの終了直後、電流の減衰(「テール電流」)の非線形フィットの時定数(τ_{deact})から決定できる。

【0165】

Kv3.1、Kv3.2、及びKv3.3チャネルは、ニューロンが高周波数で活動電位を発火することができるように、非常に速やかに活性化及び不活性化しなければならない(Rudy及びMcBainの文献(2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526))。活性化の緩徐化は、活動電位再分極の始まりを遅らせそうである。不活性化の緩徐化は、ニューロンの興奮性を低下させニューロンがさらなる活動電位を発火できるまでの時間を遅らせる過分極電流を生み出した可能性がある。チャネル活性化及び不活性化に対するこれら2つの緩徐化の効果を合わせると、高周波数で発火するニューロンの能力の促進よりはむしろ低下をもたらすようである。そのため、Kv3.1及び/又はKv3.2及び/又はKv3.3チャネルに対するこの緩徐化効果を有する化合物は、ニューロン発火の緩徐化につながる、該チャネルの負の調節物質として効果的に振る舞うだろう。この後者の効果は、WO2011/069951に開示された化合物のいくつかで示されたが、その場合、インビトロで電気生理学的技術を利用する、ラットの脳の皮質における「高速発火」介在ニューロンから作られた記録から τ_{act} の顕著な増加が観察され得る。関連化合物の添加は、300Hzの脱分極パルスのトレインに反応してニューロンが発火する能力を低下させる。

【0166】

したがって、式(1)の化合物は生物学的実施例1のリコンビナント細胞アッセイにおいて正の調節物質として作用すると特定され得るが、 τ_{act} の値を著しく増加させる化合物は、ネイティブ組織のニューロンが高周波数で発火する能力を低下させる。

【0167】

10

20

30

40

50

(生物学的実施例2)

(チンチラの急性騒音性難聴のモデルにおけるKv3チャネルの調節物質の効能の評価)

本明細書において「化合物X」と称される例示的なKv3調節物質、WO2011069951A1中に記載された実施例64((5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン)の聴器毒性保護性(otoprotective)効能(すなわち永続的な急性騒音性難聴の発生を予防又は低減させる能力)を、下記の通り、急性騒音性難聴のチンチラモデルを利用して検討した。

【0168】

(材料及び方法)

対象は、雄の3歳のチンチラ(Laniger)から構成され、群あたり10匹であった。騒音への曝露前に、チンチラを最低5日間試験施設に収容した。食餌及び水を適宜与えた。動物を、12/12明暗周期で21日に維持した。

【0169】

(ビヒクル及び薬物の調製及び投与)

ビヒクル(20%のCaptisol(登録商標)、0.5%w/v HPMC K15M、及び0.5%w/v Tween 80(商標))を、使用前1週間以内にオートクレーブ処理した脱イオン水を使用して調製した。化合物Xのビヒクル中の10mg/mlの懸濁液を、投与前の24時間以内に調製した。化合物Xを腹腔内経路で60mg/kgで投与し、投薬を12時間あけた。騒音曝露前に5回注射し、騒音曝露後に5回注射した。騒音曝露の日には、騒音曝露開始1.5時間前及び騒音曝露プロトコルの完了1時間後に注射した。

【0170】

(騒音曝露)

騒音曝露前に、動物を15分間防音ブースに配置した。騒音曝露は、6時間の間4kHzを中心とする105dB SPLオクターブバンドノイズ(TDT GNS 40Xホワイトノイズ発生器)からなっていた。騒音は、減衰器(TDT PA3)、フィルター(Krohn-Hite 3384)、パワーアンプ(Sony 55ES)を経由して、Altec 209Eドライバーを利用する最大出力4kHzの特注の音響指数ホーンに伝わった。拡声器をケージの真上につり下げた。騒音曝露の間、動物は水を飲むことはできたが、食餌はとれなかった。

【0171】

(聴性脳幹反応)

聴性脳幹反応(ABR)を、騒音曝露前及び騒音曝露の21日後に集めた。全ての動物には、ABR手順の間及び屠殺の前に、50mg/mLケタミン、5mg/mLキシラジン、及び1mg/kgアセプロマジンの0.3ml/kg筋肉内注射により麻酔をかけた。閾値は、ブラックマン包絡線(Blackman envelope)によりゲート制御され、2、4、6、及び8kHzの周波数に中心を持ち30/sで与えられる、1msのライズ/フォール及び0msのプラトーを有するトーンバーストに対する反応において測定した。2つの強度系列を、各動物に対して、10dBの減少分で100から0dBピークSPLで、アベレージあたり512スイープで得た。記録エポックは、刺激開始後15msであった。反応を、30~3000Hz帯域でアナログ濾波した。閾値は、両強度系列において反復可能な、目視で検出可能な聴性脳幹反応を惹起できる最低強度であると定義される。

これらの方法のさらなる詳細は、Campbellらの文献((2011)Hearing Research 282, 138-144))にも見いだすことができる。

【0172】

(データ分析)

各動物の閾値変化を決定するために、騒音曝露後21日での4種の異なる音周波数でのABRの閾値を、騒音曝露の前のベースラインでの閾値と比較した。次いで、処置及び周波数を主要因として、2元ANOVAを利用してデータを分析した。

【0173】

(結果)

このアッセイにおいて、化合物Xは、騒音曝露後21日に観察されるABRの永続的な閾値変化を有意に低減させた($p < 0.01$)。特に、この保護の利益は、化合物Xの投与が停止された

10

20

30

40

50

少し後に観察されており、利益が持続性であることを示している。これらの結果は、永続的な急性騒音性難聴の予防又は低減における、化合物X及び小分子Kv3チャネル調節物質一般の潜在的な効能を支持する。

【0174】

(モデル1-中枢性聴覚処理欠損の評価)

研究により、中枢性聴覚処理の欠損、とりわけ聴覚の時間的処理の欠損が、音声理解の困難の一因であることが示されている。音声認識の困難に関連していることが示された聴覚の時間的処理の尺度はギャップ検出である(Mazelovaらの文献(Exp Gerontol. 2003 Jan-Feb;38(1-2):87-94.))。

【0175】

(方法)

介入が試験動物において聴覚の時間的処理を向上させる能力を、聴覚ギャップ検出手順を利用して調査できる。

聴力閾値は、騒音曝露前に、麻酔下で聴性脳幹反応(ABR)を利用して決定する。ABRは、防音室中で皮下針電極を利用して、純音バースト(持続時間5ms、周波数範囲2-40kHz)を刺激として使用して記録する。

【0176】

ギャップ検出手順は、ギャップがその後の大きな音に対する動物の驚愕反応に与える抑制の程度、プレパルス抑制(PPI)として知られる現象を測定することにより、試験動物がバックグラウンドノイズ中の短いギャップを検出する能力を評価する。試験は防音室で実施する。試験手順の間、試験動物を、動きを検知するプラットフォーム(motion-sensitive platform)上の小型金網ケージに閉じ込める。圧電型加速度計により、動物の反射運動が検出され変換される。驚愕反応は、驚愕刺激の開始で始まる(65dB SPLのバックグラウンドの連続的広帯域ノイズに埋め込まれた持続時間50msの110dB SPL広帯域ノイズバースト)100msウィンドウで評価する。音響刺激は、防音室内部のプラットフォームから12cm上に配置された拡声器により向けられる。

【0177】

驚愕反応のPPIは、驚愕刺激より70ms早い異なる持続時間(5~50ms)のギャップにより誘起される。PPIの程度は、ギャップのない場合の驚愕反応の大きさに対するギャップのある場合の驚愕反応の大きさから計算する。ボンフェローニの事後検定を含む二元配置分散分析を利用して、騒音曝露の前後と薬物介入がある場合とない場合のPPIの程度を比較する。

【0178】

ギャップに誘発されるPPIの欠損は、時間的分解能の低下を示すだろう。そのため、該欠損を低減できる化合物は、中枢性聴覚処理欠損を低減させるのに潜在的に有効になることができ、そのため聴覚の時間的処理及び音声理解の向上に有益であり得る。

【0179】

(モデル2-急性騒音性難聴の症状として耳鳴りが経験されるかどうかの評価)

慢性の自覚的な耳鳴りは、しばしば騒音外傷性難聴の後でヒトの患者に出現する。類似の現象が動物に起こると考えられている。動物が難聴の後に耳鳴りを経験するかどうかを確認する方法が開発されてきた(Turnerの文献(Prog Brain Res. 2007;166:147-562007))。代表的な手順を以下に概説する。

【0180】

(方法)

騒音曝露の後、動物を、Turnerらの文献(Behav Neurosci. 2006 Feb;120(1):188-95)により記載のものに類似の音響驚愕パラダイムのギャッププレパルス抑制を利用して耳鳴りの存在について評価できる。この試験において、ケージの天井に配置された拡声器により発せられる突然の大きな音(115-dB SPL、持続時間20ms)に反応する動物の驚愕の大きさを測定するモーションセンサーの上に動物を配置した。驚愕音に先立つ短い刺激性でない音又は「プレパルス」が驚愕の大きさを低減できることが知られており、プレパルス抑制と

10

20

30

40

50

して知られる現象である。ブレパルスは、驚愕音の100ms前の一定の音における50msの無音ギャップに置き換えることができる。ギャップが動物に知覚されると、驚愕反応は抑制されるだろう。しかし、動物に耳鳴りがあると、耳鳴りの音がギャップを埋めることがあり、動物はギャップが無いかのように驚愕するだろう(低下した、又は存在しないギャップブレパルス抑制)。したがって、耳鳴りを低減させる薬物はギャップブレパルス抑制を回復させるだろう。

【0181】

耳鳴りのピッチは、典型的には難聴と同じ範囲であり、騒音外傷の周波数で最も顕著である。そのため、各動物を、典型的には、60～65dB SPLで10、12.5、16、20、及び25kHzの音におけるギャップを利用してギャップブレパルス抑制があるかどうか試験する。

10

【0182】

対照として、動物を、同じ強度の広帯域音におけるギャップで試験できる。動物が耳鳴りを有するかどうかにかかわらず、耳鳴りが広帯域音中のギャップを埋めることはありそうになく、そのため、これは、騒音外傷が動物のギャップ検出能力に影響を与えたかもしれないことに対する対照を与える。したがって、聴覚のギャップブレパルス抑制における欠損を示す、騒音に曝露された動物は、耳鳴りを患っていると推測される。

【0183】

10、16、20、24、及び32kHzでのクリック及びトーンバーストの聴力閾値を、聴性脳幹反応から推定する。騒音外傷の前後に閾値が得られる。騒音曝露前の聴力閾値と有意に異なっていない(例えば、10-20dB SPL)騒音に曝露された耳の聴力閾値は、動物がギャップブレパルス抑制タスクを実施する能力に干渉しないだろう、ほんの軽度の難聴が起こったことを確認するだろう。

20

耳鳴りを低減させる介入は、耳鳴りの証拠を示す動物のギャップブレパルス抑制を回復させるだろう。

【0184】

本明細書に引用された、特許及び特許出願を含むがそれらに限定されない刊行物の全ては、各個別の刊行物が、完全に述べられているかのように本明細書に引用により組み込まれていると具体的且つ個別に示されるかのように、引用により本明細書に組み込まれる。

【0185】

明細書及び下記の特許請求の範囲全体で、文脈から反対の意味が要求されない限り、「含む(comprise)」という言葉並びに「含む(comprises)」及び「含んでいる(comprising)」などの変形体は、述べられた整数、工程、整数の群、又は工程の群の包含を意味するが、他の整数、工程、整数の群、又は工程の群を排除しないと理解されるだろう。

30

本明細書及び特許請求の範囲がその一部をなしている本出願は、後願に関する優先権の基礎として使用され得る。そのような後願の特許請求の範囲は、本明細書に記載の任意の特徴又は特徴の組み合わせを対象とすることがある。それらは、製品、組成物、プロセス、又は使用クレームの形態をとることがあり、例として、非限定的に、下記の特許請求の範囲を含み得る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2013/051343

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/14 C07D401/04 C07D403/04 C07D405/12 C07D307/87
C07D307/94 C07D311/76 A61K31/506 A61K31/4439 A61K31/4166
A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/069951 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; ALVARO GIUSEPPE [IT]; DECOR ANNE [IT]; FONTANA S) 16 June 2011 (2011-06-16) cited in the application the whole document	1-42
X,P	WO 2012/076877 A1 (AUTIFONY THERAPEUTICS LTD [GB]; ALVARO GIUSEPPE [IT]; DAMBRUOSO PAOLO) 14 June 2012 (2012-06-14) cited in the application the whole document	1-42
X,P	WO 2012/168710 A1 (AUTIFONY THERAPEUTICS LTD [GB]; ALVARO GIUSEPPE [IT]; DECOR ANNE [CA];) 13 December 2012 (2012-12-13) cited in the application the whole document	1-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2013

Date of mailing of the international search report

08/07/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/051343

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011069951 A1	16-06-2011	AU 2010330048 A1 CA 2781685 A1 CN 102753533 A EA 201290310 A1 EP 2509961 A1 JP 2013513564 A KR 20120107490 A US 2012289526 A1 WO 2011069951 A1	31-05-2012 16-06-2011 24-10-2012 30-01-2013 17-10-2012 22-04-2013 02-10-2012 15-11-2012 16-06-2011
WO 2012076877 A1	14-06-2012	AU 2011340258 A1 CA 2817205 A1 WO 2012076877 A1	30-05-2013 14-06-2012 14-06-2012
WO 2012168710 A1	13-12-2012	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	

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

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC29 CC76 DD12 DD25 DD29 EE01
 4C084 AA19 MA02 NA05 ZB112 ZC752
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC42 DA10 MA02 MA04 NA05 NA14
 ZA34 ZB11 ZC75