

(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2017-193590

(P2017-193590A)

(43) 公開日 平成29年10月26日(2017.10.26)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 27/16 (2006.01) | A 6 1 P 27/16 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 P 1/08 (2006.01) | A 6 1 P 1/08 | |
| A 6 1 P 25/02 (2006.01) | A 6 1 P 25/02 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | |

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 39 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|----------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2017-151442 (P2017-151442) | (71) 出願人 | 507393285 |
| (22) 出願日 | 平成29年8月4日 (2017.8.4) | | バイオエレクトロニクス テクノロジー コーポレーション |
| (62) 分割の表示 | 特願2015-160272 (P2015-160272) の分割 | | アメリカ合衆国 カリフォルニア 94043, マウンテンビュー, ノースバーナード アベニュー 350 |
| 原出願日 | 平成21年3月4日 (2009.3.4) | (74) 代理人 | 100078282 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/068, 330 | | 弁理士 山本 秀策 |
| (32) 優先日 | 平成20年3月5日 (2008.3.5) | (74) 代理人 | 100113413 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 森下 夏樹 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/191, 198 | (72) 発明者 | ガイ エム. ミラー |
| (32) 優先日 | 平成20年9月5日 (2008.9.5) | | アメリカ合衆国 カリフォルニア 94043, マウンテンビュー, ノースバーナード アベニュー 350 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レドックス活性治療薬を用いる聴覚機能障害および平衡機能障害の処置

(57) 【要約】

【課題】レドックス活性治療薬を用いる聴覚機能障害および平衡機能障害の処置の提供。
【解決手段】治療有効量のレドックス活性治療薬の投与による、ニューロン損傷、消失または変性を伴う聴覚機能障害または平衡機能障害の哺乳動物の予防的または治療的処置のための組成物および方法が提供される。中毒性難聴を治療するために、治療有効量のレドックス活性治療薬と組み合わせた、耳毒性副作用を有する医薬品の投与を必要とする治療のための改善された組成物および方法も提供される。一実施形態において、本発明は、聴覚機能障害または平衡機能障害を有するかまたは有しやすい患者を、聴覚機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

レドックス活性治療薬を用いる聴覚機能障害および平衡機能障害の処置など。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、2008年3月5日に出願された米国仮特許出願第61/068,330号、および2008年9月5日に出願された米国仮特許出願第61/191,198号の優先権の利益を主張する。これらの米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

10

【0002】

技術分野

本発明は、レドックス活性治療薬の投与による、聴覚機能障害の予防的および治療的処置、特に、患者における内有毛細胞損傷もしくは消失、ニューロン損傷、ニューロンの消失もしくは変性を伴う、騒音誘発性、年齢誘発性および耳毒素誘発性の聴覚機能障害の治療のため、または耳毒性薬剤による毒性副作用の予防のための、組成物および方法に関する。本発明は、平衡機能障害の予防的および治療的処置のための組成物および方法にも関する。

【背景技術】

20

【0003】

背景

聴覚機能障害は、何百万もの人々に影響を及ぼしている重篤なハンディキャップである。聴覚機能障害は、末梢聴覚系の有毛細胞および/または該有毛細胞から脳へ聴覚信号を伝達するらせん神経節内の一次求心性ニューロンを損傷する、感染症、機械的傷害、大きな音、老化および化学物質によって誘発される中毒性難聴を含む多種多様な原因によって生じ得る。

【0004】

末梢聴覚系は、聴覚受容体であるコルチ器官内の有毛細胞と、一次聴覚ニューロンである蝸牛内のらせん神経節ニューロンとからなる。らせん神経節ニューロン(「SGN」)は、末梢聴覚受容体であるコルチ器官内の有毛細胞から、蝸牛神経を經由して脳へ信号を送達する、一次求心性聴覚ニューロンである。第8神経は、らせん神経節内の一次聴覚ニューロンを脳幹に接続している。第8神経は、前庭神経節ニューロン(「VGN」)も脳に接続しており、該ニューロンは、平衡を司る一次求心性感覚ニューロンであって、内耳の卵形囊、球形囊および膨大部からの信号を脳へ送達する。

30

【0005】

騒音誘発性聴覚消失(NIHL)は、急性的または慢性的いずれかの状況下で生じ得る。騒音誘発性聴覚消失は、雑多な問題を引き起こし得る。そのような聴覚消失を体験している個体は、とりわけ高音域の特定の音が聴取できないことに加えて、耳鳴り、つまり耳の共鳴も体験し得る。さらに、騒音は内耳を機械的に刺激して、耳内における水分蓄積および音伝送の減衰を特徴とする炎症応答を引き起こし得る。その上、過剰な騒音は、ニューロン型の聴覚消失を引き起こすこともある。ニューロン性聴覚消失の初期段階において、患者は、特定の語を区別する能力、または高いもしくは低い音域の声を有する特定の人が言うことを理解する能力の低下を体験する。特定の抗酸化物質、特にイデベノンおよびビタミンE療法は、騒音誘発性聴覚消失を和らげるための潜在的なアプローチを提供することが報告されている(Fetoni, A.R., Neuroreport(2008年)、19巻、3号、277~281頁)。同様に、トロロックスは騒音誘発性聴覚消失を和らげることが報告されている(Yamashita D., Neuroscience(2005年)、134巻:633~643頁)。

40

【0006】

50

別の種類の聴覚消失は、薬物によって誘発されるまたは化学的に誘発される聴覚消失 (CIHL) である。前庭系および聴覚系はともに、聴覚もしくは平衡または両方にとって有害な耳毒性薬物に対して感受性である。耳毒性薬物は、治療薬物、抗新生物剤、食品または薬剤中の汚染物質、ならびに環境および産業汚染物質を含む。耳毒性薬物は、広く使用される化学療法剤シスプラチンおよびその類似体 (Fleischmanら、*Toxicol Appl. Pharmacol.* (1975年) 33巻: 320~332頁; Stadnickiら、*Cancer Chemother. Rep.* (1975年) 59巻: 467~480頁; Nakaiら、*Acta Otorolaryngol.* (1982年) 93巻: 227~232頁; Berggrenら、*Acta Otorolaryngol.* (1990年) 109巻: 57~65頁; Dublin、*Fundamentals of sensorineural auditory pathology*. Springfield, Ill: C.C. Thomas (1976年); HoodおよびBerlin、*Contemporary applications of neurobiology in human hearing assessment* (Raven Press, N.Y., 1986年)、一般に使用されるアミノグリコシド系抗生物質、例えば、グラム陰性菌によって引き起こされた感染症の治療用のゲンタマイシン (Seraら、*Scanning Microsc.* (1987年) 1巻、1191: 1197頁; HinojosaおよびLerner、*J. Infect. Dis.* (1987年) 156巻: 449~455頁; Bareggiら、*Pharmacol. Res.* (1990年) 2巻: 635~644頁)、キニーネおよびその類似体、サリチレートおよびその類似体、ならびにループ利尿薬を含む。

10

20

【0007】

アミノグリコシド系抗生物質は、重篤な細菌感染症の治療に不可欠である。しかしながら、幾人かの患者において、抗生物質は、特に聴覚系に対する重度の毒性作用を有する。これらの薬物の聴細胞およびらせん神経節ニューロンに対する毒性効果は、多くの場合、それらの治療有用性の制限要因である。例えば、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、トブラマイシン等の抗菌性アミノグリコシドは、そのような抗菌剤の有用性を下げる重篤な毒性、特に中毒性難聴および腎臓毒性を有することが公知である (Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第6版、A. Goodman Gilmanら編、Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1169~71頁 (1980年) または最新版を参照)。アミノグリコシド系抗生物質は、概して、例えばグラム陽性、グラム陰性および抗酸性細菌に対して有効な広域スペクトル抗菌薬として利用される。感受性微生物には、*Escherichia spp.*、*Hemophilus spp.*、*Listeria spp.*、*Pseudomonas spp.*、*Nocardia spp.*、*Yersinia spp.*、*Klebsiella spp.*、*Enterobacter spp.*、*Salmonella spp.*、*Staphylococcus spp.*、*Streptococcus spp.*、*Mycobacteria spp.*、*Shigella spp.* および *Serratia spp.* が含まれる。

30

40

【0008】

族を表す一般名によって暗示されているように、アミノグリコシド系抗生物質はすべて、グリコシド結合中にアミノ糖を含有する。中毒性難聴は、抗生物質投与の用量制限副作用である。例えば、毎日2グラムのストレプトマイシンを60~120日間与えられた患者の75%近くは、何らかの前庭機能障害を見せ、これに対し、1日当たり1グラムでは、発生率は25%に減少した (特許文献1)。聴覚機能障害が観察され、1日当たり1グラムを1週間超にわたって受けた患者の4~15%は計測可能な聴覚消失を発病し、ゆっくり悪化し、治療を続ければ完全な永久難聴につながり得る。中毒性難聴は、精巢、卵巣、膀胱、および頭頸部癌を含む多様なヒト癌に対して有効であることが証明されているプラチナ配位錯体、シスプラチンの重篤な用量制限副作用でもある。シスプラチンは、聴覚

50

系および前庭系を損傷する (Toxicol. Appl. Pharmacol. (1975年) 33巻: 320~332頁; Stadnickiら、Cancer Chemother. Rep. (1975年) 59巻: 467~480頁; Nakaiら、Acta Otorol. (1982年) 93巻: 227~232頁; Carezzaら、Gynecol. Oncol. (1986年) 25巻: 244~249頁; Seraら、Scanning Microsc. (1987年) 1巻、1191: 1197頁; Bareggiら、Pharmacol. Res. (1990年) 2巻: 635~644頁)。アスピリン等のサリチレートは、それらの抗炎症、鎮痛、解熱および抗血栓作用により、最も一般に使用される治療薬物である。残念なことに、これらは耳毒性副作用を有する。サリチレートは、多くの場合、耳鳴り(「耳内での共鳴」)および一時的な聴覚消失につながる(MyersおよびBernstein、Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. (1965年) 82巻: 483~493頁。しかしながら、該薬物を長期にわたって高用量で使用すると、臨床的に報告されている通り、聴覚機能障害は持続性かつ不可逆性のものとなる場合がある(Jarvis, J., Laryngo. (1966年) 80巻: 318~320頁。中毒性難聴(oxitoxicity)は、グルタメートおよびアスパルテート等の興奮性神経毒によって引き起こされる場合もある。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

20

【特許文献1】米国特許第5,059,591号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、聴神経に関わる聴覚機能障害、特に、シスプラチンおよびその類似体を含む耳毒性治療薬物、ゲンタマイシンおよび類似体を含むアミノグリコシド系抗生物質、サリチレートおよびその類似体、ならびにループ利尿薬の望ましくない副作用として生じる聴覚機能障害の発生率および/または重症度を予防、軽減または治療するための手段が必要である。加えて、これらの中毒性難聴を誘発する医薬品薬物のより高く、故により有効な投薬を可能にしながら、これらの薬物によって引き起こされる耳毒性作用を同時に予防または軽減する方法が必要である。必要とされるのは、神経損傷、消失または変性に関連する、特に耳毒素誘発性聴覚機能障害の予防的または治療的処置のための、安全、有効かつ長期的な手段を提供する方法である。加えて、ヒトを含む動物の聴覚に対する耳毒性剤の効果および機序を試験するため、ならびにこれらの機能障害を予防、軽減または治療する治療薬の有効性を試験するための、迅速で信頼でき、かつ簡易なシステムが必要である。本発明は、これらの目標その他を達成するための方法およびシステムも提供する。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、特定のレドックス活性治療薬の投与が聴覚機能障害および平衡機能障害を予防または軽減し得るといふ、本明細書に開示されている発見に基づく。該機能障害は、内耳有毛細胞の損傷もしくは消失、またはニューロン損傷を原因とし、ここで、該損傷または消失は、感染症、機械的傷害、老化、騒音、音響外傷または化学物質によって誘発される中毒性難聴によって引き起こされる。本発明の化合物を投与して、有毛細胞およびらせん神経節ニューロンの保護、生存または再生を促進し、それにより、聴覚消失を後退させ、強化、軽減または予防することができる。末梢聴覚系への損傷は、平衡欠損の大部分の原因であり(Dublin、Fundamentals of Sensorineural Auditory Pathology (第3章)、Springfield, Illinois: Charles C. Thomas、18~103頁(1976年); Lim, D. J., Am. J. Otolaryngol. 7巻(2号): 73~99頁(1986年)、前庭神経節ニューロンの破壊は平衡機能障害の主な原因で

40

50

ある。本発明は、内耳の末梢前庭系のニューロンおよび/または有毛細胞を損傷する、感染症、機械的傷害、大きな音、老化および化学物質によって誘発される中毒性難聴によって引き起こされる平衡機能障害の治療にも対処する。

【0012】

一実施形態において、本発明は、聴覚機能障害または平衡機能障害を有するかまたは有しやすい患者を、聴覚機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

【0013】

別の実施形態において、本発明は、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて、聴覚消失を後退させる、または聴覚機能を回復もしくは強化する方法に関する。

10

【0014】

いくつかの実施形態において、レドックス活性治療薬は、本明細書において記載されている通りの式Iまたは式IIまたは式IIIまたは式IVまたは式Vまたは式VIの化合物を含む。他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、式Iまたは式IIまたは式IIIまたは式IVの化合物を含む。他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、アルファトコフェロールキノン、ベータトコフェロールキノン、ガンマトコフェロールキノン、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、ならびにそれらの混合物から選択される化合物を含む。

【0015】

他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、本明細書において記載されている通りの式Vの化合物を含む。他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、2-(3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミド、2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドおよび2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンから選択される化合物を含む。

20

30

【0016】

他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、式VIの化合物を含む。他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5,6-ジメチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5,6-ジメチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン、2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3,5-ジメチル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンおよび2-(4-クロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3,5-ジメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオンから選択される化合物を含む。

40

【0017】

他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、本質的に、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノールまたはそれらの混合物からなる。いくつかの他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、本質的に純粋なアルファトコトリエノール、本質的に純粋なベータトコトリエノール、本質的に純粋なガンマトコトリエノール、本質的に純粋なアルファトコトリエノールキノン、本質的に純粋なベータトコトリエノールキノン、本質的に純粋なガンマトコトリエノールキノンから選択される。いくつかの実施形態において、レドックス活性治療薬は、パーム油または穀物(カラスム

50

ギ、オオムギおよびライムギ、コメヌカ等)から抽出されたトコフェロールとトコトリエノールとの天然混合物である。いくつかの実施形態において、レドックス活性治療薬は、粗製のバージンパーム油ノヤシ果実 (*Elaeis guineensis*) から抽出され濃縮されたトコトリエノールとトコフェロールとの自然発生混合物を含有する一連の生成物、Tocomin (登録商標) または Tocomin (登録商標) SupraBio (商標) として Carotech によって販売されている、トコフェロールとトコトリエノールとの混合物である。

【0018】

他の実施形態において、レドックス活性治療薬は、本質的に、イデベノン、CoQ10、ビタミンE、トロロックス(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-炭酸)、およびそれらの混合物からなり、機能障害は、耳毒素誘発性または誘導性機能障害である。

10

【0019】

一実施形態において、本発明は、騒音誘発性聴覚機能障害、耳鳴りまたは音響外傷になっているまたはなりやすい患者を、聴覚機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関し、ここで、前記レドックス活性治療薬は、イデベノンでもビタミンEでもトロロックス(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-炭酸)でもない。

【0020】

別の実施形態において、本発明は、年齢誘発性聴覚機能障害になっているまたはなりやすい患者を、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

20

【0021】

別の実施形態において、本発明は、耳毒素誘発性または誘導性聴覚機能障害を有する患者を、聴覚機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

【0022】

別の実施形態において、本発明は、耳毒素誘発性または誘導性平衡機能障害を有する患者を、聴覚機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

30

【0023】

別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚機能障害副作用を有する医薬品による治療を受けている患者における中毒性難聴を、医薬品によって引き起こされる中毒性難聴を予防または治療するために、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて予防または治療する方法に関する。別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚機能障害副作用を有する医薬品による抗生物質、抗菌薬または抗真菌薬治療を受けている患者を、前記抗生物質または抗菌薬によって引き起こされる中毒性難聴を治療するために、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚機能障害副作用を有するアミノグリコシド系抗生物質による治療を受けている患者を、前記アミノグリコシドによって引き起こされる中毒性難聴を治療するために、イデベノン、CoQ10、ビタミンEまたはトロロックス等の治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。

40

【0024】

別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚機能障害副作用を有するゲンタマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質による治療を受けている患者を、前記アミノグリコシドによって引き起こされる中毒性難聴を治療するために、キノン部分を含む構造を有する化合物等の治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。そのようなアミノグリコシド系抗生物質の例は、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、トブラマイシン等を含むがこれらに限定されない。

50

【0025】

別の実施形態において、聴覚機能障害治療が必要な患者は、ネオマイシン、アミカシン、トブラマイシン、パイオマイシン、ゲンタマイシン、シソマイシン、ネチルマイシン (netimicin)、トレプトマイシン、ジベカシン (dibexacin)、ホルチマイシン (fortimicin) およびジヒドロストレプトマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質による治療を受けている。

【0026】

別の実施形態において、本発明は、神経毒誘発性聴覚機能障害になっている患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。神経毒の例は、グルタメートおよびアスパルテートである。

10

【0027】

別の実施形態において、本発明は、キニーネまたはその合成代替物の投与に起因する聴覚機能障害を有する患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。

【0028】

別の実施形態において、本発明は、利尿薬、例えば、フロセミド、エタクリン酸および水銀剤の投与に起因する聴覚機能障害を有する患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。

【0029】

別の実施形態において、本発明は、白金含有抗新生物剤等の抗新生物薬の投与に起因する聴覚機能障害を有する患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。抗新生物薬物の例は、シスプラチンまたはシスプラチン様化合物である。

20

【0030】

別の実施形態において、本発明は、サリチレート、すなわちアスピリン、またはサリチレート様化合物の投与に起因する聴覚機能障害を有する患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。

【0031】

別の実施形態において、本発明は、音色の強度における小さな変化を感知することができない患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。

【0032】

別の実施形態において、本発明は、聴覚の閾値を超える一定の音を知覚し続けることができない患者を、治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療する方法に関する。

30

【0033】

別の実施形態において、本発明は、耳鳴りまたは耳の共鳴を有する患者を、耳鳴りまたは耳の共鳴の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

【0034】

別の実施形態において、本発明は、らせん神経節ニューロンへの損傷を治療する方法に関する。

【0035】

別の実施形態において、本発明は、耳毒素誘発性または誘導性平衡機能障害を有する患者を、平衡機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

40

【0036】

別の実施形態において、本発明は、アミノグリコシド系抗生物質誘発性または誘導性平衡機能障害を有する患者を、平衡機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

【0037】

別の実施形態において、本発明は、ゲンタマイシン誘発性または誘導性平衡機能障害を

50

有する患者を、平衡機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

【0038】

別の実施形態において、本発明は、抗新生物薬誘発性または誘導性平衡機能障害を有する患者を、平衡機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。いくつかの実施形態において、抗新生物薬物は、シスプラチンまたはシスプラチン様化合物である。

【0039】

別の実施形態において、本発明は、ループ利尿薬誘発性または誘導性平衡機能障害を有する患者を、平衡機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。

10

【0040】

別の実施形態において、本発明は、神経毒誘発性または誘導性平衡機能障害を有する患者を、平衡機能障害の発生率または重症度を予防、軽減または治療するために、予防または治療有効量のレドックス活性治療薬を用いて治療するための方法に関する。いくつかの実施形態において、神経毒はアスパルテートまたはグルタメートである。

【0041】

別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚または平衡機能障害副作用を有することが公知である薬剤を、本明細書において記載されている通りのレドックス活性治療薬と組み合わせて含む、そのような治療が必要な患者への投与のための組成物に関する。いくつかの実施形態において、組成物は、耳毒性薬剤と、式I、式II、式III、式IV、式Vまたは式VIのレドックス活性治療薬とを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、耳毒性薬剤と、アルファトコトリエノール、ベータトコトリエノール、ガンマトコトリエノールまたはそれらの混合物から選択されるレドックス活性治療薬とを含む。他の実施形態において、組成物は、耳毒性薬剤と、パーム油抽出物等、トコフェロールおよびトコトリエノールを含む自然発生の植物抽出物とを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、耳毒性薬剤と、イデベノン、CoQ-10およびそれらの誘導体等のレドックス活性治療薬とを含む。他の例には、耳毒性薬剤と、ビタミンEまたはノおよびトロロックスとを含む組成物が含まれる。他の例には、耳毒性薬剤と、本明細書において定義されている通りのキノン部分を持つ化学構造を有するレドックス活性化合物とを含む組成物が含まれる。

20

30

【0042】

他の実施形態において、本発明は、シスプラチンまたはシスプラチン様化合物等の抗新生物薬物と、本明細書において記載されている通りのレドックス活性治療薬との組合せを含む組成物に関する。

【0043】

他の実施形態において、本発明は、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシンまたはトブラマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質と、本明細書において記載されている通りのレドックス活性治療薬との組合せを含む組成物に関する。

40

【0044】

他の実施形態において、本発明は、アスパルテートまたはグルタメート等の神経毒の薬物と、本明細書において記載されている通りのレドックス活性治療薬との組合せを含む組成物に関する。

【0045】

別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚または平衡機能障害副作用を有することが公知である薬剤を、2種以上のレドックス活性治療薬と組み合わせて含む組成物に関し、前記組成物は、そのような治療が必要な患者への投与のためのものである。

【0046】

別の実施形態において、本発明は、耳毒性聴覚または平衡機能障害副作用を有すること

50

が公知である薬剤を、レドックス活性治療薬およびさらなる抗酸化物質またはスピントラップ剤と組み合わせて含む組成物に関する。抗酸化物質の例は、アロプリノール、グルタチオン、メチオニン、カルニチン、N - アセチルシステインおよびエブセレンを含むがこれらに限定されない。

【 0 0 4 7 】

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

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

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

10

(項目 2)

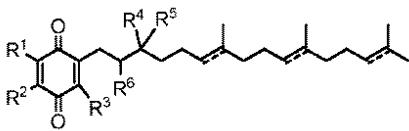
前記レドックス活性治療薬が、式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V および式 VI から選択される化合物を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

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

20

【化 8】



式 I

[式中、

破線で示されている結合は、独立に、単結合または二重結合であってよく、
R¹、R² および R³ は、H、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - ハロアルキル、CN、F、Cl、Br および I から独立に選択され、かつ

30

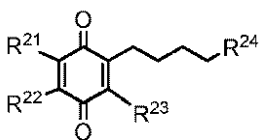
R⁴ は、ヒドロキシおよび (C₁ ~ C₄) - アルキルから独立に選択され、R⁵ は、(C₁ ~ C₄) - アルキルから独立に選択され、かつ R⁶ は水素であるか、または

R⁴ はアルキルであり、かつ R⁵ および R⁶ は水素であるか、または

R⁴ はアルキルであり、かつ R⁵ および R⁶ は一緒になって二重結合を形成する]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物 ;

【化 9】



式 II

[式中、

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

40

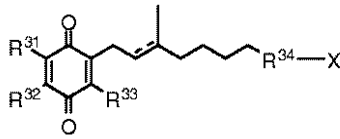
R²⁴ は、(C₁ ~ C₂₀) - アルキル、(C₁ ~ C₂₀) - アルケニル、(C₁ ~ C₂₀) - アルキニル、ならびに少なくとも 1 個の二重結合および少なくとも 1 個の三重結

50

合を含有する ($C_1 \sim C_{20}$) から独立に選択される]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化10】



式III

[式中、

破線で示されている結合は、単結合または二重結合であってよく、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、H、($C_1 \sim C_5$) - アルキル、($C_1 \sim C_5$) - ハロアルキル、($C_2 \sim C_5$) - アルケニル、($C_2 \sim C_5$) - ハロアルケニル、($C_2 \sim C_5$) - アルキニル、- ($C_1 \sim C_5$) - ハロアルキニル、 OR^{35} 、 SR^{35} 、CN、F、Cl、Br、I、 N_3 および $NR^{35}R^{36}$ からなる群から独立に選択され、ここで、 R^{35} および R^{36} は、H、($C_1 \sim C_5$) - アルキル、($C_3 \sim C_5$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_5$) - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- ($C=O$) - ($C_1 \sim C_8$) - アルキル および - ($C=O$) - ($C_0 \sim C_8$) - アルキル - ($C_6 \sim C_{10}$) - アリール - ($C_0 \sim C_8$) - アルキル からなる群から独立に選択されるが、あるいはこれらの基から選択される R^{35} および R^{36} は、組み合わせさせて環を形成し、

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

X は、H、F、Cl、Br、I、CN、- N_3 、- $NR^{37}R^{38}$ および - OR^{39} からなる群から選択され、ここで、 R^{37} および R^{38} は、H、($C_1 \sim C_8$) - アルキル または ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル、- ($C=O$) - ($C_1 \sim C_8$) - アルキル から独立に選択されるか、あるいは R^{37} および R^{38} のいずれか一方は、- ($C=O$) - ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル； - ($C=O$) - NH_2 ； - ($C=O$) - $NH(C_1 \sim C_8)$ - アルキル； - ($C=O$) - $NH(C_1 \sim C_8)$ - ハロアルキル； - ($C=O$) - $NR^{301}R^{302}$ (ここで、 R^{301} および R^{302} は、それらが結合した窒素原子と一緒に

組み合わせさせて、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH -、- $N(C_1 \sim C_4)$ - アルキル) -、- O - または - S - から選択される別の基が、 R^{301} および R^{302} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)； - ($C=O$) - O - ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、- ($C=O$) - O - ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル、- $S(O)_2$ - ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、- $S(O)_2$ - アリール および - $S(O)_2$ - アラルキル からなる群から独立に選択され、かつ R^{37} または R^{38} の他方は、H、($C_1 \sim C_8$) - アルキル または ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル であるか、あるいはこれらの基から選択される R^{37} および R^{38} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH -、- $N(C_1 \sim C_4)$ - アルキル) -、- O - または - S - から選択される別の基が、 R^{37} および R^{38} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく； R^{39} は、H、

- ($C_1 \sim C_8$) - アルキル または ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル、- ($C=O$) - ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、- ($C=O$) - ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル、- ($C=O$) - NH_2 、- ($C=O$) - $NH(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、- ($C=O$) - $NH(C_1 \sim C_8)$ - ハロアルキル、- ($C=O$) - $NR^{301}R^{302}$ (ここで、 R^{301} および R^{302} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - NH -、- $N(C_1 \sim C_4)$ - アルキル) -、- O - または - S - から選択される別の基が、 R^{301} および R^{302} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、- ($C=O$) - O - ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、- ($C=O$) - O - ($C_1 \sim C_8$) - ハロアルキル、- $S(O)_2$ - ($C_1 \sim C_8$) - ア

10

20

30

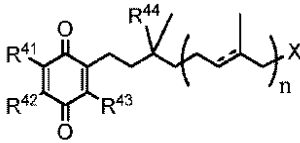
40

50

ルキル、 $-S(O)_2$ -アリールおよび $-S(O)_2$ -アラルキルから独立に選択され、
但し、 R^{31} および R^{32} の両方が $-OCH_3$ であり、かつ R^{33} が $-CH_3$ である場合、
Xは $-H$ でも $-OH$ でもない]

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、塩、水和物もしくは溶媒和物；

【化11】



式IV

10

[式中、

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

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

R^{41} 、 R^{42} および R^{43} は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルキニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルキニル、 $-OR^{45}$ 、 $-SR^{45}$ 、CN、F、Cl、Br、I、 N_3 および $-NR^{45}R^{46}$ からなる群から独立に選択され、ここで、 R^{45} および R^{46} は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルおよび $-(C=O)-$ $(C_0 \sim C_8)$ -アルキル $-(C_6 \sim C_{10})$ アリール $-(C_0 \sim C_4)$ アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこれらの基から選択される R^{45} および R^{46} は、組み合わせさせて環を形成し、

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

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

R^{47} および R^{48} は、H、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルから独立に選択されるか、あるいは R^{47} および R^{48} のいずれか一方は、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-(C=O)-NH$ $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-NR^{401}R^{402}$ (ここで、 R^{401} および R^{402} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3~8員環を形成し、かつ $-NH-$ 、 $-N$ $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 R^{401} および R^{402} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、 $-(C=O)-O-$ $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-(C=O)-O$ $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2-$ $(C_0 \sim C_8)$ -アルキル、 $-S(O)_2-$ アリールおよび $-S(O)_2-$ アラルキルからなる群から独立に選択され、かつ R^{47} または R^{48} の他方は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択される R^{47} および R^{48} は、組み合わせさせて環を形成するか、あるいは R^{47} および R^{48} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3~8員環を形成し、かつ $-NH-$ 、 $-N$ $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 R^{47} および R^{48} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく； R^{49} は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $-(C=O)-NH_2$ 、 $-(C=O)-$ $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)-$

20

30

40

50

NH(C₁~C₈) - ハロアルキル、- (C=O) - NR^{4 0 1}R^{4 0 2} (ここで、R^{4 0 1} および R^{4 0 2} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせ、3~8員環を形成し、かつ -NH-、-N(C₁~C₄) - アルキル)、- O - または - S - から選択される別の基が、R^{4 0 1} および R^{4 0 2} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、- (C=O) - (C₁~C₈) - アルキル、- (C=O) - O(C₁~C₈) - ハロアルキル、- S(O)₂(C₁~C₈) - アルキル、- S(O)₂ - アリールおよび - S(O)₂ - アラルキルから独立に選択され、但し、n = 3 の場合、R^{4 4} が - H または - OH であれば X は - H ではなく、R^{4 1} および R^{4 2} が - OCH₃ であり、かつ R^{4 3} が - CH₃ である場合、R^{4 4} は H でも - OH でもないか、または X は H でも - OH でも - (CH₂)₂C(CH₃)₂OH でもないかのいずれかである]

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

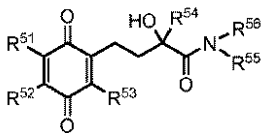
(項目 4)

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

(項目 5)

前記レドックス活性治療薬が、式 V の化合物：

【化 1 2】



式 V

[式中、

R^{5 1}、R^{5 2} および R^{5 3} は、水素および (C₁~C₆) - アルキルから独立に選択され、

R^{5 4} は (C₁~C₆) - アルキルであり、

R^{5 5} および R^{5 6} は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、(C₁~C₄₀) - アルキル、(C₁~C₄₀) - アルケニル、(C₁~C₄₀) - アルキニルおよびアリールから独立に選択され、但し、R^{5 5} および R^{5 6} の一方のみがヒドロキシであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール基は、

- OR^{5 0 1}、- S(O)₀₋₂R^{5 0 1}、- CN、- F、- Cl、- Br、- I、- NR^{5 0 1}R^{5 0 2}、オキソ、(C₃~C₆) - シクロアルキル、アリール、アリール - (C₁~C₆) - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、- C(=O) - R^{5 0 3}、- C(=O) - (C₀~C₆) - アルキル - アリール、- C(=O) - O - R^{5 0 3}、- C(=O) - O - (C₀~C₆) - アルキル - アリール、- C(=O) - N - R^{5 0 3}、R^{5 0 4}、- C(=O) - N - (C₀~C₆) - アルキル - アリール、- N - C(=O) - R^{5 0 3}、- N - C(=O) - (C₀~C₆) - アルキル - アリールで場合によって置換されていてよく、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル環置換基は、(C₁~C₆) - アルキル、(C₁~C₆) - ハロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、(C₁~C₆) - アルコキシ、- C(=O) - (C₁~C₆) - アルキルおよび - C(=O) - O - (C₁~C₆) - アルキルでさらに置換されていてよく、ここで、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の炭素のうち 1 個は、O、N または S から選択されるヘテロ原子によって置き換えられていてよく、あるいは

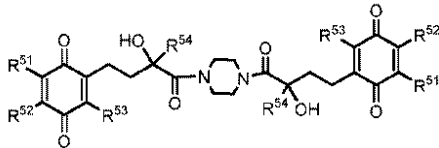
R^{5 5} および R^{5 6} は、それらが結合した原子と一緒に、1、2 または 3 個の N

、OまたはS原子から独立に選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって組み込み、オキソ、 $-OR^{501}$ 、 $-SR^{501}$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NR^{501}R^{502}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)-OH$ または $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_6)$ -アルキルで場合によって置換されている、飽和または不飽和の3~8員環を形成するか、あるいは

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

10

【化13】



式Va

を形成する1位の置換と同一の基であり、

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

20

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

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

(項目6)

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

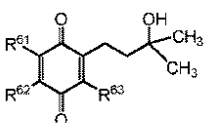
30

(項目7)

前記レドックス活性治療薬が、式VIの化合物：

40

【化14】



式VI

[式中、

R^{61} は、アリール- $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-またはヘテロシクリル- $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-であり、ここで、前記アリールまたはヘテロシクリルは、 $(C_1 \sim C_6)$

50

) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、CN、ニトロ、-C(=O)OR^{6 4}、-NR^{6 5}R^{6 6}、-C(=O)NR^{6 5}R^{6 6}、-SH、(C₁ ~ C₆) - チオアルキルおよび -C(=O)R^{6 4} から選択される 1 個または複数の置換基で場合によって置換されており、前記(C₀ ~ C₆) - アルキル基は、OH、-O-(C₁ ~ C₄) - アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₄) - アルキル、-N((C₁ ~ C₄) - アルキル)₂、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

R^{6 2} および R^{6 3} は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルキルおよび (C₁ ~ C₆) - アルコキシから独立に選択されるか、あるいは

R^{6 3} は、アリール - (C₀ ~ C₆) - アルキル - またはヘテロシクリル - (C₀ ~ C₆) - アルキル - であり、ここで、前記アリールまたはヘテロシクリルは、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、CN、ニトロ、-C(=O)OR^{6 4}、-NR^{6 5}R^{6 6}、-C(=O)NR^{6 5}R^{6 6}、-SH、(C₁ ~ C₆) - チオアルキル - および -C(=O)R^{6 4} から選択される 1 個または複数の置換基で場合によって置換されており、前記(C₀ ~ C₆) - アルキル基は、OH、-O(C₁ ~ C₄) - アルキル、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₄) - アルキル、-N((C₁ ~ C₄) - アルキル)₂、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

R^{6 1} および R^{6 2} は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルキルおよび (C₁ ~ C₆) - アルコキシから独立に選択され、

R^{6 4} は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、アリールまたはアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、

R^{6 5} および R^{6 6} は、互いに独立に、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、アリール、アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロシクリル基は、オキソ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシまたは -C(=O)OR^{6 4} でさらに置換されていてよい]

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

(項目 8)

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

(項目 9)

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

(項目 10)

前記機能障害が老化の結果である、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

10

20

30

40

50

- 前記機能障害がニューロン損傷の結果である、項目 1 に記載の方法。
- (項目 1 2)
- 前記機能障害が騒音または音響外傷の結果である、項目 1 に記載の方法。
- (項目 1 3)
- 前記機能障害が耳鳴りである、項目 1 2 に記載の方法。
- (項目 1 4)
- 前記損傷が耳毒性剤によって引き起こされる、項目 1 1 に記載の方法。
- (項目 1 5)
- 前記耳毒性剤が、アミノグリコシド系抗生物質、化学療法剤、サリチレートまたはサリチレート様化合物、利尿薬、およびキニーネからなる群から選択される医薬品薬物である、項目 1 4 に記載の方法。 10
- (項目 1 6)
- 前記耳毒性剤が、シスプラチンおよびシスプラチン様化合物から選択される抗新生物剤である、項目 1 4 に記載の方法。
- (項目 1 7)
- 前記レドックス活性治療薬が、式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V および式 VI から選択される化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。
- (項目 1 8)
- 前記レドックス活性治療薬が、項目 3 に記載の式 I、式 II、式 III および式 IV から選択される化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。 20
- (項目 1 9)
- 前記レドックス活性治療薬が、アルファトコフェロールキノン、ベータトコフェロールキノン、ガンマトコフェロールキノン、アルファトコトリエノールキノン、ベータトコトリエノールキノンおよびガンマトコトリエノールキノン、またはそれらの混合物から選択される化合物を含む、項目 1 8 に記載の方法。
- (項目 2 0)
- 前記レドックス活性治療薬が、項目 5 に記載の式 V の化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。
- (項目 2 1)
- 前記レドックス活性治療薬が、2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド、2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン、N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドおよび 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオンから選択される化合物である、項目 2 0 に記載の方法。 30
- (項目 2 2)
- 前記レドックス活性治療薬が、項目 7 に記載の式 VI の化合物を含む、項目 1 6 に記載の方法。 40
- (項目 2 3)
- 前記レドックス活性治療薬が、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5, 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5, 6 - ジメチル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン、2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3, 5 - ジメチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオンおよび 2 50

- (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3, 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオンから選択される化合物である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

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

(項目 25)

前記機能障害が聴覚機能障害である、項目 1 から 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記機能障害が平衡機能障害である、項目 1 から 24 に記載の方法。

(項目 27)

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

(項目 28)

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

(項目 29)

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

(項目 30)

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

(項目 31)

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

(項目 32)

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

(項目 33)

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

【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明は、レドックス活性治療薬の投与による、聴覚機能障害の予防的および治療的処置、特に、患者におけるニューロン損傷、ニューロンの消失もしくは変性を伴う、耳毒素誘発性聴覚機能障害の治療ため、または耳毒性薬剤による毒性副作用の予防のための、組成物および方法を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、キノンコア構造またはその還元（ヒドロキノン）形態構造を含むレドックス活性治療薬の使用に関する。

【0049】

さらに、本発明は、レドックス活性治療薬の投与による、平衡機能障害の予防的および治療的処置、特に、患者におけるニューロン損傷、ニューロンの消失もしくは変性を伴う、耳毒素誘発性平衡機能障害の治療のため、または耳毒性薬剤による毒性副作用の予防のための、組成物および方法にも対処する。いくつかの実施形態において、本発明は、キノ

10

20

30

40

50

ンコア構造またはその還元（ハイドロキノン）形態構造を含むレドックス活性治療薬の使用に関する。

【0050】

「被験体」、「個体」または「患者」が意味するのは、生物個体、好ましくは脊椎動物、より好ましくは、ヒト、家畜（domestic, and farm animals）、および動物園用、競技用またはペット用動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、ヒツジ、ブタ、雌ウシ等を含む哺乳動物である。本明細書において好ましい哺乳動物はヒトである。故に、本発明の方法は、ヒト療法および獣医応用の両方に適用可能である。

【0051】

本明細書で論じられる化合物および方法を用いて疾患を「治療すること」は、さらなる治療剤の有無にかかわらず、疾患または疾患の1つもしくは複数の症状のいずれかを軽減、解消しまたは後退させるため、あるいは疾患または疾患の1つもしくは複数の症状の進行を遅らせるため、あるいは疾患または疾患の1つもしくは複数の症状の重症度を軽減するために、本明細書で論じられる化合物の1種または複数投与することとして定義される。本明細書で論じられる化合物および方法を用いる疾患の「抑制」は、さらなる治療剤の有無にかかわらず、疾患の臨床的徴候を抑制するため、または疾患の有害な症状の徴候を抑制するために、本明細書で論じられる化合物の1種または複数投与することとして定義される。治療と抑制との間の違いは、治療は疾患の有害な症状が被験体において発症した後に発生するのに対し、抑制は疾患の有害な症状が被験体において発症する前に発生することである。抑制は、部分的、略全体的または全体的であってよい。疾患の臨床症状を発病するリスクがある無症状の患者に、任意の有害な症状の出現を抑制するために、本発明の化合物および方法を施すことができる。

10

20

【0052】

そのような治療は、有毛細胞および/または聴覚ニューロンが環境騒音外傷または耳毒素による治療のいずれかからの断続的な侵襲に耐えることを可能にし、老人性難聴（年齢に関連する聴覚消失）、遺伝性感覚神経変性および後特発性（post-idiopathic）聴覚消失等の病的状態における聴覚消失の原因である聴覚ニューロンおよび有毛細胞の進行性変性を遅くし、予防し、または後退させること、ならびに内耳の機能的統合性を保護することが予想される。そのような治療は、人工内耳のより良好でより長期の性能についても聴覚ニューロンを支援するであろう。

30

【0053】

「治療」は、治療的処置と予防的または防護的手段との両方を指し、ここで、目的は、ニューロン損傷に関連する、好ましくは耳毒素誘発性または誘導性聴覚機能障害を予防または遅くする（低減させる）ことである。治療が必要な人々には、聴覚機能障害を既に体験している人々、機能障害になりやすい人々および機能障害を予防すべき人々が含まれる。聴覚機能障害はニューロン損傷を原因とし、ここで、該障害は、感染症、機械的傷害、大きな音、老化または化学物質によって誘発される中毒性難聴によって引き起こされ、ここで、耳毒素には、抗生物質、抗菌薬、抗真菌薬を含む治療薬物、抗新生物剤、サリチレート、キニーネ、食品または薬剤中の汚染物質、および環境または産業汚染物質が含まれる。典型的には、治療は、特に治療薬物の投与に起因する、または起因すると予想される中毒性難聴を予防または軽減するために実施される。治療は、耳毒性作用を予防または軽減するために曝露の直後に、あるいは耳毒性医薬品、または耳毒素への曝露の前にまたはそれと同時に与えられる、治療有効組成物を用いて実施され得る。

40

【0054】

「平衡機能障害」は、失調性歩行、片脚で立てないこと、または踵から爪先の順で歩けないこと、継ぎ足歩行できないこと、および神経学的に関連する眩暈感または真性眩暈を含む平衡障害の公知の診断症状を、患者が見せる、訴える、または有すると診断される、耳神経学的な神経障害を指す。真性眩暈の間、患者は、空間内での運動（自覚的眩暈）の、または空間内での物体の動き（他覚的眩暈）の主観的印象を通常は均衡の消失とともに体験し得る。本発明にとって興味深いこれらの機能障害は、典型的には、ニューロンへの

50

損傷と、おそらく、第8脳神経に関連する前庭系の有毛細胞への損傷とに関連する機能障害である。特に影響を受けるのは、前庭のニューロン、半規管、第8神経、脳幹の前庭ニューロンおよびそれらの側頭葉の接続部、より詳細にはコルチ器官であり得る。

【0055】

「耳毒性剤」は、その化学作用によって、聴覚または平衡に関連する神経系の成分の活性を傷害し、損ない、または阻害して、次に聴覚または平衡を損なう物質を指す。聴覚または平衡機能障害を引き起こす耳毒性剤のリストには、ピンクリスチン、ピンプラスチン、シスプラチン、タキソールまたはジデオキシ化合物、例えばジデオキシイノシン等の新生物剤；アルコール；金属；トルエン、キシレン等を含む、職業的または環境的曝露に与する産業毒素；食品もしくは薬剤の汚染物質；または過剰量のビタミンもしくは治療薬物、例えば、ペニシリン、アミノグリコシド、ポリペプチド系抗生物質もしくはクロラムフェニコール等の抗生物質、または大用量のビタミンA、DもしくはB6、サリチレート、キニーネおよび合成キニーネ様化合物、ならびにフロセミド、エタクリン酸 (ethacrynic acid) を含むループ利尿薬が含まれるがこれらに限定されない。「耳毒性剤への曝露」が意味するのは、耳毒性剤が哺乳動物に利用可能になるか、または接触することである。耳毒性剤への曝露は、直接投与によって、例えば、食品、薬剤もしくは治療剤、例えば化学療法剤の摂取もしくは投与によって、事故による汚染によって、または環境的曝露、例えば空中もしくは水中曝露によって発生し得る。

10

【0056】

「アミノグリコシド系抗生物質」は、当技術分野において周知である広範なクラスのアミノ糖含有抗生物質を指す。本発明の方法にて有用な、文献に記載されているアミノグリコシド剤は、アミカシン (BB-K8)、プチロシン、ジェネテシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、リビドマイシン、ネオマイシン、パロモマイシン、ハイブリマイシン、プロピカシン (UK 31214)、リボスタマイシン、セルドマイシン、トレハロサミン、 β -D-マンノシル- β -D-グルコサミニド、アブラマイシン、ブルエンソマイシン、ネトロマイシン、ストレプトマイシン、シソマイシン、DESTマイシン、抗生物質A-396-I、ジベカシン、カスガマイシン、ホルチマイシン、ネチルマイシン、ハイグロマイシンおよびトブラマイシン、ならびにそれらの誘導体、類似体または変異体を含むがこれらに限定されない。バンコマイシン等の耳毒性糖ペプチド系抗生物質およびエリスロマイシン等の耳毒性マクロライド系抗生物質も、本発明の方法にて有用である。

20

30

【0057】

「白金含有抗新生物剤」は、当技術分野において周知である、典型的には抗腫瘍活性を有する広範なクラスの水溶性白金配位化合物を指す。本発明の方法にて有用な、文献に記載されている白金含有抗新生物剤は、シス-ジアミンジクロロ-白金 (II) (シスプラチン)、トランス-ジアミンジクロロ-白金 (II)、シス-ジアミン-ジアqua白金 (II)-イオン、シス-ジアミンジクロロ白金 (II)-イオン、クロロ (ジエチレントリアミン)-白金 (II) クロリド、ジクロロ (エチレンジアミン)-白金 (II)、ジアミン (1, 1-シクロブタンジカルボキシラト)-白金 (II) (カルボプラチン)、スピロプラチン、ジクロロトランス-ジヒドロキシビスイソプロポラミン白金IV (イプロプラチン)、ジアミン (2-エチルマロナト) 白金 (II)、エチレンジアミン-マロナト白金 (II)、アqua (1, 2-ジアミノジクロヘキサン)-スルファト白金 (II)、(1, 2-ジアミノシクロヘキサン) マロナト-白金 (II)、(4-カルボキシフタラト) (1, 2-ジアミノシクロヘキサン)-白金 (II)、(1, 2-ジアミノシクロヘキサン)- (イソシトラト) 白金 (II)、(1, 2-ジアミノシクロヘキサン)-シス (ピルバト) 白金 (II) および (1, 2-ジアミノシクロヘキサン)-オキサラト白金 (II) を含むがこれらに限定されない。

40

【0058】

化合物の「治療有効量」は、被験体に投与された場合に、疾患または疾患の1つもしくは複数の症状のいずれかを軽減または解消するため、あるいは疾患または疾患の1つもしくは複数の症状の進行を遅らせまたは後退させるため、あるいは疾患または疾患の1つも

50

しくは複数の症状の重症度を軽減するため、あるいは疾患の臨床的徴候を抑制するため、あるいは疾患の有害な症状の徴候を抑制するために十分な化合物の量である。

【0059】

「 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル」は、1～6個の炭素原子の、飽和直鎖、分枝鎖、環式、または直鎖および/もしくは分枝鎖および/もしくは環式炭化水素鎖および/もしくは環の組合せを包含するものとする。「 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル」の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、シクロブチル、シクロプロピル-メチル、メチル-シクロプロピル、ペンチル(ここで、ペンチル基と残りの分子との結合点は、ペンチル断片上の任意の位置であってよい)、シクロペンチル、ヘキシル(ここで、ヘキシル基と残りの分子との結合点は、ヘキシル断片上の任意の位置であってよい)およびシクロヘキシルである。この用語は、一価および二価の炭化水素鎖、すなわち、1～6個の炭素原子の $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン鎖を含む。

10

【0060】

$(C_1 \sim C_6)$ -アルキレンは、1～6個の炭素原子の、二価の飽和直鎖、分枝鎖、環式、または直鎖および/もしくは分枝鎖および/もしくは環式炭化水素鎖および/もしくは環の組合せを包含するものとする。

【0061】

「 $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル」は、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルについて上述した通りの、または該アルキル基が非存在である、1～6個の炭素原子の、飽和直鎖、分枝鎖、環式、または直鎖および/もしくは分枝鎖および/もしくは環式炭化水素鎖および/もしくは環の組合せを包含するものとし、該アルキル基の非存在が $-C(=O)-C_0$ アルキルのように開放原子価をもたらず場合、 C_0 アルキルは水素原子を表す。この用語は、一価および二価の炭化水素鎖、すなわち、1～6個の炭素原子の $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン鎖を含む。

20

【0062】

「 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル」は、少なくとも1個のハロゲン置換基を有する任意の $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル置換基を包含するものとし、該ハロゲンは、任意の原子価を介して $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル基上で結合してよい。 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルの1つのサブセットは、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ および $-CI_3$ である。 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルの別のサブセットは、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ および $-CHI_2$ である。 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルの別のサブセットは、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ および $-CH_2I$ である。 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルの別のサブセットは、すべての利用可能な原子価がハロゲンによって置き換えられている $(C_1 \sim C_6)$ -ペルハロアルキルのサブセットである。 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルの別のサブセットは、すべての利用可能な原子価がフッ素によって置き換えられている $(C_1 \sim C_6)$ -ペルフルオロアルキルのサブセットである。 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルの別のサブセットは、 $(C_1 \sim C_6)$ -ペルクロロアルキル、すなわち、すべての利用可能な原子価が塩素によって置き換えられている $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルのサブセットである。

30

40

【0063】

用語「アリール」は、単環(例えばフェニル)または多縮(縮合)環(例えばナフチルまたはアントリル)を有する、6～20個の炭素原子の芳香族環状炭化水素基を包含するものとする。

【0064】

用語「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロ」および「ヘテロシクリル」は、環中に1、2、3または4個のヘテロ原子(窒素、酸素および/または硫黄から選定される)を組み込んだ1個または複数の環を有する、一価の、飽和、部分不飽和または不飽和の炭素環式基を包含するものとする。飽和複素環の例は、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピロリジン、テトラヒ

50

ドロピラン、テトラヒドロフラン、キヌクリジン等を含む。この用語は、以下で定義する通りのヘテロアリアルも含む。

【0065】

用語「ヘテロアリアル」は、環中に1、2、3または4個のヘテロ原子（窒素、酸素および/または硫黄から選定される）を組み込んだ1個または複数の環を有する、一価の芳香族炭素環式基を包含するものとする。ヘテロアリアルの例は、ピリジン、ピラジン、イミダゾリン、チアゾール、イソチアゾール、ピラジン、トリアジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、チオフェン、ピロール、ピラン、フラン、インドール、キノリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾ - ピリジン、ピラゾロ - ピリジン、ピラゾロ - ピラジン、アクリジン、カルバゾール等を含む。

10

【0066】

治療に用いられるレドックス活性治療薬（複数可）の有効量は、例えば、治療目標、投与経路、患者の種および患者の状態によって決まる。したがって、治療者は、最適な治療効果を得るために必要とされるように投薬量を滴定し、投与経路を改変することが必要になる。当技術分野において公知の通り、年齢および体重、全身の健康、性別、食習慣、投与時間、薬物相互作用、ならびに疾患の重症度に合わせた調整が必要な場合があり、日常的な実験を用いて当業者により説明可能であろう。単独で使用されるレドックス活性治療薬の典型的な1日投薬量は、上記で言及した要因に応じて、1日当たり約 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim$ 最大 $100 \text{mg} /$ 患者の体重 kg 以上、好ましくは約 $10 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{日} \sim 10 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ の範囲をとり得る。典型的には、臨床医は、聴覚機能障害を軽減するようにニューロン機能を修復し、維持し、かつ最適には回復させる投薬量に達するまで、レドックス活性治療薬を投与することになる。概して、レドックス活性治療薬は、約 $0.1 \text{ng} / \text{ml}$ より大きい、より典型的には約 $0.1 \text{ng} / \text{ml} \sim 5 \text{mg} / \text{ml}$ 、好ましくは約 $1 \text{ng} / \text{ml} \sim 2000 \text{ng} / \text{ml}$ のアゴニストレベルを標的部に確立することができる投薬量で配合され、該部位に送達される。

20

【0067】

レドックス活性治療薬（複数可）は、耳毒性医薬品薬物と場合によって組み合わせられてよく、または併せて投与されてよい。最初に、耳毒性医薬品で公知の従来療法にて該薬物を投与する。耳毒性医薬品薬物による治療成果を維持および好ましくは改善しながら中毒性難聴に関連する聴覚を減少させる投薬量および条件を滴定するための、療法に対する調整は熟練した治療者の裁量に委ねられる。

30

【0068】

レドックス活性治療薬を耳毒性医薬品薬物と併せて投与する場合、両者を同じ経路によって投与する必要はなく、同じ製剤中で投与する必要もない。しかしながら、必要に応じてこれらを組み合わせるとしてもよい。

【0069】

いくつかの医薬組成物は、中毒性難聴阻害有効量の本明細書において記載されている通りのレドックス活性治療薬、治療有効量のアミノグリコシド系抗生物質等の耳毒性医薬品薬物、またはおよびシスプラチン等の抗新生物剤、ならびに場合によって薬学的に許容される担体を、医薬品分野の当業者は精通しているであろう耳毒性医薬品薬物および/またはビヒクルと併せて含む。用いられる耳毒性医薬品薬物の実際の量は、処方薬に関する標準的な参考文献、例えば「Physicians Desk Reference」（1995年）、「Drug Evaluations」、AMA、第6版（1986年）に掲載されている量から、これらの組成物中では中毒性難聴の可能性が軽減されるためにそれより若干多い量までの範囲となる。

40

【0070】

そのような作用物質が用いられる場合、その有効量は、医師または獣医の裁量に委ねられることになる。投薬量の投与および調整は、聴覚または平衡の最良の管理（耳毒性医薬品薬物と併用される場合には、耳毒性薬物の適応）を達成するために為される。用量は、

50

さらに、使用される薬物の種類および治療されている特定の患者等の要因によって決まる。典型的には、用いられる量は、アゴニストなしで薬物を投与した場合に使用されるのと同じ用量であるが、作用物質の総量が治療されている状態に対して有効な用量となるのであれば、副作用の存在、治療されている状態、患者の種類、ならびにアゴニストおよび薬物の種類等の要因に応じてそれより低用量を用いてよい。例えば、試験用量は、5 mg であってよく、次いで、1日1回、1日当たり最大10~20 mg から、1日2回 (B I D) または1日3回 (T I D) 25 mg まで増やされ、患者がそれに耐える場合には50 mg B I D または T I D まで漸増され得る。耐容レベルは、聴覚機能障害の減少が、観察される副作用の兆候を伴うかを決定することによって推定される。本発明の方法にて、場合によってレドックス活性治療薬とともに使用される耳毒性医薬品に関連する投薬量、投与、適応および禁忌についての考察は、Physicians Desk Reference、Medical Economics Data Production Co.、Montvale, N.J. (1995年)において見ることができる。

10

【0071】

本発明の方法を用いて聴覚機能障害を治療することの有効性は、下記の、正常な聴覚機能または平衡機能の回復 (本明細書で論じられるものを含む公知の診断技術によって評価できる) および神経伝導速度の正常化 (電気生理学的に評価できる) を含む回復の兆候によって評価することができる。

【0072】

「レドックス活性治療薬」は、電子を適切な酸化剤に引き渡す、または電子を適切な還元剤から受け取る特性を有する部分を含む治療薬を指す。本発明の目的のために、好ましい部分は、キノコア構造またはトコトリエノールコア構造を含むがこれらに限定されない。レドックス活性治療薬のいくつかの例は、CoQ-10、イデベノン、ユビキノ、ミトキノ (M i t o - Q) およびそれらの誘導体である。レドックス活性治療薬のさらなる例は、参照により本明細書に組み込まれる、共に譲渡された米国特許公開第2006/0281809号、同第2007/0072943号、同第2007/0225261号、ならびに米国仮特許出願第61/002126号、同第61/002127号、同第61/010409号および同第61/010387号において提供されている。本発明に含まれるがこれらに限定されないキノン部分を含む化学構造を有する治療薬の他の例は、AA-861 (武田薬品工業株式会社) ; E-6700およびE-3300 (エーザイ株式会社) ; Seratrodast (商標) (A b b o t t) ; C V - 6 5 0 4 (武田薬品工業株式会社) ; B N - 8 2 6 5 および I R C - 0 8 3 8 6 4 (S C R A S) ; ならびに H U - 3 3 1 (H e b r e w U n i v e r s i t y) である。本発明の目的のために、レドックス活性治療薬の化学構造中のキノン部分は単離されてよく、またはナフタキノ、アントラキノもしくはより大きい分子 (例えばマイトマイシン) 等であるがこれらに限定されない、より大きい構造に埋め込まれてよい。本発明の目的のために、該用語は、本明細書において定義されている通りのレドックス活性化合物のプロドラッグを含む。

20

30

【0073】

本発明の目的のために、レドックス治療薬は、自然発生の植物栄養素、またはレドックス特性を有する植物抽出物であってよい。レドックス活性治療薬は、パーム油または穀物 (カラスムギ、オオムギおよびライムギ、コメヌカ等) から抽出されたトコフェロールとトコトリエノールとの天然混合物であってよい。レドックス活性治療薬は、粗製のバージンパーム油/ヤシ果実 (E l a e i s g u i n e e n s i s) から抽出され濃縮されたトコトリエノールとトコフェロールとの自然発生混合物を含有する一連の生成物、Tocomin (登録商標) または Tocomin (登録商標) S u p r a B i o (商標) として Carotech によって販売されている、トコフェロールとトコトリエノールとの混合物であってよい。

40

【0074】

「本質的に純粋な」トコトリエノールは、少なくとも純度60%、または少なくとも純

50

度70%、または少なくとも純度80%、または少なくとも純度90%、または少なくとも純度95%、または少なくとも純度99%のトコトリエノールを指す。

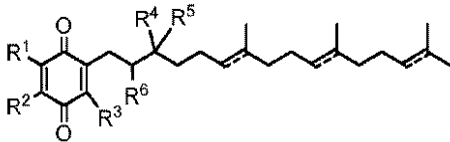
【0075】

レドックス活性治療化合物の例

聴覚機能障害の治療にて使用されるいくつかのレドックス活性治療化合物は、式Iの化合物：

【0076】

【化1】



10

式I

[式中、

破線で示されている結合は、独立に、単結合または二重結合であってよく、

R^1 、 R^2 および R^3 は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -ハロアルキル、CN、F、Cl、Br および I から独立に選択され、かつ

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

20

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

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

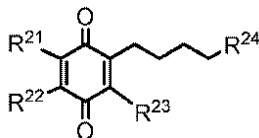
ならびにそれらの塩、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、溶媒和物および水和物である。

【0077】

聴覚機能障害の治療にて使用されるいくつかの他のレドックス活性治療化合物は、式I Iの化合物：

【0078】

【化2】



30

式II

[式中、

R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -ハロアルキル、CN、F、Cl、Br および I から独立に選択され、

R^{24} は、 $(C_1 \sim C_{20})$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_{20})$ -アルケニル、 $(C_1 \sim C_{20})$ -アルキニル、ならびに少なくとも1個の二重結合および少なくとも1個の三重結合を含有する $(C_1 \sim C_{20})$ から独立に選択される]

40

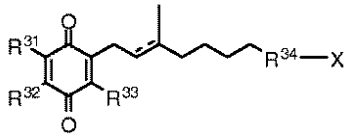
ならびにそれらのすべての塩、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、溶媒和物および水和物である。

【0079】

聴覚機能障害の治療にて使用されるいくつかの他のレドックス活性治療化合物は、式I I Iの化合物：

【0080】

【化3】



式III

[式中、

破線で示されている結合は、単結合または二重結合であってよく、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_5)$ -アルキニル、 $-(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキニル、 OR^{35} 、 SR^{35} 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 N_3 および NR^{35} 、 R^{36} からなる群から独立に選択され、ここで、 R^{35} および R^{36} は、H、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_5)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ -ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(C=O)$ - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルおよび $-(C=O)$ - $(C_0 \sim C_8)$ -アルキル- $(C_6 \sim C_{10})$ -アリール- $(C_0 \sim C_8)$ -アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこれらの基から選択される R^{35} および R^{36} は、組み合わせさせて環を形成し、

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

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

$-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 R^{301} および R^{302} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)； $-(C=O)$ - O - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)$ - O - $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2$ - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -アリールおよび $-S(O)_2$ -アラルキルからなる群から独立に選択され、かつ R^{37} または R^{38} の他方は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択される R^{37} および R^{38} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3~8員環を形成し、かつ $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)

$-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 R^{37} および R^{38} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく； R^{39} は、H、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)$ - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)$ - $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)$ - NH_2 、 $-(C=O)$ - NH - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)$ - $NH(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-(C=O)$ - NR^{301} 、 R^{302} (ここで、 R^{301} および R^{302} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせさせて、3~8員環を形成し、かつ $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)

$-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される別の基が、 R^{301} および R^{302} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、 $-(C=O)$ - O - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(C=O)$ - O - $(C_1 \sim C_8)$ -ハロアルキル、 $-S(O)_2$ - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -アリールおよび $-S(O)_2$ -アラルキルから独立に選択され、但し、 R^{31} および R^{32} の両方が $-OCH_3$ であり、かつ R^{33} が $-CH_3$ である場合、 X は $-H$ でも $-OH$ でもない] またはそれらの任意の立体異性体、立体異性体の混合物、

10

20

30

40

50

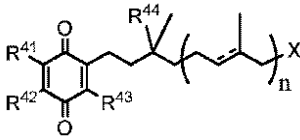
プロドラッグ、代謝産物、塩、ホスフェート置換形態、スルフェート置換形態、ホスフェート/スルフェート置換形態、結晶形態、非結晶形態、水和物もしくは溶媒和物である。

【0081】

聴覚機能障害の治療にて使用されるいくつかの他のレドックス活性治療化合物は、式IVの化合物：

【0082】

【化4】



10

式IV

[式中、

nは0から9までを含む整数であり、各ユニットは同じであっても異なっていてもよく、破線によって示される結合(複数可)は、互いに独立に、単結合または二重結合であってもよく、

R⁴¹、R⁴²およびR⁴³は、H、(C₁~C₅)-アルキル、(C₁~C₅)-ハロアルキル、(C₂~C₅)-アルケニル、(C₂~C₅)-ハロアルケニル、(C₂~C₅)-アルキニル、(C₂~C₅)-ハロアルキニル、-OR⁴⁵、-SR⁴⁵、CN、F、Cl、Br、I、N₃および-NR⁴⁵R⁴⁶からなる群から独立に選択され、ここで、R⁴⁵およびR⁴⁶は、H、(C₁~C₅)-アルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキル、(C₁~C₅)-ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(C=O)-(C₁~C₈)-アルキルおよび-(C=O)-(C₀~C₈)-アルキル-(C₆~C₁₀)アリール-(C₀~C₄)アルキルからなる群から独立に選択されるか、あるいはこれらの基から選択されるR⁴⁵およびR⁴⁶は、組み合わさって環を形成し、

20

R⁴⁴は、H、-OR⁴⁵、-SR⁴⁵、F、Cl、Br、Iおよび-NR⁴⁵R⁴⁶からなる群から選択され、

Xは、H、-NR⁴⁷R⁴⁸、-OR⁴⁹および-(CH₂)₂C(CH₃)₂OHからなる群から選択され、

30

R⁴⁷およびR⁴⁸は、H、-(C₁~C₈)-アルキルまたは(C₁~C₈)ハロアルキル、-(C=O)-(C₁~C₈)-アルキルから独立に選択されるか、あるいはR⁴⁷およびR⁴⁸のいずれか一方は、-(C=O)-(C₁~C₈)-ハロアルキル、-(C=O)-NH₂、-(C=O)-(C₁~C₈)アルキル、-(C=O)-NH(C₁~C₈)-ハロアルキル、-(C=O)-NR⁴⁰¹R⁴⁰²(ここで、R⁴⁰¹およびR⁴⁰²は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ-NH-、-N(C₁~C₄)-アルキル)、-O-または-S-から選択される別の基が、R⁴⁰¹およびR⁴⁰²とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、-(C=O)-O-(C₁~C₈)アルキル、

40

-(C=O)-O(C₁~C₈)-ハロアルキル、-S(O)₂-(C₀~C₈)-アルキル、-S(O)₂-アリールおよび-S(O)₂-アラルキルからなる群から独立に選択され、かつR⁴⁷またはR⁴⁸の他方は、H、(C₁~C₈)-アルキルまたは(C₁~C₈)-ハロアルキルであるか、あるいはこれらの基から選択されるR⁴⁷およびR⁴⁸は、組み合わさって環を形成するか、あるいはR⁴⁷およびR⁴⁸は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わさって、3~8員環を形成し、かつ-NH-、-N(C₁~C₄)-アルキル)、-O-または-S-から選択される別の基が、R⁴⁷およびR⁴⁸とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよく；R⁴⁹は、H、(C₁~C₈)-アルキルまたは(C₁~C₈)-ハロアルキル、

-(C=O)-(C₁~C₈)-アルキル、-(C=O)-(C₁~C₈)ハロアルキル

50

、 - (C = O) - N H ₂、 - (C = O) - (C ₁ ~ C ₈) - アルキル、 - (C = O) - N H (C ₁ ~ C ₈) - ハロアルキル、 - (C = O) - N R ^{4 0 1} R ^{4 0 2} (ここで、 R ^{4 0 1} および R ^{4 0 2} は、それらが結合した窒素原子と一緒に組み合わせあって、3 ~ 8 員環を形成し、かつ - N H -、 - N ((C ₁ ~ C ₄) - アルキル) -、 - O - または - S - から選択される別の基が、 R ^{4 0 1} および R ^{4 0 2} とそれらが結合した窒素原子とによって形成された環中に場合によって組み込まれてよい)、 - (C = O) - (C ₁ ~ C ₈) - アルキル、 - (C = O) - O (C ₁ ~ C ₈) - ハロアルキル、 - S (O) ₂ (C ₁ ~ C ₈) - アルキル、 - S (O) ₂ - アリールおよび - S (O) ₂ - アラルキルから独立に選択され、但し、 n = 3 の場合、 R ^{4 4} が - H または - O H であれば X は - H ではなく、 R ^{4 1} および R ^{4 2} が - O C H ₃ であり、かつ R ^{4 3} が - C H ₃ である場合、 R ^{4 4} は H でも - O H でもないか、または X は H でも - O H でも - (C H ₂) ₂ C (C H ₃) ₂ O H でもないかのいずれかである]

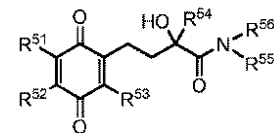
またはそれらの任意の立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、ホスフェート置換形態、スルフェート置換形態、ホスフェート/スルフェート置換形態、結晶形態、非結晶形態、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 0 8 3 】

聴覚機能障害の治療にて使用されるいくつかの他のレドックス活性治療化合物は、式 V の化合物：

【 0 0 8 4 】

【 化 5 】



式 V

[式中、

R ^{5 1}、 R ^{5 2} および R ^{5 3} は、水素および (C ₁ ~ C ₆) - アルキルから独立に選択され、

R ^{5 4} は (C ₁ ~ C ₆) - アルキルであり、

R ^{5 5} および R ^{5 6} は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、 (C ₁ ~ C _{4 0}) - アルキル、 (C ₁ ~ C _{4 0}) - アルケニル、 (C ₁ ~ C _{4 0}) - アルキニルおよびアリールから独立に選択され、但し、 R ^{5 5} および R ^{5 6} の一方のみがヒドロキシであり、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール基は、

- O R ^{5 0 1}、 - S (O) _{0 ~ 2} R ^{5 0 1}、 - C N、 - F、 - C l、 - B r、 - I、 - N R ^{5 0 1} R ^{5 0 2}、オキソ、 (C ₃ ~ C ₆) - シクロアルキル、アリール、アリール - (C ₁ ~ C ₆) - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 - C (= O) - R ^{5 0 3}、 - C (= O) - (C ₀ ~ C ₆) - アルキル - アリール、 - C (= O) - O - R ^{5 0 3}、 - C (= O) - O - (C ₀ ~ C ₆) - アルキル - アリール、 - C (= O) - N - R ^{5 0 3}

R ^{5 0 4}、 - C (= O) - N - (C ₀ ~ C ₆) - アルキル - アリール、 - N - C (= O) - R ^{5 0 3}、 - N - C (= O) - (C ₀ ~ C ₆) - アルキル - アリールで場合によって置換されていてよく、ここで、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル環置換基は、 (C ₁ ~ C ₆) - アルキル、 (C ₁ ~ C ₆) - ハロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、 (C ₁ ~ C ₆) - アルコキシ、 - C (= O) - (C ₁ ~ C ₆) - アルキルおよび - C (= O) - O - (C ₁ ~ C ₆) - アルキルでさらに置換されていてよく、ここで、該アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の炭素のうちの 1 個は、 O、 N または S から選択されるヘテロ原子によって置き換えられていてよく、あるいは

R ^{5 5} および R ^{5 6} は、それらが結合した原子と一緒にあって、 1、 2 または 3 個の N、 O または S 原子から独立に選択される 1 個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって組み込み、オキソ、 - O R ^{5 0 1}、 - S R ^{5 0 1}、 - C N、 - F、 - C l、 - B r、 -

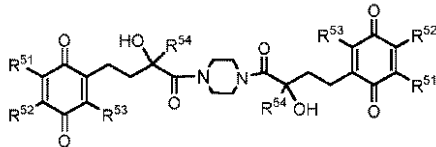
I、 $-NR^{501}R^{502}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、ヒドロキシ- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $-C(=O)-アリアル$ 、 $-C(=O)-OH$ または $-C(=O)-O-(C_1 \sim C_6)$ -アルキルで場合によって置換されている、飽和または不飽和の3~8員環を形成するか、あるいは

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

【0085】

【化6】

10



式Va

を形成する1位の置換と同一の基であり、

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

20

R^{503} および R^{504} は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルから選択される]ならびにそれらのすべての塩、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、溶媒和物および水和物である。

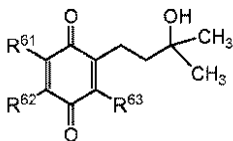
【0086】

聴覚機能障害の治療にて使用されるいくつかの他のレドックス活性治療化合物は、式VIの化合物：

【0087】

【化7】

30



式VI

[式中、

R^{61} は、アリアル- $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-またはヘテロシクリル- $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-であり、ここで、該アリアルまたはヘテロシクリルは、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルキニル、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、CN、ニトロ、 $-C(=O)OR^{64}$ 、 $-NR^{65}R^{66}$ 、 $-C(=O)NR^{65}R^{66}$ 、 $-SH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキルおよび $-C(=O)R^{64}$ から選択される1個または複数の置換基で場合によって置換されており、該 $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル基は、OH、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $-N((C_1 \sim C_4)$ -アルキル) $_2$ 、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ

40

R^{62} および R^{63} は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシから独立に選択されるか、あるいは

R^{63} は、アリアル- $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-またはヘテロシクリル- $(C_0 \sim C_6)$ -アルキル-であり、ここで、該アリアルまたはヘテロシクリルは、 $(C_1 \sim C_6)$ -

50

アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル - 、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、CN、ニトロ、- C(=O)OR^{6 4}、- NR^{6 5}R^{6 6}、- C(=O)NR^{6 5}R^{6 6}、- SH、(C₁ ~ C₆) - チオアルキル - および - C(=O)R^{6 4} から選択される 1 個または複数の置換基で場合によって置換されており、該(C₀ ~ C₆) - アルキル基は、OH、- O(C₁ ~ C₄) - アルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₄) - アルキル、- N((C₁ ~ C₄) - アルキル)₂、オキソまたはハロゲンで場合によって置換されており、かつ R^{6 1} および R^{6 2} は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルキルおよび(C₁ ~ C₆) - アルコキシから独立に選択され、

R^{6 4} は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、アリールまたはアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、

R^{6 5} および R^{6 6} は、互いに独立に、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₂ ~ C₆) - アルケニル、(C₂ ~ C₆) - アルキニル、アリール、アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロシクリル基は、オキソ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシまたは - C(=O)OR^{6 4} でさらに置換されている]]

ならびにそれらのすべての塩、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、溶媒和物、および水和物である。

【0088】

共に譲渡された米国公開第2006/0281809号、同第2007/0072943号および同第2007/0225261号において記載されているレドックス活性治療薬のいくつかの例は、

- ・ - トコフェロールキノン(別名2-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル)-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン) ;
- ・ 2,3,5-トリメチル-6-(3,7,11,15-テトラメチル-ヘキサデシル)-[1,4]ベンゾキノン ;
- ・ - トコフェロールキノン ;
- ・ - トコフェロールキノン ;
- ・ - トコトリエノールキノン(別名2-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチル-6,10,14-ヘキサデカトリエニル)-3,5,6-トリメチル-2,5-シクロヘキサジエン-1,4-ジオンまたは2-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチル-6,10,14-ヘキサデカトリエニル)-3,5,6-トリメチル-p-ベンゾキノン、CAS登録番号14101-66-7) ;
- ・ - トコトリエノールキノン ;
- ・ - トコトリエノールキノン ;
- ・ 2,3,5-トリメチル-6-(3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル)-2,5-シクロヘキサジエン-1,4-ジオン ;
- ・ 2,3,5-トリメチル-6-(3,7,11,15-テトラメチル-2,6,10,14-ヘキサデカテトラエニル)-2,5-シクロヘキサジエン-1,4-ジオン ;
- ・ 2-ブチル-3-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル)-5,6-ジメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン ;
- ・ 2,3,5-トリメチル-6-(3,7,11,15-テトラメチル-ヘキサデカ-2,6,10,14-テトラエニル)-[1,4]ベンゾキノン ;
- ・ 2-ブチル-3-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチル-ヘキサデシル)-5,6-ジメチル-[1,4]ベンゾキノン ;
- ・ 2-(3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチル-ヘキサデシル)-5,6-ジメチル-3-プロピル-[1,4]ベンゾキノン ;

10

20

30

40

50

- ・ 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチル - ヘキサデシル) - 5 -
メチル - 2 - プロピル - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチル - ヘキサデシル) - 3 -
イソブチル - 5 , 6 - ジメチル - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデシル] - 3 , 5 , 6 -
トリメチル - 2 , 5 - シクロヘキサジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - ヘキシル - 3 , 5 , 6 - トリメチル - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - オクチル - 3 , 5 , 6 - トリメチル - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - ヘプタデカ - 8 , 1 1 - ジエニル - 3 , 5 , 6 - トリメチル - [1 , 4] ベンゾ
キノン ;
- ・ 2 - ヘプタデカ - 8 - エニル - 3 , 5 , 6 - トリメチル - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - tert - ブチル - 3 - ヘキシル - 5 , 6 - ジメチル - [1 , 4] ベンゾキノン
;
- ・ 2 - ヘプタデカ - 8 , 1 1 - ジエニル - 3 , 5 - ジイソプロピル - 6 - メチル - [1
, 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - ヘプチル - 3 , 5 - ジイソプロピル - 6 - メチル - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 , 3 - ジメチル - 5 , 6 - ビス - (3 - メチル - ブチル) - [1 , 4] ベンゾキノ
ン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - メチ
ル - ブタ - 2 - エニル) - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - メチ
ル - ブチル) - [1 , 4] ベンゾキノン ;
- ・ 2 - (7 - クロロ - 3 - メチルヘプタ - 2 - エニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシク
ロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (6 - クロロ - 3 - メチルヘキサ - 2 - エニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシク
ロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (6 - ヨード - 3 - メチルヘキサ - 2 - エニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシク
ロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 , 3 , 5 - トリメチル - 6 - (3 - メチルノナ - 2 - エニル) - 1 , 4 - ベンゾキ
ノン ;
- ・ 5 - メチル - 7 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 ,
4 - ジエニル) ヘプタ - 5 - エニトリル ;
- ・ N - (5 - メチル - 7 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ
- 1 , 4 - ジエニル) ヘプタ - 5 - エニル) アセトアミド ;
- ・ 5 - メチル - 7 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 ,
4 - ジエニル) ヘプタ - 5 - エナール ;
- ・ 2 - (7 - ヒドロキシ - 3 - メチルヘプタ - 2 - エニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチル
シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン
- ・ 2 - tert - ブチル - 5 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - メチルノナ - 2 - エニル) シ
クロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン
- ・ 2 - (3 , 1 6 - ジヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデカ - 6
, 1 0 , 1 4 - トリエニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン -
1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (1 6 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデ
カ - 6 , 1 0 , 1 4 - トリエニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジ
エン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (1 5 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデシル) - 3 ,
5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 - クロロ - 1 5 - ヒドロキシ - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデ
シル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン

10

20

30

40

50

- ・ 2 - (3 - クロロ - 15 - ヒドロキシ - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 6, 10 - ジエニル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 - イソペンチル - 5, 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン;
- ・ 2, 3 - ジイソペンチル - 5, 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン

・ 7 - 5 - メチル - 7 - (2, 4, 7 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ヘプタ - 5 - エニルアセテート; および

- ・ 2 - (7 - ヒドロキシ - 3 - メチルヘプタ - 2 - エニル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン

ならびにそれらのすべての立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、ホスフェート置換形態、結晶形態、非結晶形態、水和物または溶媒和物である。

【0089】

共に譲渡された米国仮出願第61/002126号、同第61/002127号、同第61/010409号および同第61/010387号において記載されているレドックス活性治療薬のいくつかの例は、

- ・ 6, 6' - (4, 4' - (ピペラジン - 1, 4 - ジイル) ビス(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブタン - 4, 1 - ジイル)) ビス(2, 3, 5 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン);

・ 2 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブチル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン;

・ N - ヘキシル - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - N - フェネチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - ヒドロキシ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ N - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3, 5, 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2, 5 - ジエン - 1, 4 - ジオン;

・ 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - ヒドロキシ - N - (4 - ヒドロキシブチル) - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - ヒドロキシ - N - (5 - ヒドロキシペンチル) - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ 2 - ヒドロキシ - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド;

・ メチル 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミド) アセテート;

10

20

30

40

50

- ・ N - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - N - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - N - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - N - (6 - ヒドロキシヘキシル) - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - N - (3 - モルホリノプロピル) - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - N , N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - ヒドロキシ - N - (4 - ヒドロキシフェネチル) - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタンアミド ;
- ・ 2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - (アゼパン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 4 - オキソブチル) - 3 , 5 , 6 - トリメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル) ブタノイル) ピペラジン - 1 -

- 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチル - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン ;
- ・ 2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 2 , 5 - ジエン - 1 , 4 - ジオン

10

およびそれらのすべての立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、ホスフェート置換形態、結晶形態、非結晶形態、水和物または溶媒和物である。

【0090】

本発明に包含されるいくつかの他のレドックス活性化合物は、アルファ - トコトリエノール、ベータ - トコトリエノールおよびガンマ - トコトリエノール、ならびにそれらのすべての立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、代謝産物、塩、ホスフェート置換形態、結晶形態、非結晶形態、水和物または溶媒和物である。

20

【0091】

聴覚機能障害を診断するための試験

試験は公知であり、聴覚機能障害を診断するために利用可能である。神経耳鼻科的、神経眼科的、神経学的検査および電気眼球図記録法が使用され得る (Wennmo ら、Acta Otolaryngol (1982年) 94巻 : 507 ~ 15頁) 。感受性および特異的尺度は、聴覚機能障害を有する患者を識別するために利用可能である。例えば、音叉試験を使用して、伝導性を感音聴覚消失と区別し、該消失が片側性であるかを決定することができる。聴力計は、デシベルで計測される聴覚消失を定量化するために使用される。このデバイスを用いて各耳について聴覚を計測し (典型的には 125 ~ 8000 Hz) 、プロットする。発話認識閾値は、発話が意味のある符号として認識される強度であり、種々の発話周波数で測定することができる。言語音の分析は内耳および第 8 神経に依存するため、発話または音素識別を測定し、感音聴覚消失の指標として使用することもできる。ティンパノメトリーは、伝音性聴覚消失を診断し、感音聴覚消失を有する患者の診断を補助するために使用され得る。蝸電図法 (蝸牛マイクロホンの応答および第 8 神経の活動電位を計測する) および誘発反応聴力検査 (音刺激に対する脳幹および聴覚皮質からの誘発反応を計測したもの) を、患者、特に、乳児および小児または病因不明の感音聴覚消失を有する患者において使用してよい。これらの試験は、療法に対する応答を評価する診断機能および臨床的機能に役立つ。

30

40

【0092】

感覚性および神経性聴覚消失は、動員 (音の大きさの知覚または聴覚消失にもかかわらず大きな音を正常に聞く能力の異常増大) 、強度におけるわずかな増加に対する感受性、および神経性聴覚消失を含む病的順応の試験に基づいて見分けることができる。感覚性聴覚消失では、患部の耳における音の大きさの感覚は、強度が増加するごとに正常な耳における感覚よりも増大する。強度におけるわずかな増加に対する感受性は、聴覚閾値を 20 d B 上回る連続音を提示し、強度を短くかつ断続的に 1 d B だけ増大させることによって実証できる。検知されたわずかな増加のパーセンテージにより、「短期増加感受性指数」値が得られる。80 ~ 100 % の高い値は、感覚性聴覚消失の特徴であり、これに対し、神経病変患者および正常聴覚を有する人々は、強度におけるそのような小さな変化を検知

50

することができない。病的順応は、音の減衰としても公知の、聴覚の閾値を超える一定の音を患者が知覚し続けることができない場合に実証される。ベーケーシ自動聴力計または同等物は、これらの臨床的および診断的兆候を測定するために使用され得、I I型パターン、I I I型パターンおよびI V型パターンのオーディオグラムパターンは、本発明の治療法に適した好ましい聴覚消失を示す。聴覚消失は、多くの場合、前庭機能障害を伴い得るため、特に未知の病因の感音聴覚消失が提示されている場合、前庭機能が試験され得る。

【0093】

可能な場合、患者の正常な聴覚のベースラインを得るために、曝露前に聴力試験等の聴覚消失の診断を実施すべきである。特に耳毒性薬物への曝露時には、聴力試験を週に2回実施すべきであり、耳毒性薬物治療の停止後ある期間にわたって試験を続けるべきであり、これは、停止後数日経つまで聴覚消失が発生しないことがあるためである。米国特許第5,546,956号は、患者を診断し、治療をモニターするために使用され得る聴覚を試験するための方法を提供している。米国特許第4,637,402号は、患者を診断し、治療をモニターするために使用され得る聴覚欠損を定量的に計測するための方法を提供している。

10

【0094】

聴覚消失の別の診断試験が、Athena Diagnostics Inc (Worcester, MA 01605)によって提供される。同社のOtODX (商標)アミノグリコシド過敏性試験(#327)は、多くの場合、アミノグリコシド系抗生物質曝露と関連する感音性非症候性聴覚消失を診断するものである。

20

【0095】

薬物中毒性難聴スクリーニング用のインビトロ系

遺伝子導入マウスImmortomouse (商標)蝸牛の長期培養由来の条件付き不死化聴覚HEI-OC1細胞株は、Kaliniec, G.ら、Audiol. Neurotol., 2003年; 8巻、177~189頁に記載されている。これは、聴細胞のインビトロ研究のための強力なツールとなる。これらの細胞は、線維芽細胞由来の細胞の起源となるアミノグリコシドによって誘発されるアポトーシスに対してより感受性である。So, H.S., Hearing Research (2005年) 204巻、127~139頁およびDevarajanら、Hearing Research (2002年)、174巻、45~54頁において記載されている通り、HEI-OC1細胞を、許容条件下、33%、10%CO₂で、10%のFBSを含有する高グルコースダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中に維持する。細胞を、さまざまな濃度の白金含有抗新生物剤(シスプラチンおよびその類似体等)またはアミノグリコシド系抗生物質(ゲンタマイシンおよびその類似体等)とともに、異なる期間にわたってインキュベートする。賦形剤中単独でインキュベートした細胞を対照とした。

30

【0096】

薬物中毒性難聴スクリーニング用のインビボ系

難聴の性質を探究するために使用され得る幅広い動物モデルがある。げっ歯動物は、NIHL、薬物によって誘発される聴覚消失、SGNの特異的消失、進行性および年齢に関連する聴覚消失のモデルとなる。

40

【0097】

聴性脳幹反応(ABR)は、聴覚消失または難聴をモニターするためにヒトおよび動物の両方に施すことができるスクリーニング試験である。これは、耳、脳神経の機能、および聴覚系の下部の種々の脳機能を評価するために用いられる方法である。ABRは、聴覚または(クリック)刺激に应答する聴覚路および脳幹機能の安全かつ無痛の試験である。騒音誘発性ABR閾値シフトは、騒音曝露後に各試験周波数で評価される。

【0098】

有毛細胞の欠落は、聴覚の消失を評価するためのもう1つのスクリーンである。屠殺したげっ歯動物の有毛細胞の欠落は、ローダミンファロイジンで標識した表面調製物でカウントされ、内有毛細胞および外有毛細胞消失のパーセンテージは、処置中に定量的に評価

50

され得る。

【0099】

医薬製剤

本明細書において記載されている化合物は、薬学的に許容される賦形剤、薬学的に許容される担体および薬学的に許容されるビヒクル等の添加物との配合により、医薬組成物として配合できる。適切な薬学的に許容される賦形剤、担体およびビヒクルは、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖、二糖、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、低融点ワックス、イオン交換樹脂等の処理剤、および薬物送達調節剤および増強剤、ならびに、それらの任意の2つ以上の組合せを含む。その他の適切な薬学的に許容される賦形剤は、参照により本明細書に組み込まれる、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Pub. Co.、New Jersey (1991年)、ならびに「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、第20版(2003年)および第21版(2005年)に記載されている。

10

【0100】

医薬組成物は、単位用量製剤を含み得、ここで、単位用量は、治療もしくは抑制効果を有するのに十分な用量、またはエネルギーバイオマーカーを調節、正常化もしくは強化するために有効な量である。単位用量は、治療もしくは抑制効果を有するための単回用量、またはエネルギーバイオマーカーを調節、正常化もしくは強化するために有効な量として十分であり得る。代替として、単位用量は、障害の治療もしくは抑制の経過において、またはエネルギーバイオマーカーを調節、正常化もしくは強化するために、周期的に投与される用量であってよい。

20

【0101】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、液剤、懸濁剤または乳剤を含む、意図される投与方法に適した任意の形態であってよい。液体担体は、典型的には、液剤、懸濁剤および乳剤を調製する際に使用される。本発明の実践における使用が企図されている液体担体には、例えば、水、生理食塩水、薬学的に許容される有機溶媒(複数可)、薬学的に許容される油または脂等、およびそれらの2つ以上の混合物が含まれる。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、栄養素、緩衝液、保存剤、懸濁化剤、増粘剤、粘度調節剤、安定剤等、他の適切な薬学的に許容される添加物を含有し得る。適切な有機溶媒は、例えば、エタノール等の一価アルコールおよびグリコール等の多価アルコールを含む。適切な油は、例えば、大豆油、ヤシ油、オリーブ油、サフラワー油、綿実油等を含む。非経口投与では、担体は、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル等の油性エステルであってもよい。本発明の組成物は、微粒子、マイクロカプセル、リポソームカプセル化等の形態、およびそれらの2つ以上の組合せであってもよい。

30

【0102】

例えば、Lee、「Diffusion-Controlled Matrix Systems」、155~198頁、ならびにRonおよびLanger、「Erodible Systems」、199~224頁、「Treatise on Controlled Drug Delivery」、A. Kydonieus編、Marcel Dekker, Inc.、New York、1992年において記載されている通り、拡散律速マトリックス系または侵食系(erodible system)等の持続放出または制御放出送達系を使用してよい。マトリックスは、例えば、加水分解または酵素的開裂によって、例えばプロテアーゼによって、インシチュまたはインピボで自然分解し得る生分解性材料であってよい。送達系は、例えばヒドロゲルの形態の、例えば自然発生または合成のポリマーまたはコポリマーであってよい。開裂可能な結合を有する例示的なポリマーには、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリ無水物、多糖、ポリ(リン酸

40

50

エステル)、ポリアミド、ポリウレタン、ポリ(イミドカーボネート)およびポリ(ホスファゼン)が含まれる。

【0103】

本発明の化合物は、Ashton, P.ら、米国特許公開第2007/0160648号に記載されている通り、持続放出薬物送達デバイスを内耳に植え込むことによって送達することもできる。

【0104】

本発明の化合物は、Silverstein, H.によって米国特許第6,120,484号に記載されている通り、内耳内の治療部位への薬剤の送達用の芯状(wick-like)耳鼻科的(otological)インプラントであるデバイスを用いて送達

10

【0105】

Zennerらによって米国特許第5,895,372号に記載されている、耳への薬物の持続放出に使用される別の種類のデバイスは、溶解または懸濁された流体の形態で投与するためのポンプ機構を使用する植え込み型投薬システムである。

【0106】

米国特許第5,474,529号に記載されている別の治療システムは、中耳および内耳において使用するための拡散機構を使用する装置である。

【0107】

本発明の化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを必要に応じて含有する投薬量単位製剤において、経腸で、経口で、非経口で、舌下に、吸入によって(例えばミストまたはスプレーとして)、直腸内に、または局所的に投与され得る。例えば、適切な投与方法は、経口、皮下、経皮、経粘膜、イオントフォレーシス、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内(例えば鼻粘膜を介して)、硬膜下、直腸内、消化管等、特定のまたは患部の臓器または組織への直接投与を含む。中枢神経系への送達には、脊髄および硬膜外投与、または脳室への投与を使用してよい。局所投与は、経皮パッチまたはイオントフォレーシスデバイス等の経皮投与の使用も伴い得る。非経口という用語は、本明細書において使用される場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技術を含む。化合物は、所望の投与経路に適した、薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルと混合される。経口投与は好ましい投与経路であり、経口投与に適した製剤は好ましい製剤である。本明細書において使用するために記載されている化合物は、固体形態で、液体形態で、エアゾール形態で、または錠剤、丸剤、粉末混合物、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、クリーム剤、液剤、坐剤、浣腸剤、結腸洗浄剤、乳剤、分散剤、食品プレミックスの形態、および他の適切な形態で投与され得る。化合物は、リポソーム製剤で投与されてもよい。化合物は、プロドラッグとして投与してもよく、該プロドラッグは、治療されている被験体において治療有効な形態への転換を受ける。さらなる投与方法は、当技術分野において公知である。

20

30

【0108】

注射用調製物、例えば滅菌注射用の水性または油脂性懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用し、公知の技術に従って配合され得る。滅菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される賦形剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液、例えば、プロピレングリコール中の溶液等であってもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、用いられ得るのは、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌固定油が溶媒または懸濁化媒体として慣行的に用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油が用いられ得る。加えて、オレイン酸等の脂肪酸が注射液の調製における使用を見出している。

40

【0109】

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含み得る。そのような固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプン等の少なくとも1種の不活性賦形剤と混和され得る。そのような剤形は、不活性賦形剤以外の

50

/ kg ~ 約 300 mg / kg 体重、または約 250 mg / kg ~ 約 300 mg / kg 体重の投薬量範囲内の有効量である。本発明の化合物を単一 1 日用量で投与してよく、または全 1 日投薬量を 1 日 2、3 もしくは 4 回の分割投薬量で投与してよい。

【0117】

本発明の化合物は、唯一の活性医薬品作用物質として投与され得るが、耳毒性副作用を有する 1 種または複数の他の作用物質と組み合わせて使用してもよい。本発明の化合物と組み合わせてさらなる活性剤を使用する場合、該さらなる活性剤は、概して、参照により本明細書に組み込まれる Physicians' Desk Reference (PDR)、第 53 版 (1999 年) において示されている通りの治療量で、または当業者には公知であるような治療上有用な量で用いられ得る。

10

【0118】

本発明の化合物および他の治療活性剤は、推奨される最大臨床投薬量で、またはそれより低用量で投与され得る。本発明の組成物中における活性化合物の投薬量レベルは、所望の治療応答を得るように、投与経路、疾患の重症度および患者の応答に応じて変動され得る。他の治療剤と組み合わせて投与する場合、治療剤は、同時もしくは異なる時に与えられる別個の組成物として配合されてよく、または治療剤は単一の組成物として与えられてよい。

【実施例】

【0119】

生物学的実施例

20

インビトロ中毒性難聴スクリーニング

Kalincic, G.ら、Audiol. Neurotol.、2003年; 8巻、177~189頁に記載されている通りの、遺伝子導入マウス Immortomouse (商標) 蝸牛の長期培養由来の条件付き不死化聴覚 HEI-OC1 細胞を、許容条件下、33%、10% CO₂ で、10% の FBS を含有する高グルコースダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中に維持した。細胞を化合物とともに終夜前処理し、24 時間の 50 μM シスプラチンインキュベーション後、カスパーゼ 3/7 活性によってアポトーシスを検出した。賦形剤中単独でインキュベートした細胞を対照とした。本発明の化合物は、約 100 nM 未満の EC₅₀ を呈した。

【0120】

30

確認のための引用によって本明細書において参照したすべての刊行物、特許、特許出願および公開された特許出願の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0121】

明瞭な理解を目的として、説明および実施例によって前述の発明を若干詳細に記述してきたが、ある一定の小改正および修正が実践されるであろうことが当業者には明らかである。したがって、これらの記述および実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/122 (2006.01) A 6 1 K 31/122

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA141 ZA201 ZA341 ZC021
4C206 AA01 CB27 MA01 MA04 NA14 ZA14 ZA20 ZA34 ZC02

【外国語明細書】

2017193590000001.pdf