

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年3月5日(2020.3.5)

【公表番号】特表2019-507736(P2019-507736A)

【公表日】平成31年3月22日(2019.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2019-011

【出願番号】特願2018-539149(P2018-539149)

【国際特許分類】

C 07 D 243/24	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 K 31/5025	(2006.01)
A 61 K 31/5513	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 31/437	(2006.01)

【F I】

C 07 D 243/24	
A 61 P 17/04	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 D 487/04	1 4 5
A 61 K 31/5025	
A 61 K 31/5513	
C 07 D 471/04	1 0 8 E
A 61 K 31/437	

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月24日(2020.1.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

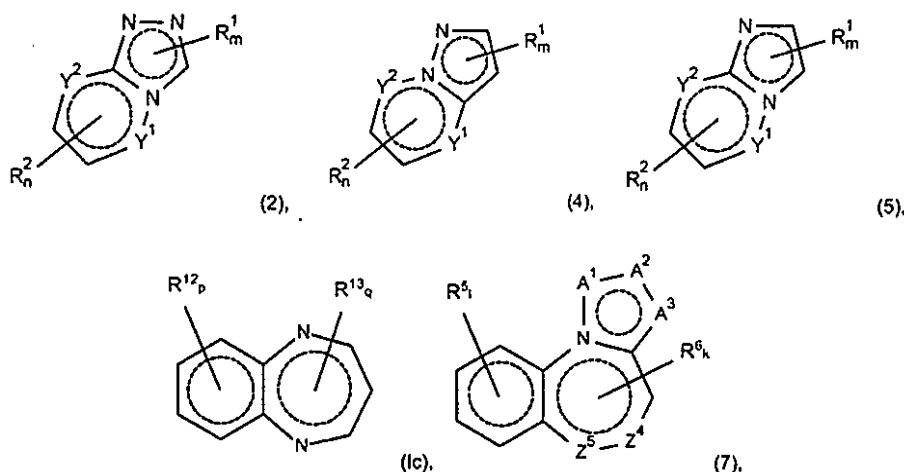
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における搔痒状態の処置において使用するための、GABA_A受容体モジュレーター化合物を含む医薬組成物であって、化合物が一般式(2)、(4)、(5)、(1c)または(7)：

【化1】



[式中：

Y^1 および Y^2 は互いに独立して - C または - N であり、

R^1_m の m は 1 であり、

R^1 は非置換フェニル、C₁ ~ C₄-アルキル、F、Cl、Br、I、または - CN で置換されたフェニル、または置換または非置換ビフェニルであり、

R^2_n の n は 1 または 2 であり、

各 R^2 は他の R^2 から独立して置換または非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルコール、置換または非置換 6員環ヘテロアリール、ハロゲン、または - O - CH₂ - R⁴ であり、R⁴ は置換または非置換 5員環または 6員環ヘテロアリールであり、

Z^4 および Z^5 は互いに独立して - C、- N、- S または - O であり、

A^1 および A^2 は互いに独立して - C、- N または - (C = O) - O - R⁷ であり、

R^7 は C₁ ~ C₆-アルキルであり、

A^3 は - (C = O) - O - R⁷ であり、R⁷ は C₁ ~ C₆-アルキルであり、

R^5_i の i は 1 または 2 であり、

各 R^5 は互いに独立して C₁ ~ C₄ アルキニルまたはハロゲンであり、

R^6_k の k は 1、2、3 または 4 であり、

各 R^6 は互いに独立して置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、酸素または水素であり、

R^{12} の p は 1 または 2 であり、

R^{12} は互いに独立して置換または非置換 C₁ ~ C₄-アルキル、I、Br、Cl または F であり、

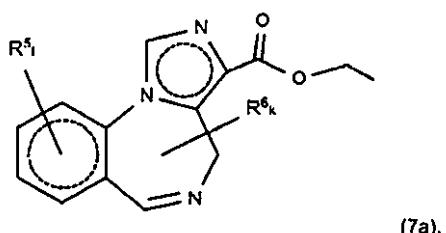
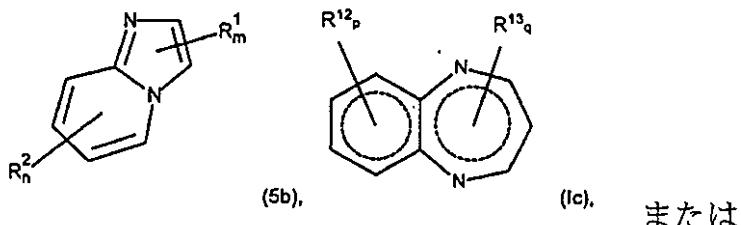
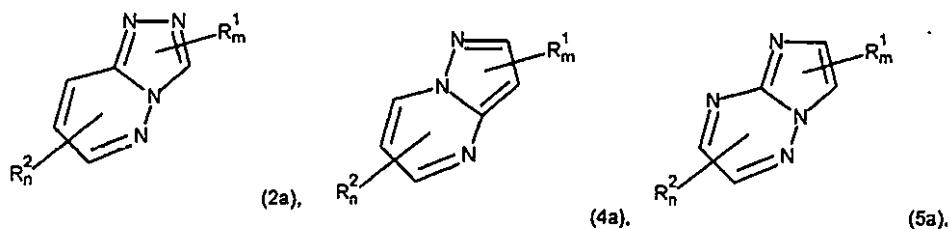
R^{13} の q は 1、2、3 または 4 であり、

R^{13} は互いに独立して置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、酸素または水素である]
で表される医薬組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の医薬組成物であって、前記化合物が、一般式 (2a)、(4a)、(5a)、(5b)、(Ic) または (7a) :

【化2】



[式中：

R¹_m の m、R¹、R³、R²_n の n、R²、R⁴、R¹₂ の p、R¹₂、R¹₃ の q、R¹₃、R⁵_i の i、R⁵、R⁶_k の k および R⁶ は上記定義と同じ意味を有する]
で表される、医薬組成物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の医薬組成物であって、

R¹_m の m は 1 であり、R¹ は、

非置換フェニル、

置換基として C₁ ~ C₄ - アルキル、F、Cl、Br、I、または -CN を含む置換フェニル、

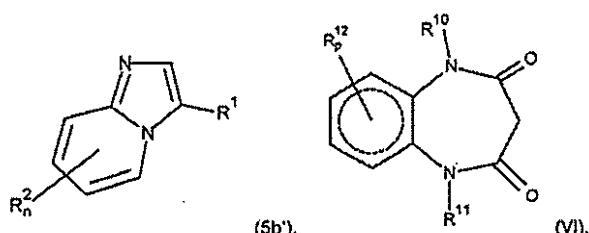
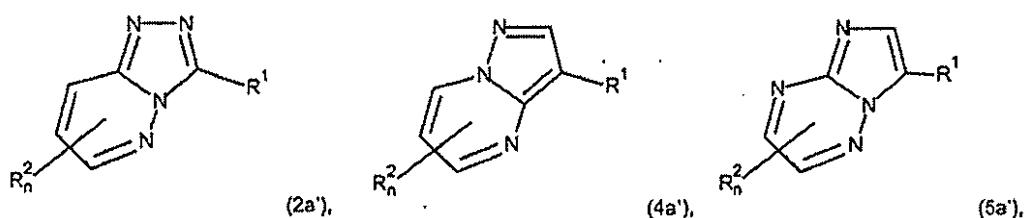
非置換ビフェニル、または

置換基として少なくとも 1 つの -CN を含む置換ビフェニルである、
医薬組成物。

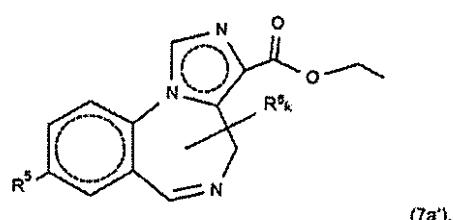
【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記化合物が、一般式(2a')、(4a')、(5a')、(5b')、(VI)または(7a')：

【化3】



または



[式中：

R^{1~0} は置換または非置換アリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、または水素であり、

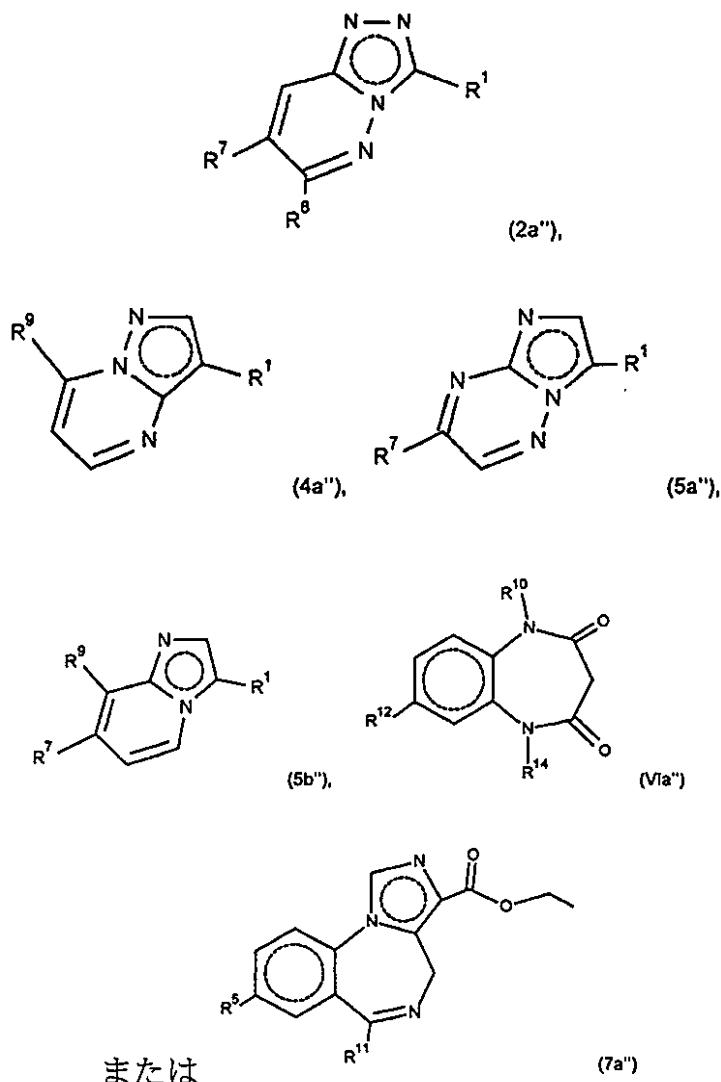
R^{1~1} は置換または非置換アリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、または水素であり、

R^{1~2}_p の p は 1 であり、R^{1~2} は I、Br、Cl または F である]
で表される医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記化合物が、一般式 (2a'') (4a'') (5a'') (5b'') (VIa'') または (7a'') :

【化4】



[式中：

R⁷ は、非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、または非置換 C₁ ~ C₆ アルコールでありR⁸ は、- O - C H₂ - R⁴ (R⁴ は置換または非置換 5員環ヘテロアリールである)、または

は

非置換 C₁ ~ C₆ アルコールでありR⁹ は、非置換 C₆ ヘテロアリール、または

ハロゲンであり、または

R⁹ は、式(4a'')においては非置換 6員環ヘテロアリールであり、または

式(5b'')においてはハロゲンであり、

R¹⁰ は、C₁ ~ C₃ アルキルまたは水素であり、R¹¹ は置換または非置換アリールまたはヘテロアリールであり、R¹⁴ は置換または非置換アリールまたはヘテロアリールであり、R¹² は I、Cl、Br または F であり、または

R⁵ は C₂ アルキニルまたは I である]、
により表される医薬組成物。

【請求項 6】

搔痒状態が、セロトニン誘発搔痒、ヒスタミン誘発搔痒、クロロキン誘発搔痒、化合物 48 / 80 誘発搔痒または胆汁酸誘発搔痒である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

化合物が 1、2、3 または 5 GABA_A 受容体モジュレーターである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

化合物が陽性アロステリック 2 または 3 GABA_A 受容体モジュレーターである、
請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

対象が犬である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

搔痒状態が、アトピー性皮膚炎、腎臓疾患、肝臓疾患、またはオピオイドによる処置に
伴う、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

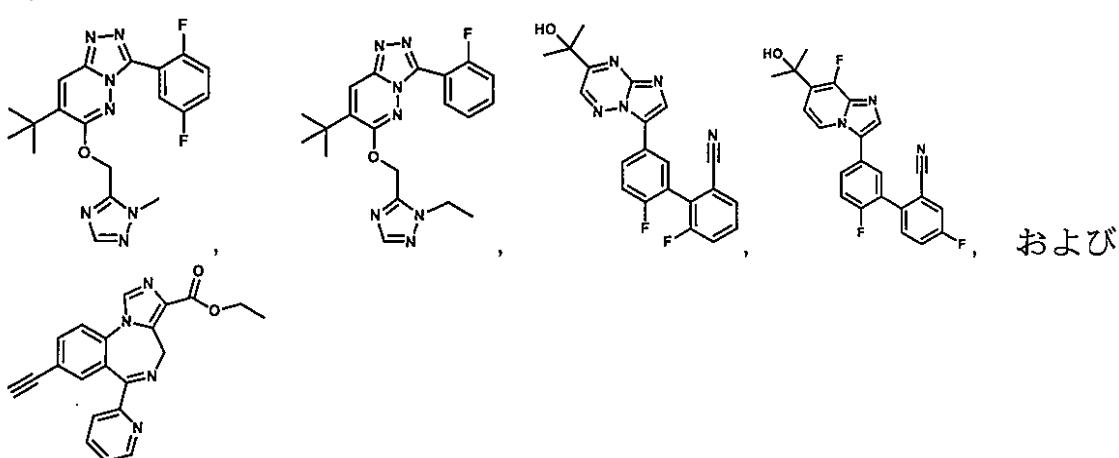
【請求項 11】

コルチコステロイド、ガバペンチノイド、オピオイド受容体アンタゴニスト、カプサイシン、または局所麻酔薬とともに対象に投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

搔痒の処置において使用するための、化合物を含む医薬組成物であって、該化合物が、

【化 5】



からなる群から選択され、搔痒が抗ヒスタミン剤で処置できない、医薬組成物。

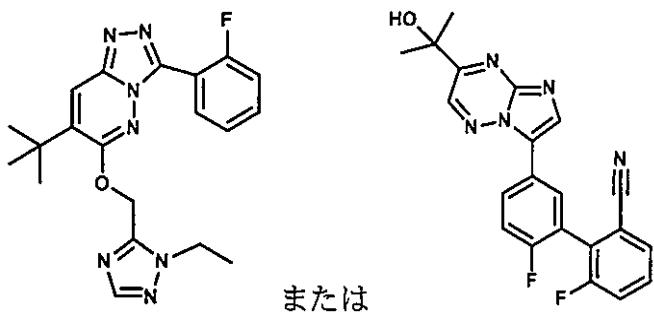
【請求項 13】

搔痒が、腎臓疾患、肝臓疾患、またはオピオイドによる処置に伴う、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

化合物が、

【化6】



である、請求項1~2に記載の医薬組成物。

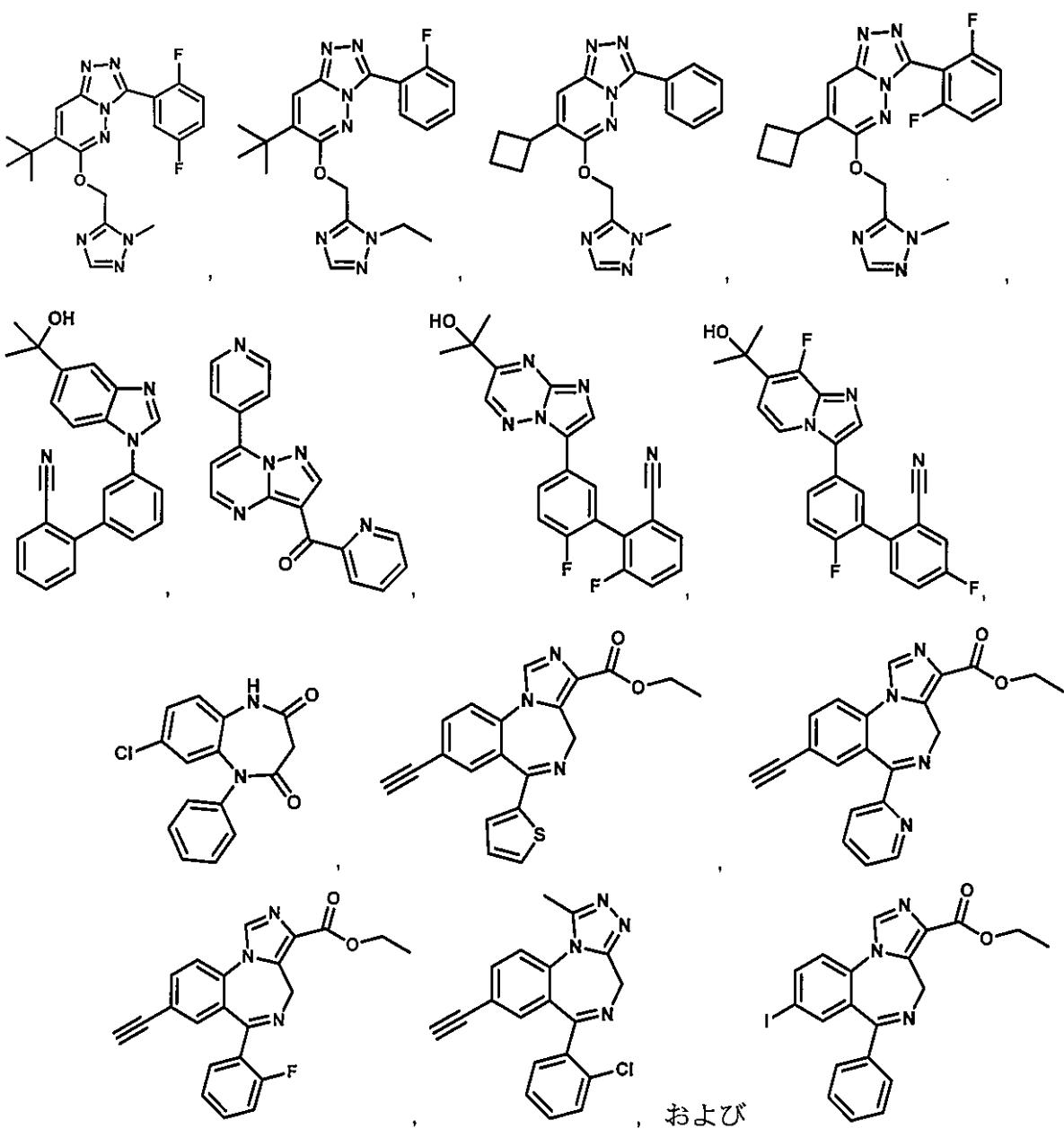
【請求項15】

犬に投与する際に化合物が約0.05mg/日~10mg/日の用量で使用される、請求項2~3に記載の医薬組成物。

【請求項16】

下記：

【化7】



から選択される化合物を含む医薬組成物であって、該化合物が生理食塩水中の懸濁液の形態であり、該医薬組成物が対象に投与する際に対象の体重に対して少なくとも0.01mg/kgの薬量を提供するように製剤されている、前記医薬組成物。

【請求項17】

対象に投与する際に対象の体重に対して少なくとも0.03mg/kgの薬量を提供するように製剤されている、請求項16に記載の医薬組成物。

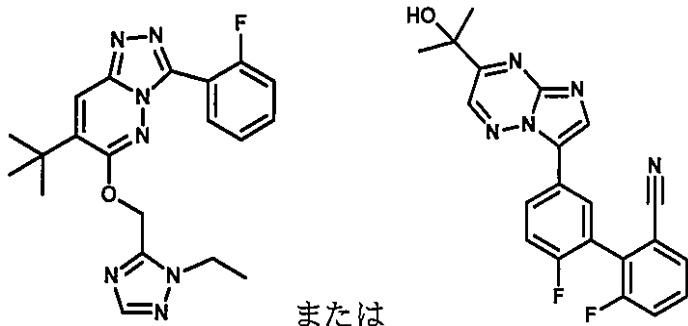
【請求項18】

懸濁液がポリソルベート80を含む、請求項16または17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

化合物が

【化8】



である、請求項16～18のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0140

【補正方法】変更

【補正の内容】

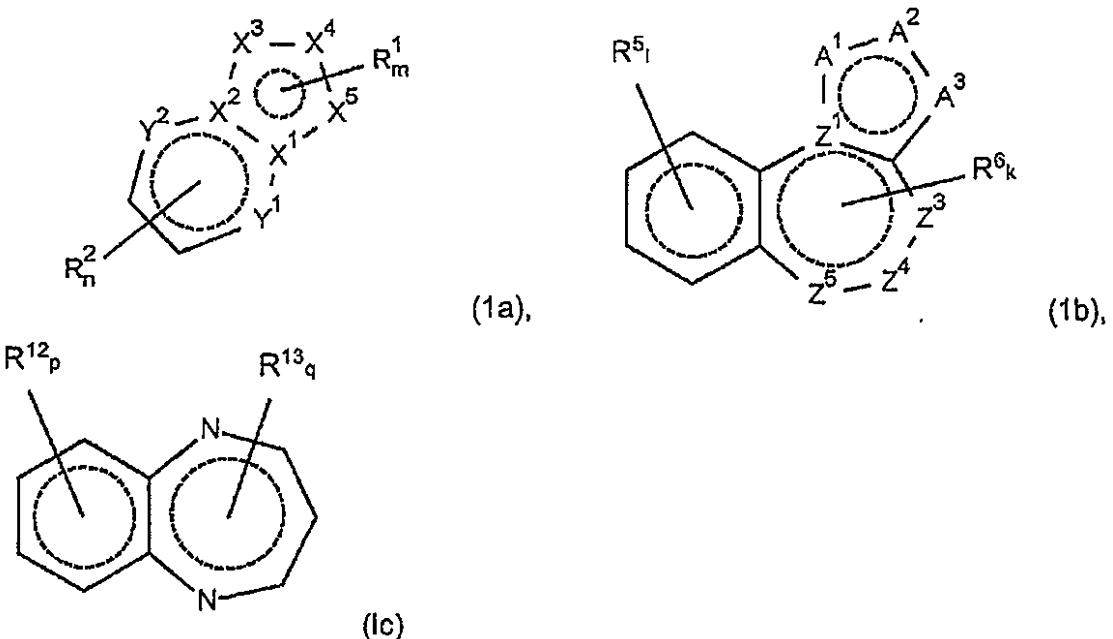
【0140】

以前に記載されているように、運動活性、筋弛緩作用および運動協応を評価した(Ralvenius, W.T.、Benke, D.、Acuna, M.A.、Rudolph, U. & Zeilhofer, H.U. Nature Communications, 2015, 6)。簡潔には、試験の60分前にTPA023B(1mg/kg、経口)または溶媒を投与した。TPA023B投与後60～120分の時間間隔の間、運動活性を分析した。運動協応は、5分以内に4rpmから40rpmまで加速するロータロッドで評価した。TPA023B投与の60分後、マウスをロータロッド上に置いた。マウス1匹あたり15回の測定が行われた。筋弛緩を評価するために、マウスを、地上20cmに置かれた金属水平ワイヤ上にその前足をのせて置いた。TPA023B投与後60分～120分の間に、少なくとも1つの後肢でワイヤを掴むことにつき成功および失敗を記録した。

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[1]搔痒の処置に使用するための化合物であって、前記化合物が一般式(1a)、一般式(1b)または一般式(1c)を含み、

【化 1 5 - 1】



特に式(1a)および(1b)、より特定的には(1a)を含み、式中、

- X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は互いに独立して - C、- N、- S または - O であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち少なくとも 2 つは - N であり、

- Y^1 および Y^2 は互いに独立して - C または - N であり、

$R^1\pi_*$ の m は 1 であり、

- R¹ は非置換フェニル、C₁ ~ C₄-アルキル、F、Cl、Br、I、-CNで置換されたフェニル、置換または非置換ビフェニル、または-(C=O)-R³であり、R³は置換または非置換アリール、または5~6員環ヘテロアリール、特にC₆アリールまたは6員環ヘテロアリール、より特定的には6員環ヘテロアリールであり、

R^2 の n は 1 または 2 であり、

- 各 R^2 は他の R^2 から独立して置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコール、置換または非置換 6 員環ヘテロアリール、ハロゲン、特に -F、または -O-CH₂-R⁴ であり、R⁴ は置換または非置換 5 員環または 6 員環ヘテロアリール、特に 5 員環ヘテロアリールであり、

- Z^1 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 は互いに独立して - C、- N、- S または - O であり、特に Z^1 は - C または - N であり、 Z^3 および Z^4 は - C、- N、- S または - O であり

1

- A¹ および A² は互いに独立して - C、- N または - (C = O) - O - R⁷’ であり、A³ は - (C = O) - O - R⁷’ であり、- R⁷’ は C₁ ~ C₆ - アルキルであり、特に A¹ および A² は互いに独立して - C または - N であり、A³ は - (C = O) - O - R⁷’ であり、R⁷’ は C₁ ~ C₆ - アルキル、特に C₁ ~ C₂ - アルキル、より特定的には C₂ - アルキルであり、

R^5 の 1 は 1 または 2 であり、

- 各 R^5 は互いに独立して $C_1 \sim C_4$ アルキニルまたは八口ゲンであり、

- \mathbb{R}^6 の k は 1、2、3 または 4、特に 1 または 2 であり、

- 各 R^6 は互いに独立して置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、酸素または水素、特に置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、より特定期には置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールであり、

- $R^{1/2}$ の p は 1 または 2、特に 1 であり、

R^{1-2} は互いに独立して置換または非置換 $C_1 \sim C_{11}$ - アルキル、 I 、 Br 、 Cl をもつ。

たは F であり、

- $R^{1 \sim 3}$ の q は 1、2、3 または 4 であり、
- $R^{1 \sim 3}$ は互いに独立して置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、酸素または水素である、化合物。

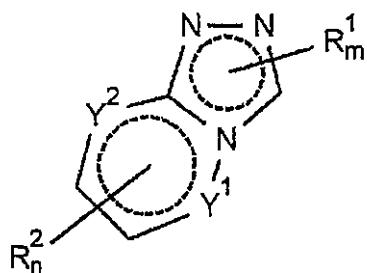
[2] [1] に記載の搔痒の処置に使用するための化合物であって、前記化合物が陽性アロステリック 2 および / または 3 GABA_A 受容体モジュレーターである、化合物。

[3] [1] または [2] に記載の搔痒の処置に使用するための化合物であって、前記化合物が一般式 (1 a)、一般式 (1 b) または一般式 (I c)、特に式 (1 a) および (1 b)、より特定的には (1 a) を含み、式中、

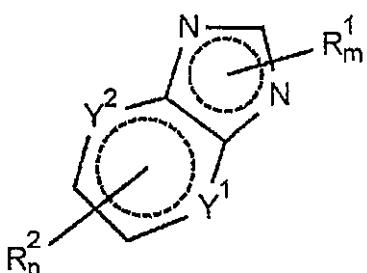
- X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は互いに独立して - C または - N であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち少なくとも 2 つは - N であり、
- Y^1 および Y^2 は互いに独立して - C または - N であり、
- $R^{1 \sim m}$ の m は 1 であり、
- R^1 は非置換フェニル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、F、Cl、Br、I、- CN で置換されたフェニル、置換または非置換ビフェニル、または - (C = O) - R³ であり、R³ は置換または非置換アリール、または 5 ~ 6 員環ヘテロアリール、特に C_6 アリールまたは 6 員環ヘテロアリール、より特定的には 6 員環ヘテロアリールであり、
- $R^{2 \sim n}$ の n は 1 または 2 であり、
- 各 R^2 は他の R^2 から独立して置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコール、置換または非置換 6 員環ヘテロアリール、ハロゲン、特に - F、または - O - CH₂ - R⁴ であり、R⁴ は置換または非置換 5 員環または 6 員環ヘテロアリール、特に 5 員環ヘテロアリールであり、
- Z^1 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 は互いに独立して - C または - N であり、
- A^1 および A^2 は互いに独立して - C または - N であり、 A^3 は - (C = O) - O - R⁷ であり、R⁷ は $C_1 \sim C_4$ - アルキル、特に $C_1 \sim C_2$ - アルキル、より特定的には C_2 - アルキルであり、
- $R^{5 \sim 1}$ の 1 は 1 または 2 であり、
- 各 R^5 は互いに独立して $C_1 \sim C_4$ アルキニルまたはハロゲンであり、
- $R^{6 \sim k}$ の k は 1、2、3 または 4、特に 1 または 2 であり、
- 各 R^6 は互いに独立して置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、酸素または水素、特に置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、より特定的には置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリールであり、
- $R^{1 \sim 2}$ の p は 1 であり、
- $R^{1 \sim 2}$ は置換または非置換 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、I、Br、Cl または F であり、
- $R^{1 \sim 3}$ の q は 1、2、3 または 4 であり、
- $R^{1 \sim 3}$ は互いに独立して置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、酸素または水素である、化合物。

[4] [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物であって、前記化合物が、一般式 (2)、(3)、(4)、(5)、(I c) または (7)、特に (2)、(3)、(4)、(5) または (7)、より特定的には (2)、(3)、(4) または (5) を含み、

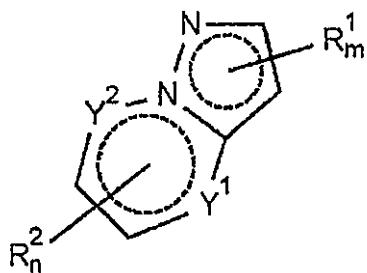
【化 1 5 - 2】



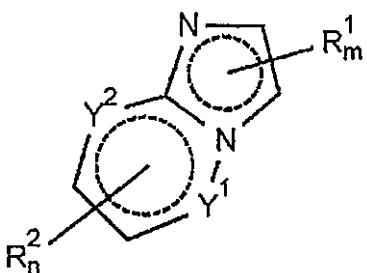
(2),



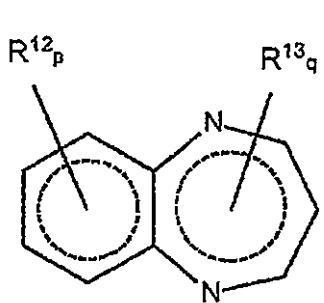
(3),



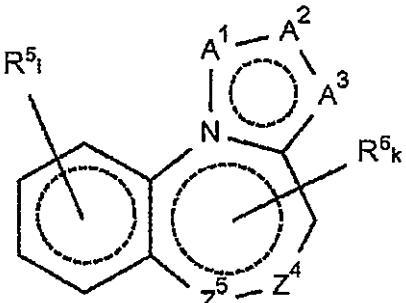
(4),



(5),



(Ic),

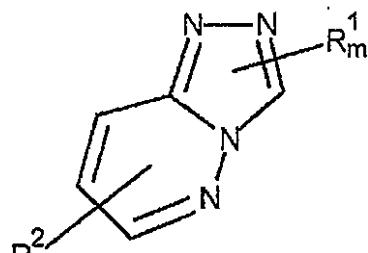


(7)

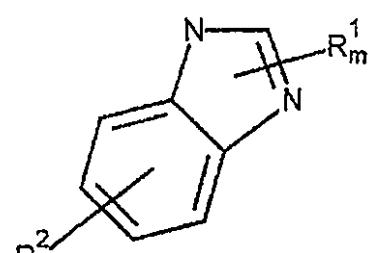
Y^1 、 Y^2 、 Z^4 、 Z^5 、 R^{1m} のm、 R^1 、 R^3 、 R^n のn、 R^2 、 R^4 、 R^{12} のp、 R^{12} 、 R^{13} のq、 R^{13} 、 R^5_1 のl、 R^5 、 R^6_k のk、 R^6 、 A^1 、 A^2 および A^3 は上記定義と同じ意味を有する、化合物。

[5] [1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物であって、前記化合物が、一般式(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(5b)、(Ic)または(7a)、特に(2a)、(3a)、(4a)、(5a)、(5b)または(7a)、より特定的には(2a)、(3a)、(4a)、(5a)または(5b)を含み、

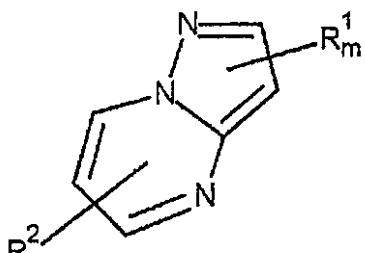
【化15-3】



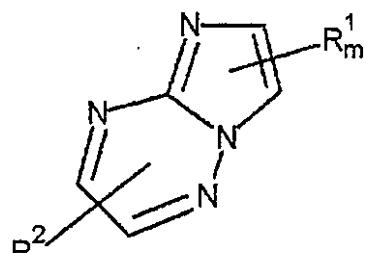
(2a),



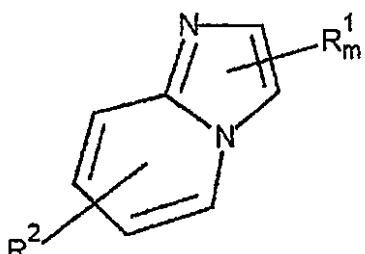
(3a),



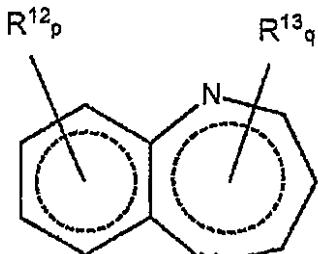
(4a),



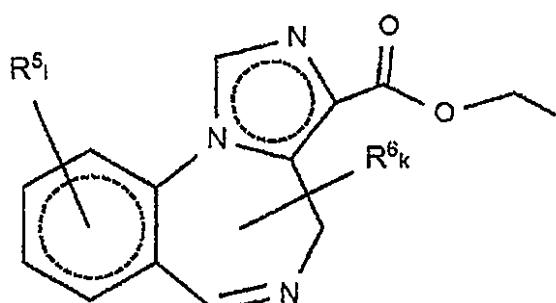
(5a),



(5b),



(1c),



(7a)

または

R^1_m の m 、 R^1 、 R^3 、 R^2_n の n 、 R^2 、 R^4 、 $R^{12}p$ の p 、 R^{12} 、 $R^{13}q$ の q 、 R^{13} 、 R^5_1 の l 、 R^5 、 R^6_k の k および R^6 は上記定義と同じ意味を有する、化合物。

[6] [1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物であつて、

- R^1 の m は 1 であり、 R^1 は、
- 非置換フェニル、
- 置換基として $C_1 \sim C_4$ - アルキル、F、Cl、Br、I、-CN を含む置換フェニル（特に前記置換フェニルは置換基として少なくとも 1 つの -F を含む）、
- 非置換ビフェニル、
- 置換基として少なくとも 1 つの -CN を含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも 1 つの -CN を含む置換ビフェニル、または

- 置換基として少なくとも 1 つの - C N を含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも 1 つの - C N を含む置換ビフェニルであって、特に 1 つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも 1 つの - F を含み、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも 1 つの - F を含む置換ビフェニル、または

- - (C = O) - R³ (R³ はピリジン) である、化合物。

[7] [1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物であって、

- R² の n は 1 または 2 であり、R² は、

- 非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、特に C₄ - シクロアルキル、

- 非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、特に t e r t - ブチル、または

- - O - C H₂ - R⁴ (R⁴ は置換または非置換 5 員環ヘテロアリール、特に R⁴ は置換または非置換トリアゾール)、

- 非置換 C₁ ~ C₆ アルコール、特に C₃ アルコール、より特定的にはイソプロパノール、

- ハロゲン、特に - F、

- 非置換 6 員環ヘテロアリール、特にピリジンである、化合物。

[8] [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物であって、

- R² の n は 2 であり、

- 1 つの R² は、

- 非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、特に C₄ - シクロアルキル、または

- 非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、特に t e r t - ブチルであり、

- 他の R² は、

- - O - C H₂ - R⁴ (R⁴ は置換または非置換 5 員環ヘテロアリール、特に置換または非置換トリアゾール) であり、または

- 1 つの R² は、

- 非置換 C₁ ~ C₆ アルコール、特に C₃ アルコール、より特定的にはイソプロパノールであり、

- 他の R² は、

ハロゲン、特に - F である、化合物。

[9] [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物であって、R² の n は 1 であり、R² は非置換 C₁ ~ C₆ アルコール、特に C₃ アルコール、または非置換 6 員環ヘテロアリール、特にピリジンであり、特に R² は C₃ アルコール、より特定的にはイソプロパノールである、化合物。

[10] [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物であって、

- R⁵ の 1 は 1 であり、R⁵ は、

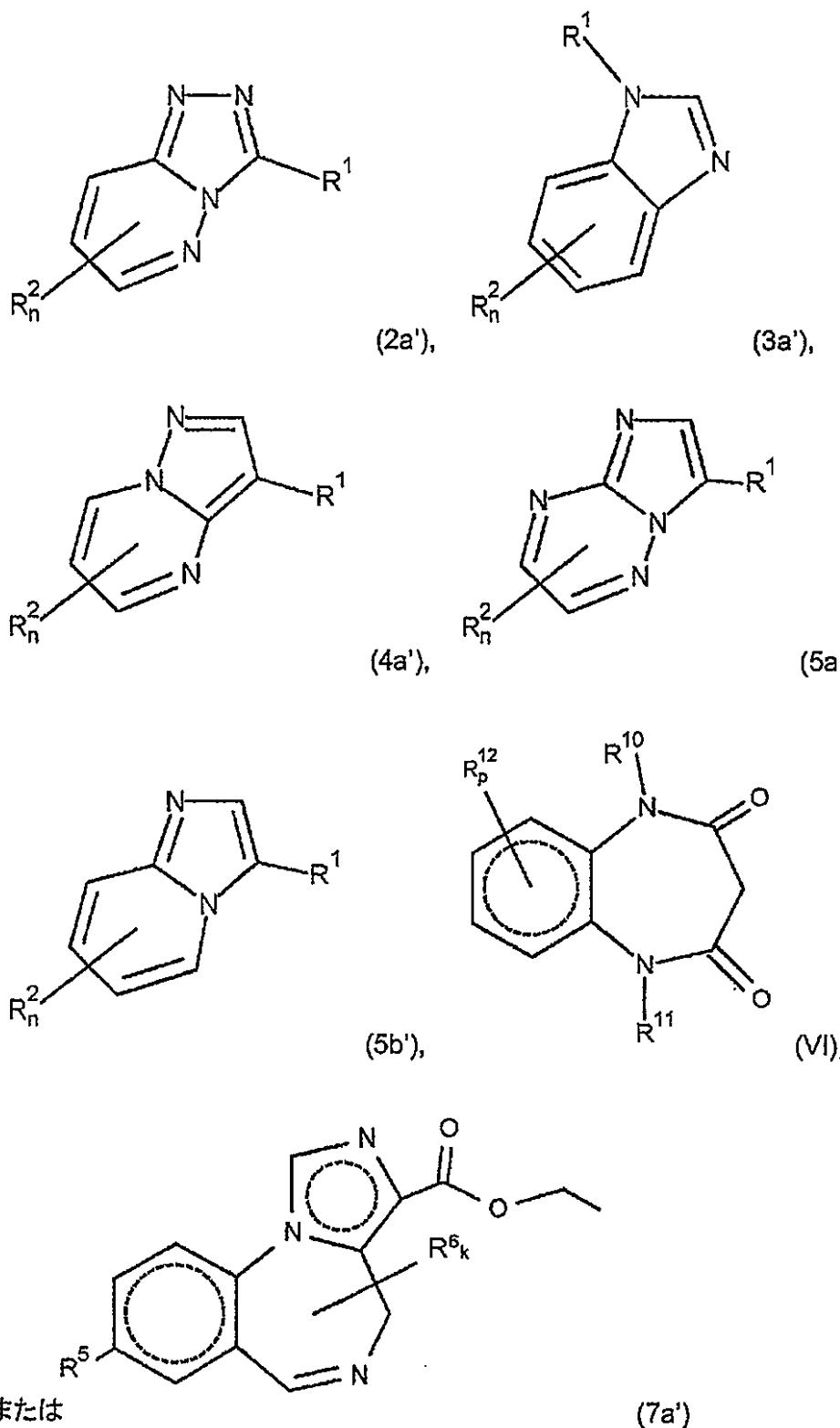
- I、C l、B r、F、特に I、または

- C₂ アルキニルである、化合物。

[11] [1] ~ [10] のいずれかに記載の化合物であって、R⁶ の k は 1 であり、R⁶ は置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、特に置換または非置換 C₆ アリール、5 ~ 6 員環の置換または非置換ヘテロアリール、より特定的にはフェニル、F もしくは C l で置換されたフェニル、チオフェンまたはピリジンである、化合物。

[12] [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物であって、前記化合物が、一般式 (2 a')、(3 a')、(4 a')、(5 a')、(5 b')、(V I) または (7 a')、特に (2 a')、(3 a')、(4 a')、(5 a')、(5 b') または (7 a')、さらにより特定的には (2 a')、(3 a')、(4 a')、(5 a') または (5 b') を含み、

【化 15 - 4】



または

- R¹⁰ は置換または非置換アリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、または水素、特に水素であり、
 - R¹¹ は置換または非置換アリール、置換または非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、または水素、特に置換または非置換アリール、より特定的にはフェニルであり、
 - R¹² の p は 1 であり、R¹² は I、Br、Cl または F、特に Cl であり、
 - R¹、R³、R²_n の n、R²、R⁴、R¹⁰、R¹¹、R¹² の p、R¹²、R⁵、R^{6k} の k、および R⁶ は上記定義と同じ意味を有する、化合物。
- [13] [1] ~ [12] のいずれかに記載の化合物であって、前記化合物が、一般式

(2a')、(3a')、(4a')、(5a')、(5b')、(VI)または(7a')、特に(2a')、(3a')、(4a')、(5a')、(5b')または(7a')、さらにより特定的には(2a')、(3a')、(4a')、(5a')または(5b')を含み、

式中、

- R¹は、
 - 式(2a')の場合、
 - 置換または非置換C₆アリール、特に
 - 非置換フェニル、
 - 置換基としてC₁~C₄-アルキル、F、Cl、Br、I、-CNを含む置換フェニル（特に前記置換フェニルは置換基として少なくとも1つの-Fを含む）であり、
 - 式(3a')、(5a')または(5b')の場合、
 - 置換または非置換ビフェニル、特に
 - 非置換ビフェニル、
 - 置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニルであって、特に1つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含み、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含む置換ビフェニルであり、または
 - 式(4a')の場合、
 - -(C=O)-R³ (R³は置換または非置換C₆ヘテロアリール)であり、特に
 - R³はピリジンであり、

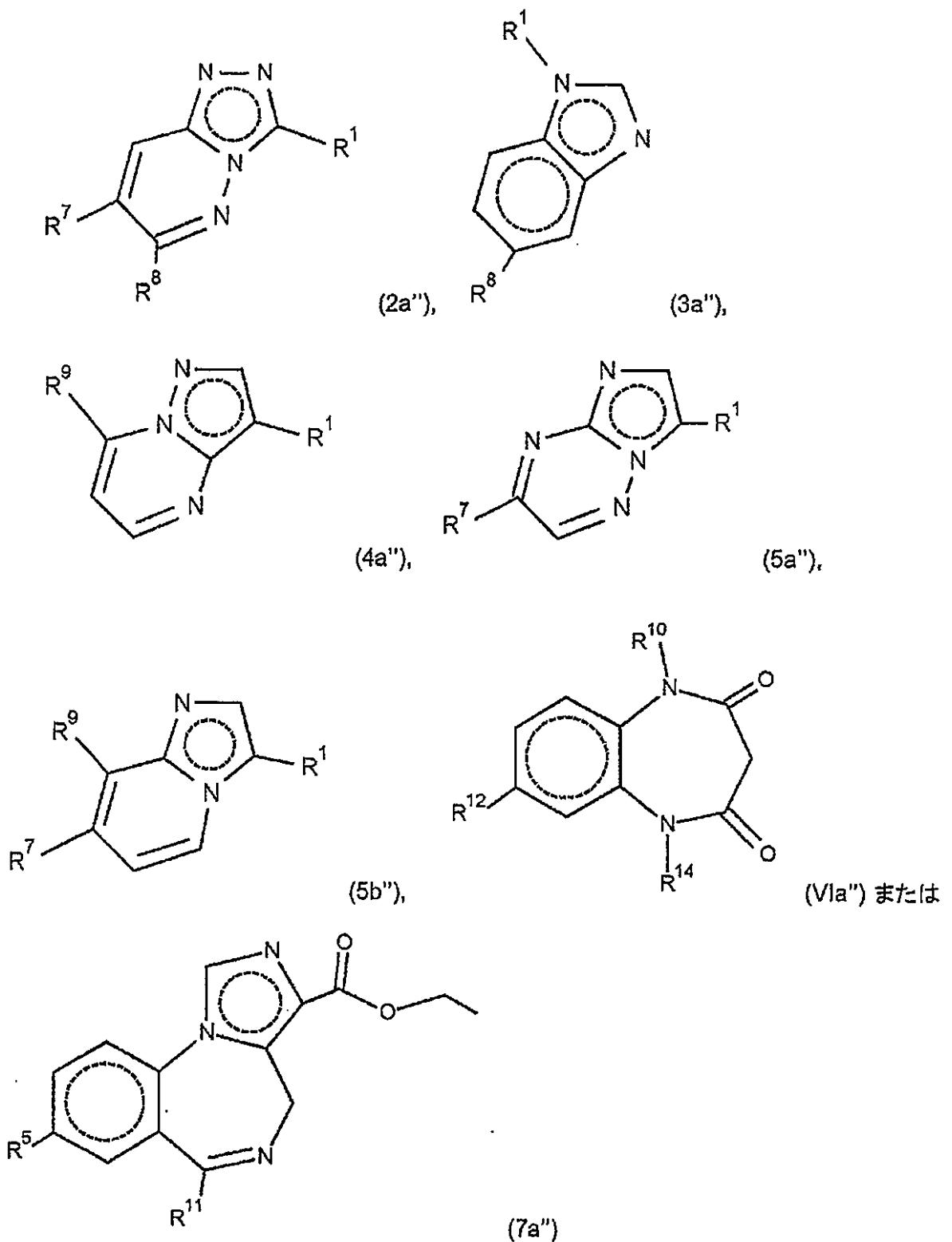
- R⁵は、

- 式(7a')の場合、
 - C₂アルキニルまたはI、特にC₂アルキニルであり、

式中、R²_n、R¹₀、R¹₁およびR¹₂_pおよびR⁶_kは上記定義と同じ意味を有する、化合物。

[14][1]~[13]のいずれかに記載の化合物であって、前記化合物が、一般式(2a'')、(3a'')、(4a'')、(5a'')、(5b'')、(VIa'')または(7a'')、特に(2a'')、(3a'')、(4a'')、(5a'')、(5b'')または(7a'')、より特定的には(2a'')、(3a'')、(4a'')、(5a'')、(5b'')または(5b'')を含み、

【化 1 5 - 5】

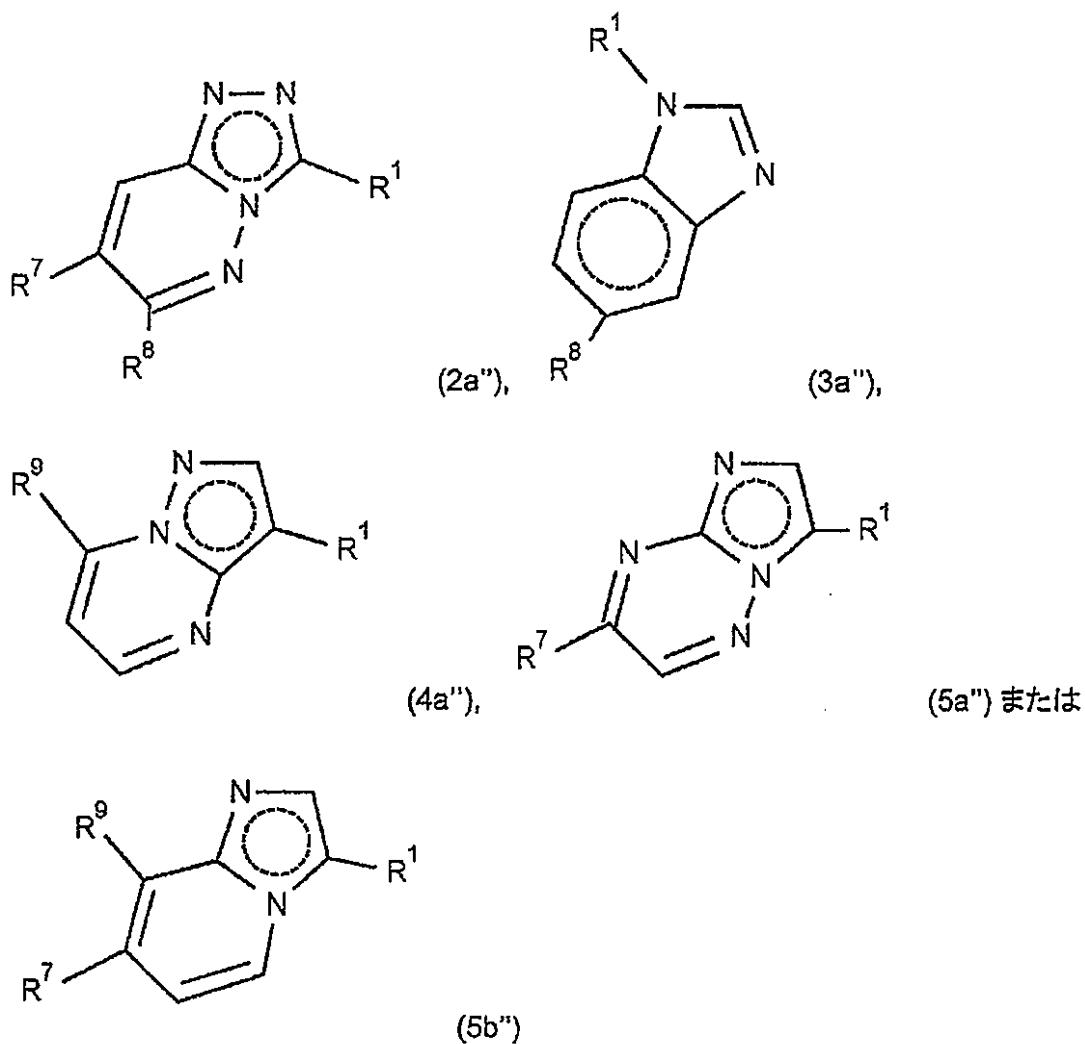
式中、R¹は上記定義と同じ意味を有し、- R⁷は、

- 非置換C₁～C₆アルキル、特にtert-ブチル、
- 非置換C₃～C₈シクロアルキル、特にC₄-シクロアルキル、
- 非置換C₁～C₆アルコール、特にC₃アルコールであり、特に
- R⁷は、式(2a'')の場合、
 - 非置換C₁～C₆アルキル、特にtert-ブチル、または
 - 非置換C₃～C₈シクロアルキル、特にC₄-シクロアルキルであり、または

- R^7 は、式(5a'')または(5b'')の場合、
 - 非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコール、特に C_3 アルコールであり、
 - R^8 は、
 - - $O - CH_2 - R^4$ (R^4 は置換または非置換5員環ヘテロアリール、特に置換または非置換トリアゾール)、または
 - 非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコール、特に C_3 アルコールであり、特に
 - R^8 は、式(2a'')の場合、
 - - $O - CH_2 - R^4$ (R^4 は置換または非置換5員環ヘテロアリール、特に置換または非置換トリアゾール) であり、または
 - R^8 は、式(3a'')の場合、
 - 非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコール、特に C_3 アルコールであり、
 - R^9 は、
 - 非置換 C_6 ヘテロアリール、特にピリジン、または
 - ハロゲン、特に -F であり、
 - R^9 は、式(4a'')の場合、
 - 非置換6員環ヘテロアリール、特にピリジン、または
 - R^9 は、式(5b'')の場合、
 - ハロゲン、特に -F であり、
 - R^{10} は、
 - $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは水素、特に水素であり、
 - R^{11} は置換または非置換アリールまたはヘテロアリール、特にピリジン、チオフェン、フェニルまたはFもしくはC1で置換されたフェニルであり、
 - R^{14} は置換または非置換アリールまたはヘテロアリール、特に置換または非置換アリール、より特定的にはフェニルであり、
 - R^{12} はI、Cl、BrまたはF、特にClであり、
 - R^5 は C_2 アルキニルまたはI、特に C_2 アルキニルである、
- 化合物。

[15] [1] ~ [14] のいずれかに記載の化合物であって、前記化合物が、一般式(2a'')、(3a'')、(4a'')、(5a'')または(5b'')を含み、

【化 1 5 - 6】



式中、

- 式 (2 a ' ') の場合、
- R¹ は、
 - 非置換フェニル、
 - 置換基として C₁ ~ C₄ - アルキル、F、C l、B r、I、- C N を含む置換フェニル（特に前記置換フェニルは置換基として少なくとも 1 つの - F を含む）であり、
- R⁷ は、
 - 非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、特に t e r t - ブチル、または
 - 非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、特に C₄ - シクロアルキルであり、および
- R⁸ は、
 - - O - C H₂ - R⁴ (R⁴ は置換または非置換 5 員環ヘテロアリール、特に置換または非置換トリアゾール) であり、
- 式 (3 a ' ') の場合、
- R¹ は、
 - 非置換ビフェニル、
 - 置換基として少なくとも 1 つの - C N を含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも 1 つの - C N を含む置換ビフェニル、または
- 置換基として少なくとも 1 つの - C N を含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも 1 つの - C N を含む置換ビフェニルであって、特に 1 つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも 1 つの - F を含み

、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含む置換ビフェニルであり、

- 特にR¹は、

- 置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニルであり、

- R⁸は、

- 非置換C₁～C₆アルコール、特にC₃アルコール、より特定的にはイソプロパノールであり、

- 式(4a'')の場合、

- R¹は、

- (C=O)-R³(R³は非置換6員環ヘテロアリール、特にR³はピリジン)であり、および

- R⁹は、

- 非置換C₆ヘテロアリール、特にピリジンであり、

- 式(5a'')の場合、

- R¹は、

- 非置換ビフェニル、

- 置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニルであって、特に1つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含み、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含む置換ビフェニルであり、

- 特にR¹は、

- 置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニルであって、特に1つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含み、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含む置換ビフェニルであり、

- R⁷は、

- 非置換C₁～C₆アルコール、特にC₃アルコール、より特定的にはイソプロパノールであり、

- 式(5b'')の場合、

- R¹は、

- 非置換ビフェニル、

- 置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニルであって、特に1つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含み、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含む置換ビフェニルであり、

- 特にR¹は、

- 置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニル、特に親部分に結合していないフェニル部分上に、置換基として少なくとも1つの-CNを含む置換ビフェニルであって、特に1つのフェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含み、より特定的には各フェニル部分がさらに置換基として少なくとも1つの-Fを含む置換ビフェニルであり、

- R⁷は、

- 非置換C₁～C₆アルコール、特にC₃アルコール、より特定的にはイソプロパノールであり、

- R⁹は、

- ハロゲン、特に - F である、化合物。

[16] セロトニン誘発搔痒、ヒスタミン誘発搔痒、クロロキン誘発搔痒、化合物 48 / 80 (C A S 番号 9 4 7 2 4 - 1 2 - 6) 誘発搔痒および胆汁酸誘発搔痒、特にセロトニン誘発搔痒、クロロキン誘発搔痒、化合物 48 / 80 誘発搔痒および胆汁酸誘発搔痒、より特定的にはセロトニン誘発搔痒の予防に使用するための、[1] または [15] のいずれかに記載の化合物。

[17] 動物における搔痒の処置に使用するための、[1] または [15] のいずれかに記載の化合物。

[18] 搔痒の処置に使用するための陽性アロステリック 2 または 3 GABA_A 受容体モジュレーターであって、特に [1] ~ [15] のいずれかによるモジュレーター。