

【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 0 7 D 243/24 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 243/24

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/5513

C 0 7 D 471/04 1 0 8 E

A 6 1 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

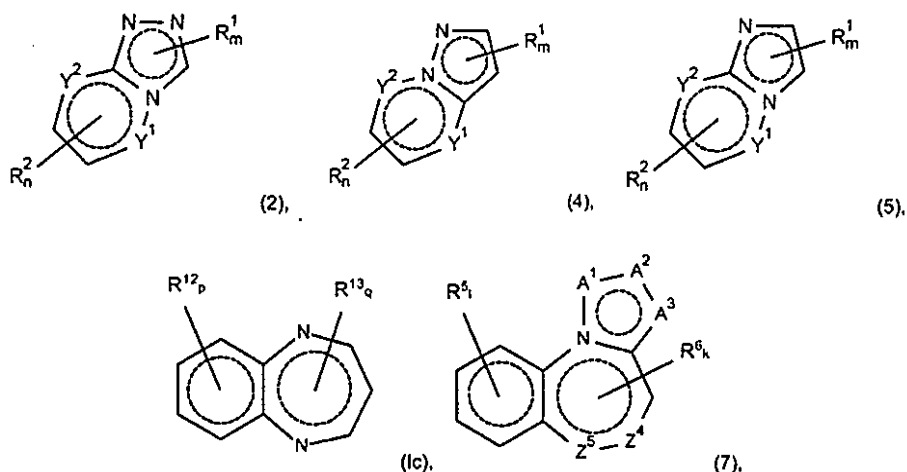
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における掻痒状態の処置において使用するための、G A B A<sub>A</sub> 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 )、( 1 c ) または ( 7 ) :

## 【化 1】



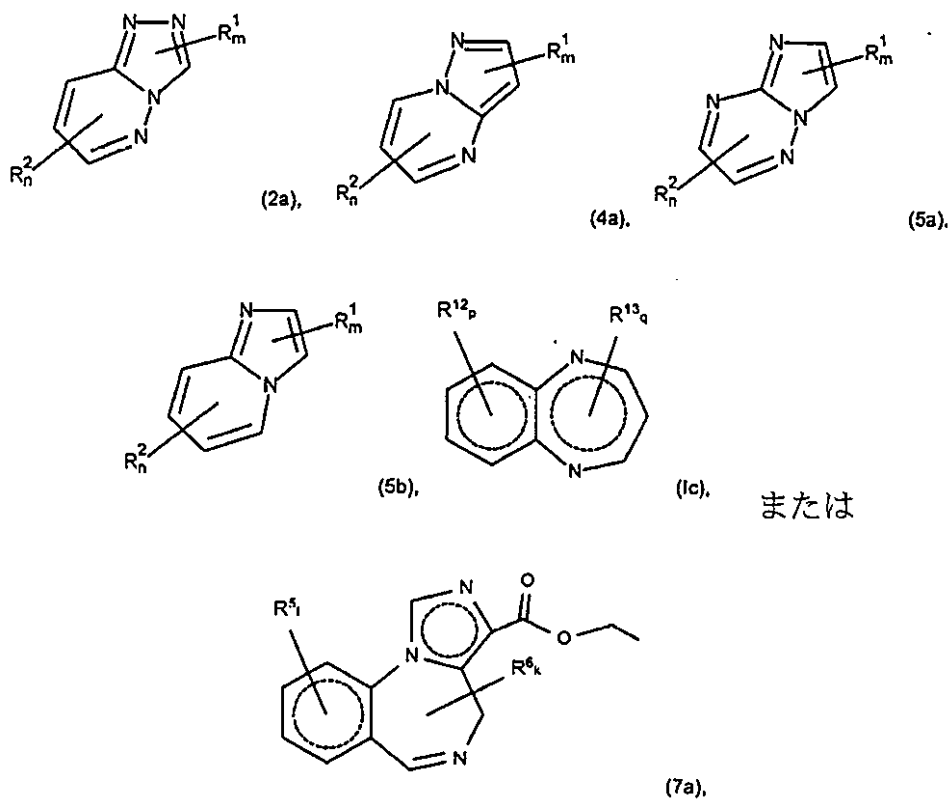
## [ 式中 : ]

$Y^1$  および  $Y^2$  は互いに独立して - C または - N であり、  
 $R_m^1$  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、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、  
 $R_n^2$  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、または - O - CH<sub>2</sub> -  $R^4$  であり、 $R^4$  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 -  $R^7$  であり、  
 $R^7$  は  $C_1 \sim C_6$  - アルキルであり、  
 $A^3$  は - (C = O) - O -  $R^7$  であり、 $R^7$  は  $C_1 \sim C_6$  - 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  $C_1 \sim C_4$  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  $C_1 \sim C_3$  アルキル、酸素または水素であり、  
 $R^{12p}$  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  $C_1 \sim C_4$  - アルキル、I、Br、Cl または F であり、  
 $R^{13q}$  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  $C_1 \sim C_3$  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)、(1c) または (7a) :

## 【化 2】



または

〔式中：

$R_m^1$  の  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R_n^2$  の  $n$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{12}_p$  の  $p$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}_q$  の  $q$ 、 $R^{13}$ 、 $R^5_i$  の  $i$ 、 $R^5$ 、 $R^6_k$  の  $k$  および  $R^6$  は上記定義と同じ意味を有する〕  
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、

$R_m^1$  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、または - CN を含む置換フェニル、

非置換ビフェニル、または

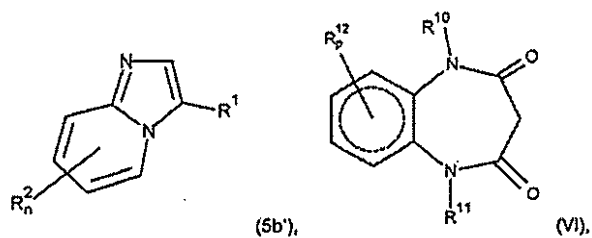
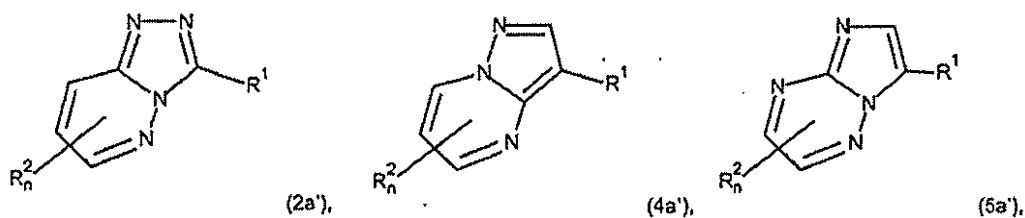
置換基として少なくとも 1 つの - CN を含む置換ビフェニルである、

医薬組成物。

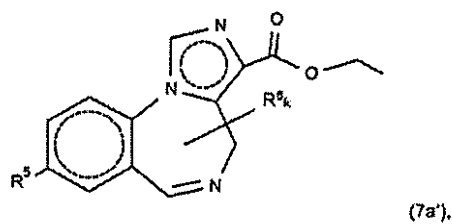
## 【請求項 4】

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 (2 a')、(4 a')、(5 a')、(5 b')、(VI) または (7 a') ；

## 【化 3】



または



## [ 式中：

$R^{10}$  は置換または非置換アリール、置換または非置換  $C_1 \sim C_3$  アルキル、または水素であり、

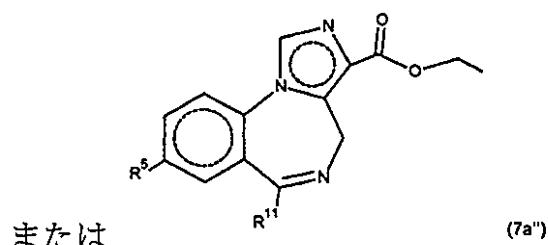
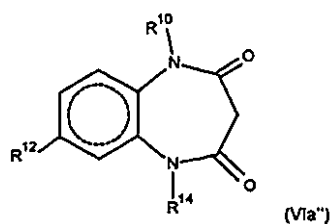
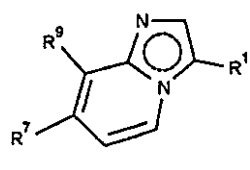
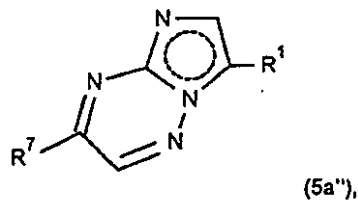
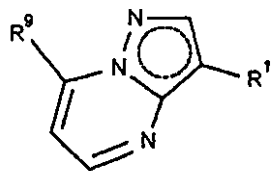
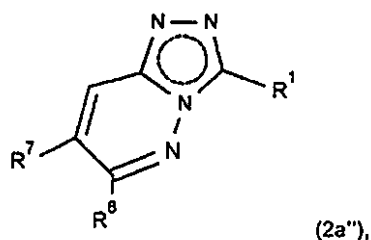
$R^{11}$  は置換または非置換アリール、置換または非置換  $C_1 \sim C_3$  アルキル、または水素であり、

$R^{12}_p$  の  $p$  は 1 であり、 $R^{12}$  は  $H$ 、 $Br$ 、 $Cl$  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'') である：

## 【化 4】



## [ 式中：

$R^7$  は、

非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、

非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、または

非置換  $C_1 \sim C_6$  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である)、または

非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコールであり

$R^9$  は、

非置換  $C_6$  ヘテロアリール、または

ハロゲンであり、または

$R^9$  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、

$R^{10}$  は、

$C_1 \sim C_3$  アルキルまたは水素であり、

$R^{11}$  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であり、

$R^{12}$  は I、Cl、Br または F であり、または

R<sup>5</sup> は C<sub>2</sub> 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】

掻痒状態が、セロトニン誘発掻痒、ヒスタミン誘発掻痒、クロロキン誘発掻痒、化合物 48/80 誘発掻痒または胆汁酸誘発掻痒である、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<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 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】

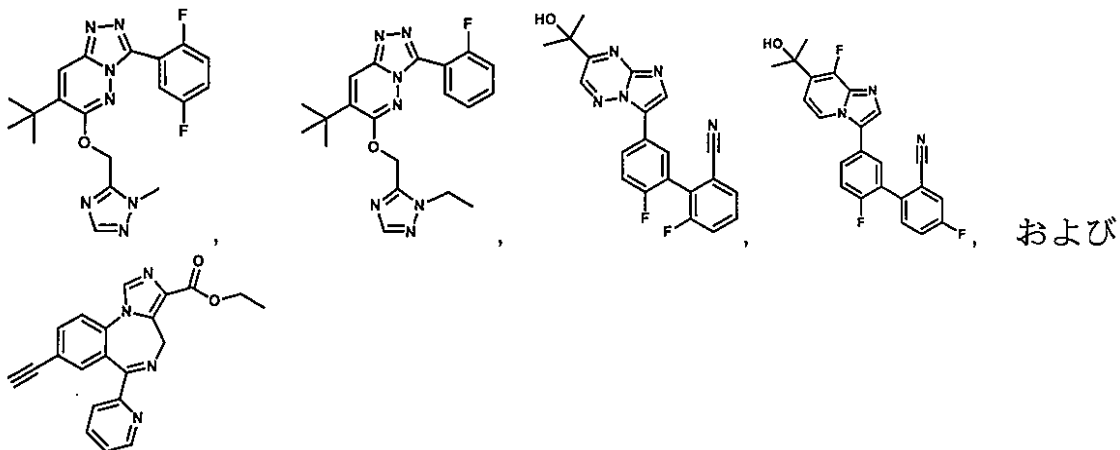
掻痒状態が、アトピー性皮膚炎、腎臓疾患、肝臓疾患、またはオピオイドによる処置に伴う、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【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】

掻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、掻痒が抗ヒスタミン剤で処置できない、医薬組成物。

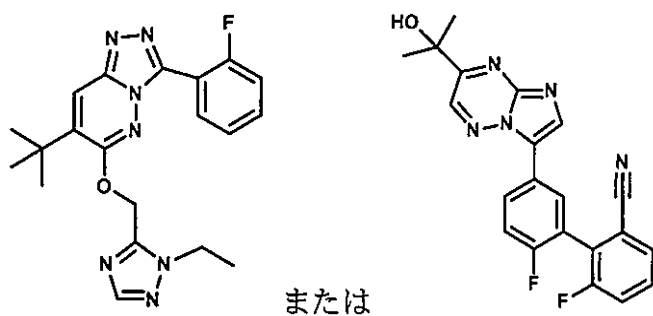
【請求項 13】

掻痒が、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 12 に記載の医薬組成物。

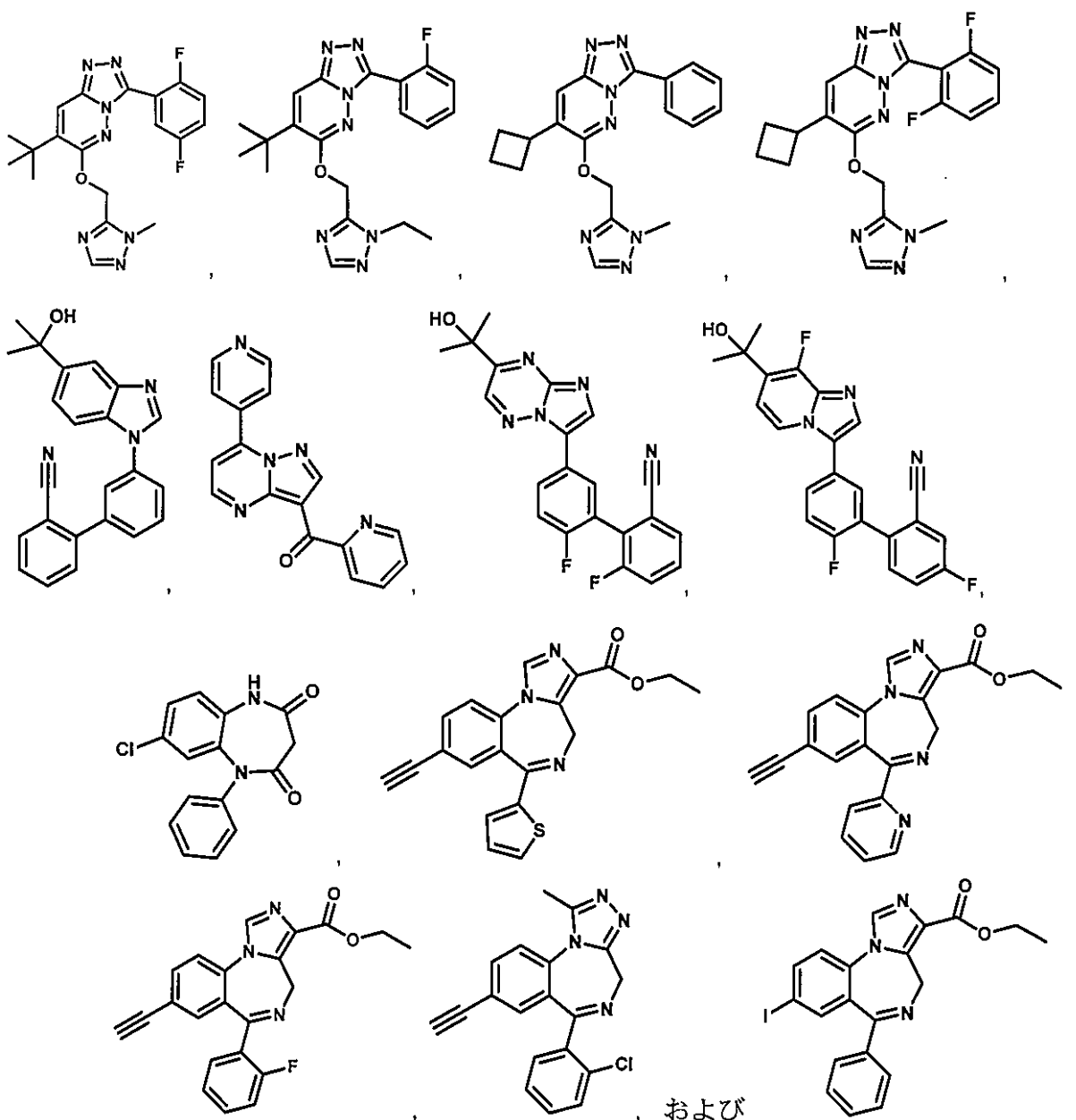
## 【請求項 15】

犬に投与する際に化合物が約 0.05 mg / 日 ~ 10 mg / 日の薬量で使用される、請求項 23 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  $0.01 \text{ mg/kg}$  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  $0.03 \text{ mg/kg}$  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。

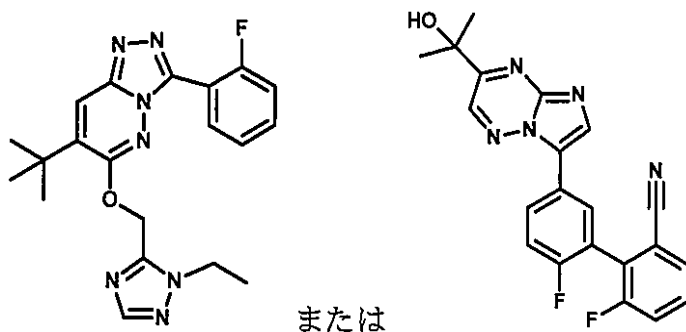
【請求項 18】

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】

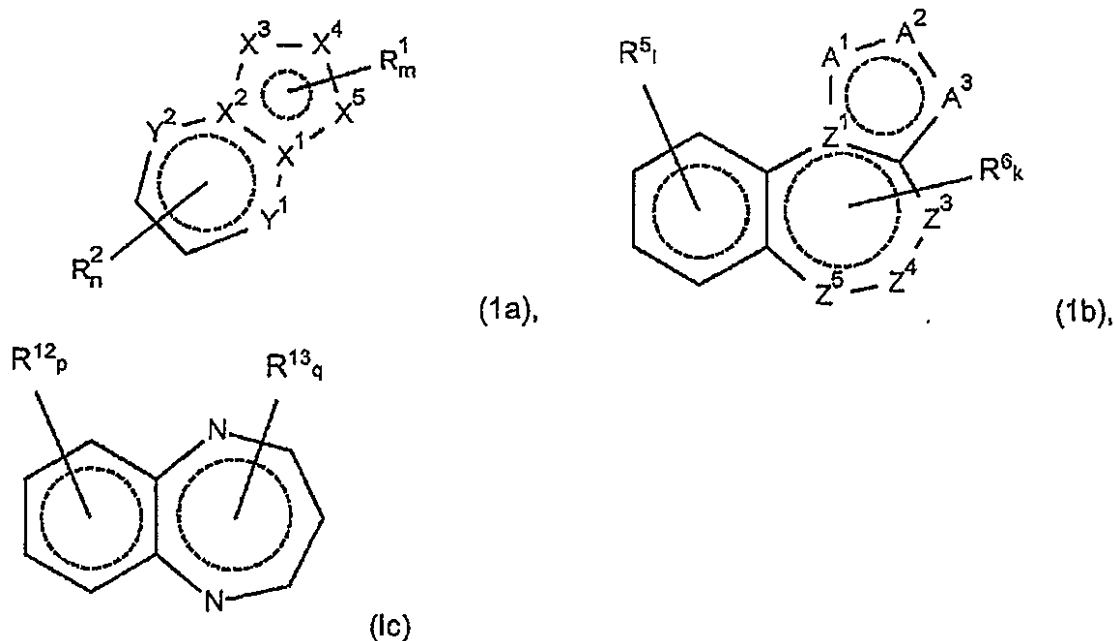
以前に記載されているように、運動活性、筋弛緩作用および運動協応を評価した (Rälvénius, W. T., Benke, D., Acuna, M. A., Rudolph, U. & Zeilhofer, H. U. *Nature Communications*, 2015, 6)。簡潔には、試験の 60 分前に TPA023B ( $1 \text{ mg/kg}$ 、経口) または溶媒を投与した。TPA023B 投与後 60 ~ 120 分の時間間隔の間、運動活性を分析した。運動協応は、5 分以内に  $4 \text{ rpm}$  から  $40 \text{ rpm}$  ま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  $20 \text{ cm}$  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] 掻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 15 - 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、
- $R^1_m$  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) -  $R^3$  であり、 $R^3$  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、
- $R^2_n$  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 - CH<sub>2</sub> -  $R^4$  であり、 $R^4$  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、
- $A^1$  および  $A^2$  は互いに独立して - C、- N または - (C=O) - O -  $R^{7'}$  であり、 $A^3$  は - (C=O) - O -  $R^{7'}$  であり、-  $R^{7'}$  は  $C_1 \sim C_6$  - アルキルであり、特に  $A^1$  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 -  $R^{7'}$  であり、 $R^{7'}$  は  $C_1 \sim C_6$  - 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、
- $R^5_l$  の  $l$  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、
- $R^6_k$  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、
- $R^{12}$  の  $p$  は 1 または 2、特に 1 であり、
- $R^{12}$  は互いに独立して置換または非置換  $C_1 \sim C_4$  - アルキル、I、Br、Cl ま

たは F であり、

- $R^{13}$  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  $C_1 \sim C_3$  アルキル、酸素または水素である、化合物。

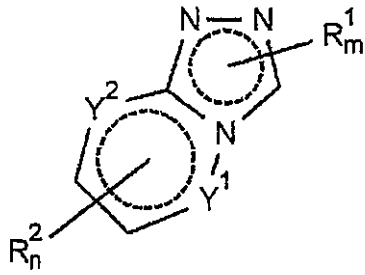
[ 2 ] [ 1 ] に記載の搔痒の処置に使用するための化合物であって、前記化合物が陽性アロステリック 2 および / または 3 G A B A<sub>A</sub> 受容体モジュレーターである、化合物。

[ 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 )、より特定のには ( 1 a ) を含み、式中、

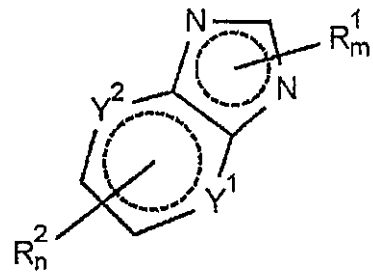
- $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は互いに独立して - C または - N であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうち少なくとも 2 つは - N であり、
- $Y^1$  および  $Y^2$  は互いに独立して - C または - N であり、
- $R^1_m$  の m は 1 であり、
- $R^1$  は非置換フェニル、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、F、Cl、Br、I、- CN で置換されたフェニル、置換または非置換ビフェニル、または - ( C = O ) -  $R^3$  であり、 $R^3$  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、より特定のには 6 員環ヘテロアリールであり、
- $R^2_n$  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  $C_3 \sim C_8$  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 - CH<sub>2</sub> -  $R^4$  であり、 $R^4$  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 -  $R^{7'}$  であり、 $R^{7'}$  は  $C_1 \sim C_4$  - アルキル、特に  $C_1 \sim C_2$  - アルキル、より特定のには  $C_2$  - アルキルであり、
- $R^5_l$  の l 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、
- $R^6_k$  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、より特定の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、
- $R^{12}$  の p は 1 であり、
- $R^{12}$  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、
- $R^{13}$  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  $C_1 \sim C_3$  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 )、より特定のには ( 2 )、( 3 )、( 4 ) または ( 5 ) を含み、

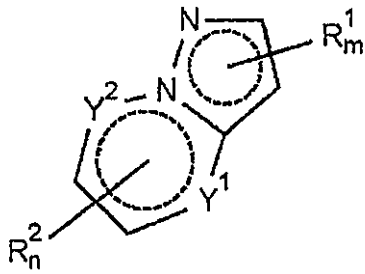
## 【化 1 5 - 2】



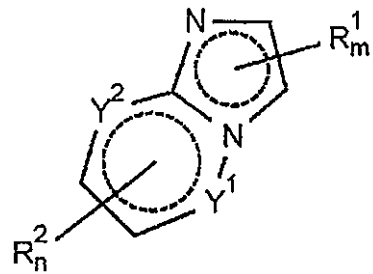
(2),



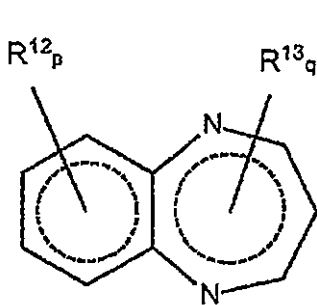
(3),



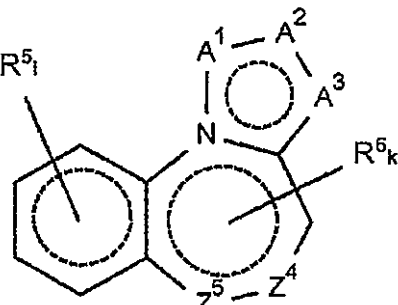
(4),



(5),



(lc),

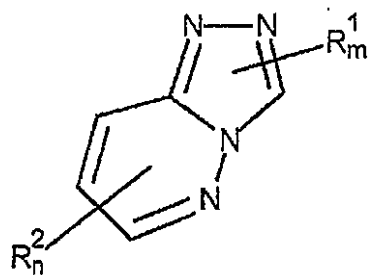


(7)

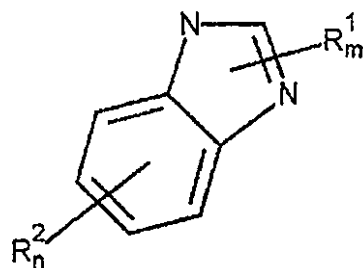
$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $R^1_m$  の  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^2_n$  の  $n$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{12}_p$  の  $p$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}_q$  の  $q$ 、 $R^{13}$ 、 $R^5_l$  の  $l$ 、 $R^5$ 、 $R^6_k$  の  $k$ 、 $R^6$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  および  $A^3$  は上記定義と同じ意味を有する、化合物。

〔 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 ( 2 a )、( 3 a )、( 4 a )、( 5 a )、( 5 b )、( I c ) または ( 7 a )、特に ( 2 a )、( 3 a )、( 4 a )、( 5 a )、( 5 b ) または ( 7 a )、より特定的には ( 2 a )、( 3 a )、( 4 a )、( 5 a ) または ( 5 b ) を含み、

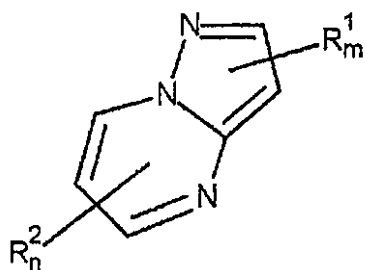
## 【化 15 - 3】



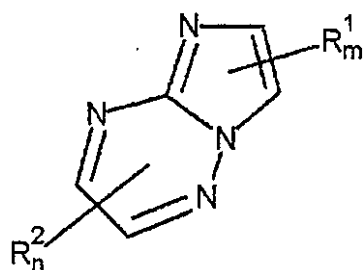
(2a),



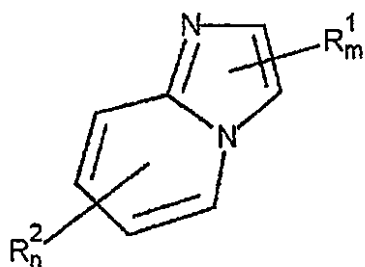
(3a),



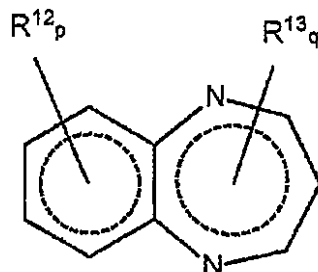
(4a),



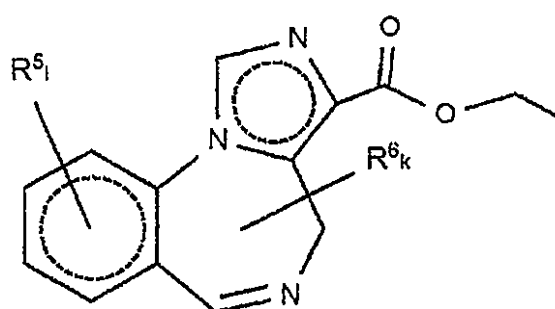
(5a),



(5b),



(1c),



または

(7a)

$R_m^1$  の  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R_n^2$  の  $n$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{12}$  の  $p$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  の  $q$ 、 $R^{13}$ 、 $R_l^5$  の  $l$ 、 $R^5$ 、 $R_k^6$  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って、

- $R^1$  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 - 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、または

- (C=O) - R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>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、

- R<sup>2</sup>のnは1または2であり、R<sup>2</sup>は、
  - 非置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルキル、特にC<sub>4</sub>-シクロアルキル、
  - 非置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、特にtert-ブチル、または
  - O-CH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は置換または非置換5員環ヘテロアリール、特にR<sup>4</sup>は置換または非置換トリアゾール)、
  - 非置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコール、特にC<sub>3</sub>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、

- R<sup>2</sup>のnは2であり、
  - 1つのR<sup>2</sup>は、
    - 非置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルキル、特にC<sub>4</sub>-シクロアルキル、または
    - 非置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、特にtert-ブチルであり、
  - 他のR<sup>2</sup>は、
    - O-CH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>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R<sup>2</sup>は、
  - 非置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコール、特にC<sub>3</sub>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R<sup>2</sup>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、R<sup>2</sup>のnは1であり、R<sup>2</sup>は非置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコール、特にC<sub>3</sub>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R<sup>2</sup>はC<sub>3</sub>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。

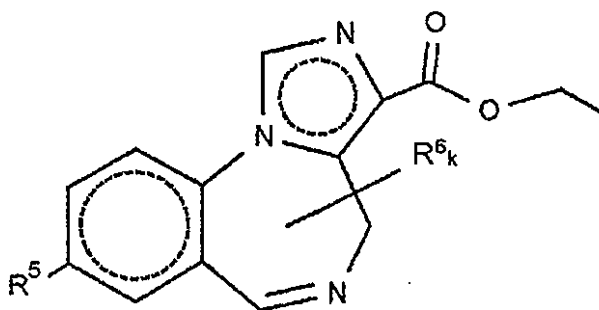
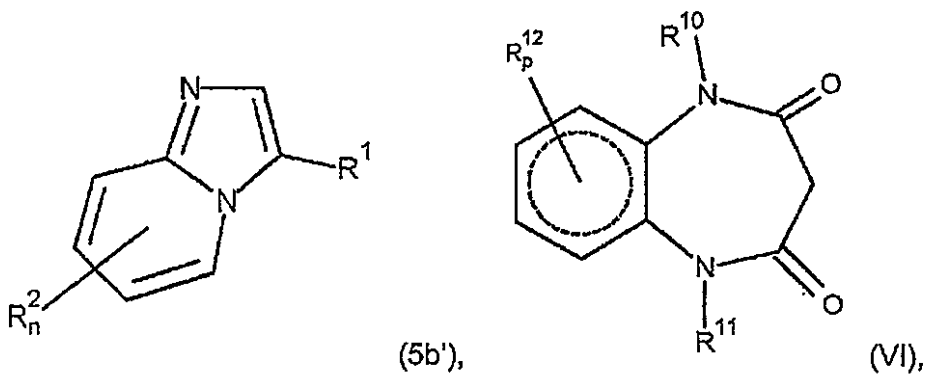
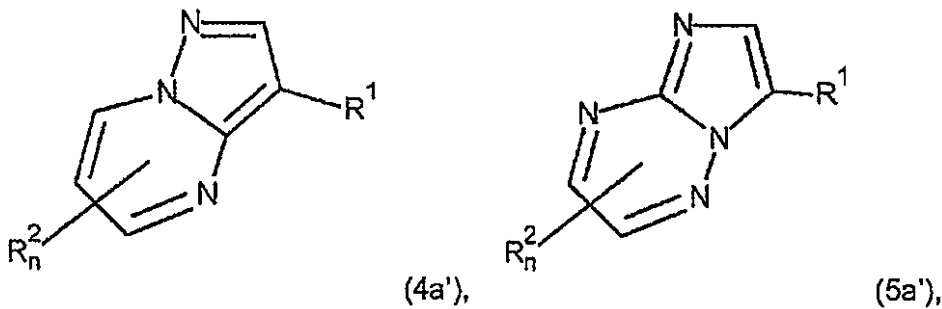
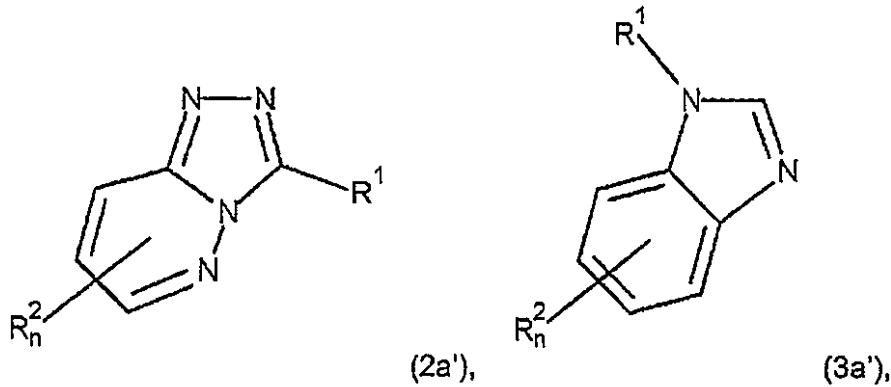
[10][1] ~ [9]のいずれかに記載の化合物であって、

- R<sup>5</sup>のlは1であり、R<sup>5</sup>は、
  - I、Cl、Br、F、特にI、または
  - C<sub>2</sub>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、R<sup>6</sup>のkは1であり、R<sup>6</sup>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C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル、特に置換または非置換C<sub>6</sub>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Clで置換されたフェニル、チオフエ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(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、

## 【化 1 5 - 4】



または

(7a')

- $R^{10}$  は置換または非置換アリール、置換または非置換  $C_1 \sim C_3$  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、置換または非置換  $C_1 \sim C_3$  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、
- $R^{12}$  の  $p$  は 1 であり、 $R^{12}$  は  $H$ 、 $Br$ 、 $Cl$  または  $F$ 、特に  $Cl$  であり、
- $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R_n^2$  の  $n$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  の  $p$ 、 $R^{12}$ 、 $R^5$ 、 $R_k^6$  の  $k$ 、および  $R^6$  は上記定義と同じ意味を有する、化合物。

[ 1 3 ] [ 1 ] ~ [ 1 2 ] 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

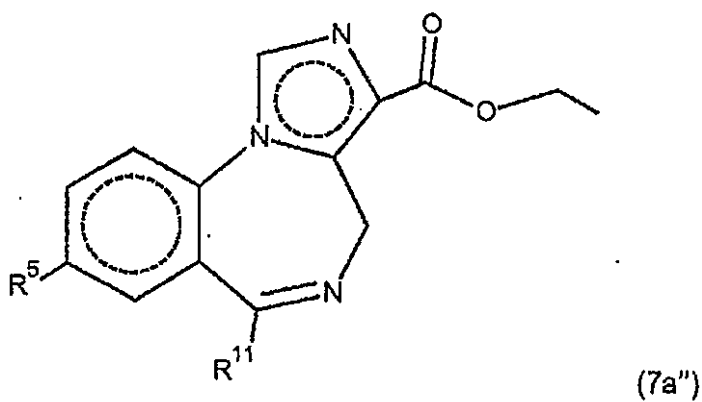
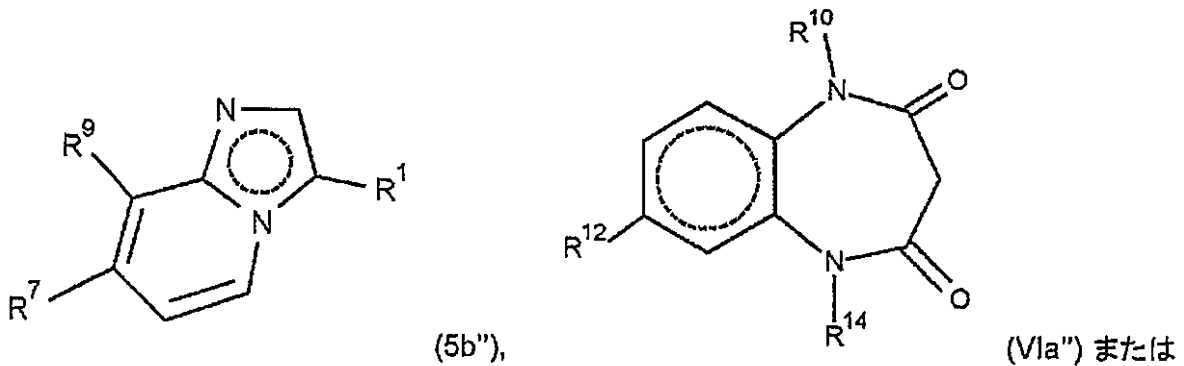
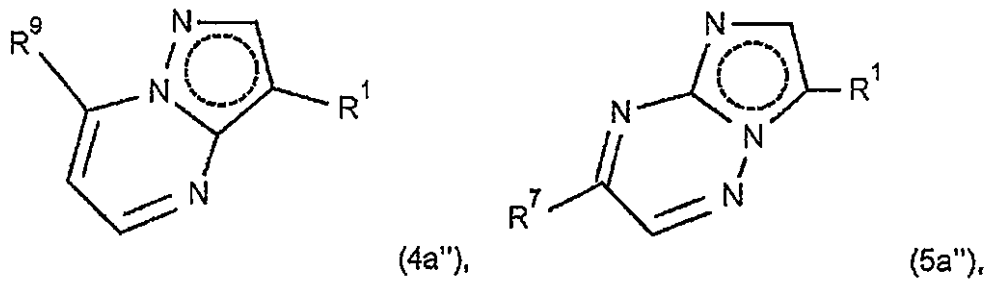
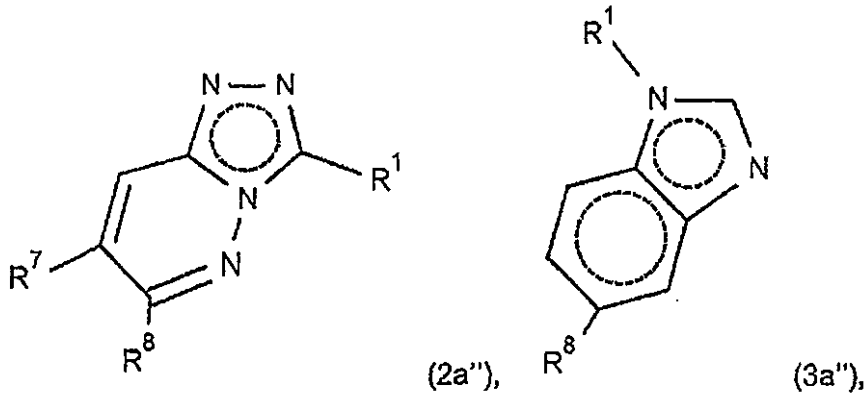
( 2 a ' )、( 3 a ' )、( 4 a ' )、( 5 a ' )、( 5 b ' )、( V I )または( 7 a ' )、特に( 2 a ' )、( 3 a ' )、( 4 a ' )、( 5 a ' )、( 5 b ' )または( 7 a ' )、さらにより特定のには( 2 a ' )、( 3 a ' )、( 4 a ' )、( 5 a ' )または( 5 b ' )を含み、

式中、

- R<sup>1</sup> は、
    - 式( 2 a ' )の場合、
      - 置換または非置換 C<sub>6</sub> アリール、特に
        - 非置換フェニル、
        - 置換基として C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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( 3 a ' )、( 5 a ' )または( 5 b ' )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、より特定の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( 4 a ' )の場合、
        - ( C = O ) - R<sup>3</sup> ( R<sup>3</sup> は置換または非置換 C<sub>6</sub> ヘテロアリール)であり、特に
          - R<sup>3</sup> はピリジンであり、
    - R<sup>5</sup> は、
      - 式( 7 a ' )の場合、
        - C<sub>2</sub> アルキニルまたはI、特にC<sub>2</sub> アルキニルであり、
- 式中、R<sup>2</sup><sub>n</sub>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup><sub>p</sub>およびR<sup>6</sup><sub>k</sub>は上記定義と同じ意味を有する、化合物。

[ 1 4 ] [ 1 ] ~ [ 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 a ' ' )、( 3 a ' ' )、( 4 a ' ' )、( 5 a ' ' )、( 5 b ' ' )、( V I a ' ' )または( 7 a ' ' )、特に( 2 a ' ' )、( 3 a ' ' )、( 4 a ' ' )、( 5 a ' ' )、( 5 b ' ' )または( 7 a ' ' )、より特定のには( 2 a ' ' )、( 3 a ' ' )、( 4 a ' ' )、( 5 a ' ' )または( 5 b ' ' )を含み、

## 【化 15 - 5】



式中、R<sup>1</sup> は上記定義と同じ意味を有し、

- R<sup>7</sup> は、

- 非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、特に tert - ブチル、
- 非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、特に C<sub>4</sub> - シクロアルキル、
- 非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコール、特に C<sub>3</sub> アルコールであり、特に
- R<sup>7</sup> は、式 (2a'') の場合、

- 非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、特に tert - ブチル、または
- 非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、特に C<sub>4</sub> - シクロアルキルであり、または

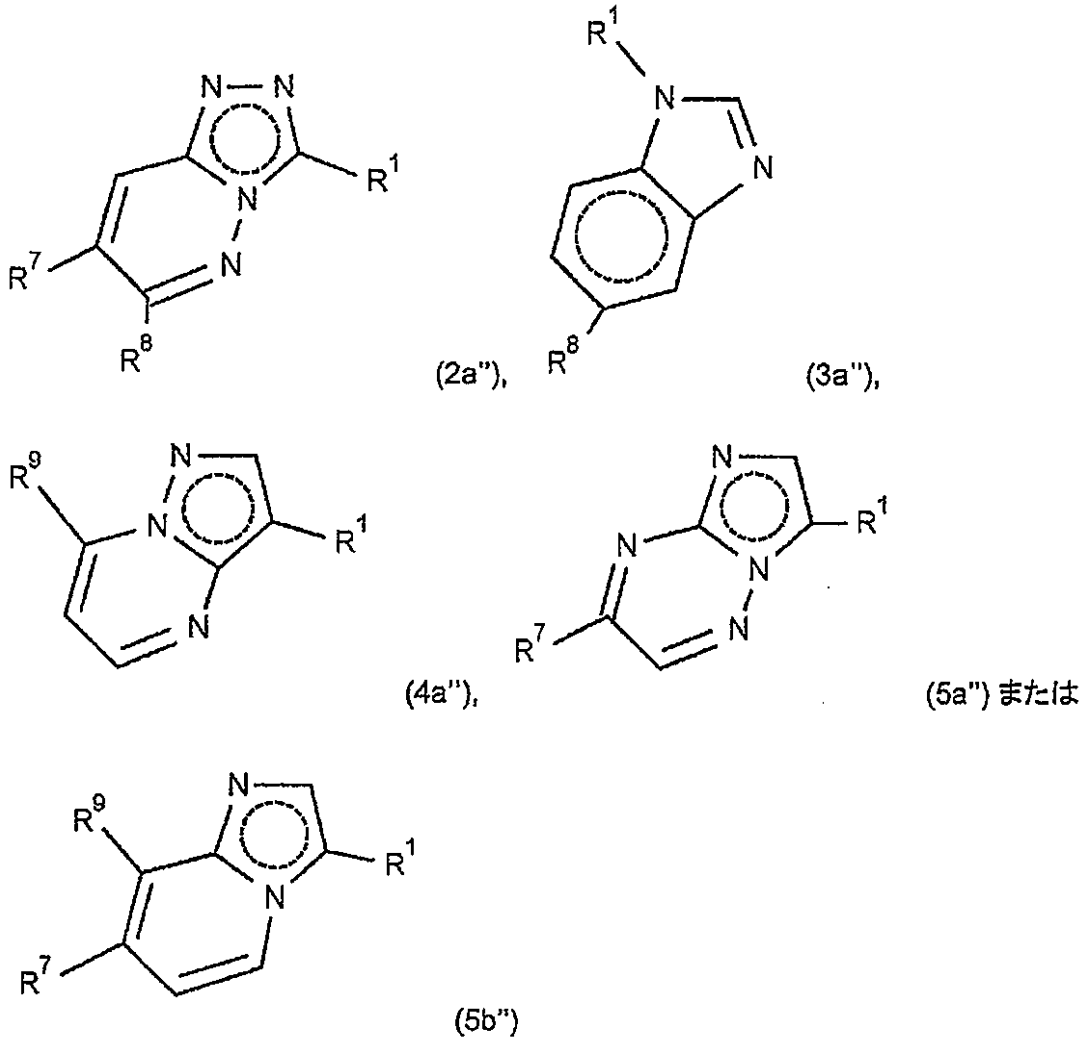


- $R^7$  は、式 ( 5 a ' ' ) または ( 5 b ' ' ) の場合、
  - 非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコール、特に  $C_3$  アルコールであり、
- $R^8$  は、
  - $O - CH_2 - R^4$  (  $R^4$  は置換または非置換 5 員環ヘテロアリール、特に置換または非置換トリアゾール )、または
    - 非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコール、特に  $C_3$  アルコールであり、特に
      - $R^8$  は、式 ( 2 a ' ' ) の場合、
        - $O - CH_2 - R^4$  (  $R^4$  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 ( 3 a ' ' ) 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 ( 4 a ' ' ) 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 ( 5 b ' ' ) 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 Cl 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、より特定の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。

[ 1 5 ] [ 1 ] ~ [ 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 ( 2 a ' ' )、( 3 a ' ' )、( 4 a ' ' )、( 5 a ' ' ) または ( 5 b ' ' ) を含み、

## 【化 15 - 6】



式中、

- 式 ( 2 a ' ' ) の場合、
  - $R^1$  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) であり、
  - $R^7$  は、
    - 非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、特に tert - ブチル、または
    - 非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、特に  $C_4$  - シクロアルキルであり、および
  - $R^8$  は、
    - - O - CH<sub>2</sub> -  $R^4$  (  $R^4$  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、
- 式 ( 3 a ' ' ) の場合、
  - $R^1$  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、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、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 を含む

、より特定の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  $R^1$  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、

- $R^8$  は、

- 非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコール、特に  $C_3$  アルコール、より特定のにはイソプロパノールであり、

- 式 (4 a'') の場合、

- $R^1$  は、

- ( $C=O$ ) -  $R^3$  ( $R^3$  は非置換6員環ヘテロアリール、特に  $R^3$  はピリジン) であり、および

- $R^9$  は、

- 非置換  $C_6$  ヘテロアリール、特にピリジンであり、

- 式 (5 a'') の場合、

- $R^1$  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、より特定の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  $R^1$  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、より特定の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、

- $R^7$  は、

- 非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコール、特に  $C_3$  アルコール、より特定のにはイソプロパノールであり、

- 式 (5 b'') の場合、

- $R^1$  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、より特定の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  $R^1$  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、より特定の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、

- $R^7$  は、

- 非置換  $C_1 \sim C_6$  アルコール、特に  $C_3$  アルコール、より特定のにはイソプロパノールであり、

- $R^9$  は、

- ハロゲン、特に - F である、化合物。

[ 1 6 ] セロトニン誘発掻痒、ヒスタミン誘発掻痒、クロロキン誘発掻痒、化合物 4 8 / 8 0 ( C A S 番号 9 4 7 2 4 - 1 2 - 6 ) 誘発掻痒および胆汁酸誘発掻痒、特にセロトニン誘発掻痒、クロロキン誘発掻痒、化合物 4 8 / 8 0 誘発掻痒および胆汁酸誘発掻痒、より特定のにはセロトニン誘発掻痒の予防に使用するための、[ 1 ] または [ 1 5 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 1 7 ] 動物における掻痒の処置に使用するための、[ 1 ] または [ 1 5 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 1 8 ] 掻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 G A B A <sub>A</sub> 受容体モジュレーターであって、特に [ 1 ] ~ [ 1 5 ] のいずれかによるモジュレーター。