(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7579337号
(P7579337)

(45)発行日　令和6年11月7日(2024.11.7)

(24)登録日　令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類

		FI	
A61K	*31/4439(2006.01)*	A61K	31/4439
A61P	*1/04 (2006.01)*	A61P	1/04
A61P	*1/00 (2006.01)*	A61P	1/00
A61P	*25/22 (2006.01)*	A61P	25/22
A61P	*13/12 (2006.01)*	A61P	13/12

請求項の数　19　（全26頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-523459(P2022-523459)
(86)(22)出願日　令和2年10月16日(2020.10.16)
(65)公表番号　特表2023-501114(P2023-501114A)
(43)公表日　令和5年1月18日(2023.1.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/079178
(87)国際公開番号　WO2021/089300
(87)国際公開日　令和3年5月14日(2021.5.14)
審査請求日　令和5年6月26日(2023.6.26)
(31)優先権主張番号　1951265-6
(32)優先日　令和1年11月5日(2019.11.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
スウェーデン(SE)

(73)特許権者　521478511
スーリン、クラース
スウェーデン王国　１１２　２０　ストックホルム、ヤコブ　ウェスティンスガータン　１ベー
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　スーリン、クラース
スウェーデン王国　１１２　２０　ストックホルム、ヤコブ　ウェスティンスガータン　１ベー
審査官　石井　裕美子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　哺乳動物の過労の予防及び／又は治療に使用するための４－［５－［（ＲＡＣ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

イヌ、ネコ、ウマ又はブタにおける、手術による胃食道逆流、不安症、胃潰瘍、食道潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む群から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、ストレスの予防及び／又は治療に使用するための医薬組成物であって、化合物４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００）、又は４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、（ＴＴ００１）及び／又は４－［５－［（１Ｓ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００２）、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体、又はそれらの混合物を含む、医薬組成物。

【請求項２】

前記イヌ、ネコ、ウマ又はブタが手術条件下にある、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記イヌ、ネコ、ウマ又はブタが１つ又は複数の筋弛緩薬で処置された、請求項１又は２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

前記化合物が手術前に投与される、請求項２又は３に記載の医薬組成物。

【請求項５】
前記化合物が前記手術後に投与される、請求項２又は３に記載の医薬組成物。
【請求項６】
胃潰瘍、食道潰瘍、腎臓及び／又は血管障害の予防及び／又は治療と組み合わせた、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
創傷治癒及び／又は食欲不振の予防及び／又は治療と組み合わせた、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
手術による胃食道逆流の予防及び／又は治療と組み合わせた、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
不安症の予防及び／又は治療と組み合わせた、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
手術による胃食道逆流及び不安症の予防及び／又は治療と組み合わせた、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
手術による胃食道逆流、不安症、胃潰瘍、食道潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む１つ又は複数の障害と組み合わせた、ストレス、の予防及び／又は治療に使用するための、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせた、化合物４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００）、４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、（ＴＴ００１）及び／又は４－［５－［（１Ｓ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００２）、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物を含む医薬組成物。
【請求項１２】
（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくはそれらの混合物、（ｉｉ）更なる治療薬、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び（ｉｉｉ）薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、を含む請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくはそれらの混合物、並びに薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、（ｉｉ）更なる治療薬、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、を含む請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記更なる治療薬が、ブチルピロリジン、オキシカム、プロピオン酸、フェナム酸、コキシブ、及び他の非ステロイド性抗炎症薬を含む群から選択されるＮＳＡＩＤである、請求項１２又は１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記更なる治療薬が、トラマドール又はタペンタドールを含む群から選択されるオピエートである、請求項１２又は１３に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記更なる治療薬が抗リウマチ薬である、請求項１２又は１３に記載の医薬組成物。
【請求項１７】

化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２が、０．１～５．０ｍｇ／ｋｇの用量でイヌ、ネコ、ウマ又はブタに投与される、請求項１から１６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

前記化合物が、ＴＴ００１、又はその塩酸塩である、請求項１から１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

イヌにおける使用のための、請求項１から１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、イヌ、ブタ、ネコ又はウマなどの哺乳動物における、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び／又は食欲不振から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するための、化合物４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２）、又は前記ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

哺乳動物における麻酔の誘導は、多くのレベルの課題を包含する。ネコ、ブタ、イヌ及びウマなどの哺乳動物による一般的なストレス経験は、麻酔を誘導及び維持するために必要な高濃度の医薬品の使用を引き起こす可能性がある。

【０００３】

回復期間中、患者は再び不快感、痛み及びストレスを経験する。これらの条件は、回復期及び不活性期を延長する。患者の回復期間が長くなると、血管及び腎臓の事象のリスクが高まり、創傷治癒が減少する。それはまた、食欲に影響を及ぼし得、その結果、食欲不振が起こり得る。

【０００４】

手術現場で今日一般的に使用されているのは、術前及び術後のストレス及び疼痛に対処するための抗不安薬及び鎮痛薬である。非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）が一般的に使用される。イヌにおけるＮＳＡＩＤの典型的な副作用は、嘔吐、食欲不振、うつ病及び下痢である。他の重篤な副作用は、胃腸潰瘍、肝臓／腎臓不全であり、更には死亡さえも報告されている。

【０００５】

ＣＧ Ａｂｄａｌｌａｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｓｔｒｅｓｓ（Ｔｈｏｕｓａｎｄ Ｏａｋｓ）．２０１７ Ｆｅｂ；１．ｄｏｉ：１０．１１７７／２４７０５４７０１７７０４７６３．Ｅｐｕｂ ２０１７ Ｊｕｎ ８には、障害疼痛とストレスの違いについて記載されており、ストレスの定義は非常に広いと述べられている。例えば、激しい写真を見せること及び急性嫌悪刺激様急性疼痛は、両方ともストレスが多いが、異なる生理機能を伴う可能性がある。さらに、コルチゾールの放出及び海馬の活性化は、しばしばストレス後に観察されるが、急性疼痛後にはめったに見られない。疼痛に対して有効であり得る物質は、ストレスに対して非常に有効ではない場合がある。

【０００６】

Ｃｈｒｉｓｔｉａｎ Ｌ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｅｓｓ ａｎｄ Ｗｏｕｎｄ Ｈｅａｌｉｎｇ，Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ．２００６；１３（５－６）：３３７－３４６，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１５９／０００１０４８６２は、ストレスが創傷治癒を有意に遅延させ得ることが明らかになったことを開示している。大きさ及び持続時間に及ぶストレス因子は、ヒト及び動物の治癒を損なう。例えば、ヒトでは、介護の慢性的ストレス並びに学術試験の比較的短いストレスが治癒を妨げる。同様に、拘束ス

トレスはマウスの治癒を遅延させる。創傷治癒及び外科的回復に対するストレスの影響は、実験室での創傷及び手術の両方の一般的な症状である身体的疼痛の影響によって悪化し得る。

【０００７】

Ｇ．Ｂ．Ｇｌａｖｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｓｔｒｅｓｓ ｕｌｃｅｒｓ，Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１６（１９９１）３０１－３４３，１９９１ Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｂ．Ｖ．，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０１６／０１６５－０１７３（９１）９００１２－Ｗは、定量化が困難ないくつかを含む様々なストレス因子への曝露後に動物とヒトの両方で急性胃病変が発生することを開示している。１９３６年に、Ｓｅｌｙｅは、幅広い様々なストレス因子に応答した特定の生理学的変化の発生を報告する２つの短い論文を発表した。これらの応答には、副腎肥大、胸腺リンパ退縮及び胃の急性潰瘍が含まれた。これらは、ストレス症候群の典型的な症状になるはずであった。その時点で、Ｓｅｌｙｅは、実験用ラットの固定化がこの症候群を引き起こすことを報告した。したがって、１９３６年には、論文の図１に示されるように、ストレスと胃潰瘍形成との間に関連が作られた。しかし、この分野で更なる重要な刊行物が出現するまでには、さらに２０年かかることとなった。拘束ストレスを受けたマウスはまた、ストレスを受けていない対照と比較して有意に高いレベルの血清コルチコステロンを有していた。ストレスを受けた動物を糖質コルチコイドレセプター拮抗薬（ＲＵ４０５５５）で処置した場合、それらの治癒率はストレスを受けていない動物と同等であったので、血清コルチコステロンの上昇は、治癒の遅延及び感染の発生率の上昇にとって重要であることが分かった。これらの結果は、創傷部位での炎症活性に対するグルココルチコイドの抑制効果が、ストレスと治癒を結び付ける重要な因子であることを実証した。

【０００８】

Ｌｌｏｙｄ ＪＫＦ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉｍｉｓｉｎｇ Ｓｔｒｅｓｓ ｆｏｒ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１３ Ａｐｒ ２０１７，４（２）ＤＯＩ：１０．３３９０／ｖｅｔｓｃｉ４０２００２２は、イヌの恐怖を悪化させ、攻撃性を誘発する因子がネコにも当てはまることを開示している。イヌやネコは、飼い主から離れてケージに入れられていることで、極度のストレスを受けることがある。これらの動物は、心拍数の増加及びコルチゾールの放出などの生理学的変化を受け、これらは両方とも、恐怖及び不安などの否定的な感情に関連し得る。さらに、ストレスを受けた動物は十分に飲食しない可能性があり、これは回復を遅らせる可能性がある。

【０００９】

Ｂａｌｃｏｍｅ ａｔ ａｌ．，Ｃｏｎｔｅｍｐｏｒａｒｙ Ｔｏｐｉｃｓ ２００４ ｂｙ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ．Ｖｏｌ４３．Ｎｏ．６／Ｎｏｖｅｍｂｅｒ ２００４は、実験室のルーチンがストレスに関連し、動物がそれらに容易に慣れないことを開示している。データは、著しい恐怖、ストレス、及び場合によっては苦痛が日常的な実験室手順の予測可能な結果であり、これらの現象が実験室研究における動物の使用のための実質的な科学的及び人道的な意味合いを有することを示唆している。

【００１０】

単独で又は他の因子、最も一般的には冷たい室温と組み合わせた固定化は、治療戦略の探索において胃潰瘍の調節因子としての薬理学的薬剤を研究するために広く使用されてきた。現在使用されている最も一般的な手順は、冷たい（４℃）部屋又はチューブ拘束での仰臥位拘束＋室温（２０℃）水への部分浸漬である。これらの技術は、ストレス前負荷又は潰瘍形成ストレス因子後の安静状態などのストレス性潰瘍誘発技術の前及び後の両方の多数の処置によって修正可能な比較的大量の潰瘍形成（平均１５～４０ｍｍの線状びらんが一般的である）を生じるので選択される。

【００１１】

Ｎａｇｙ ｅｔ ａｌ，Ｆｏｒｃｅｄ ｓｗｉｍｍｉｎｇ ｔｅｓｔ ｉｎ ｍｉｃｅ：Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ａｎｔｉｄｅｐｒｅｓｓａｎｔ ａｃｔｉｖｉｔｙ，Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２００５，Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １７７（３）：２４５－５５は、室温の水（２３℃）中で５時間「強制水泳」すると出血性の胃腺病変も生じることを報告している。

【００１２】

Ｓａｅｉｄ Ｇｏｌｂｉｄｉ，ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｈｅａｒｔ Ｃｉｒｃ Ｐｈｙｓｉｏｌ ３０８：Ｈ １４７６－Ｈ１４９８，２０１５．Ｒｅｖｉｅｗ Ｆｉｒｓｔ ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ Ａｐｒｉｌ １７，２０１５は、慢性ストレスが心血管系にどのように影響するかを開示している。強制水泳のアテローム性動脈硬化促進効果は、通常の食餌を与えたラットにおける抑制及び強制水泳からなるストレスプロトコルで示されている。この慢性ストレスモデルは、コレステロール及びトリグリセリド血中レベルの増加、ＨＤＬの減少、酸化ストレスの増加、血管弾性線維の減少、及びフォーム細胞形成の増強を含むアテローム性動脈硬化症の様々な態様を増強した。ストレスプロトコルの停止後２０週間、ストレスの高コレステロール血症及び酸化的影響が残った。この実験設定では、心機能に対する強制水泳の有害な影響も示されている。

【００１３】

Ｍａｒｃｈｏｎ Ｒ．Ｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｋｉｄｎｅｙ Ｂｌｏｏｄ Ｐｒｅｓｓ Ｒｅｓ ２０１８；４３：１９１９－１９２６，２０１８ Ｔｈｅ Ａｕｔｈｏｒ（ｓ）Ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｂｙ Ｓ．Ｋａｒｇｅｒ ＡＧ，Ｂａｓｅｌ，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１５９／０００４９６００４は、未成熟ラット及び成体ラットの腎臓に対するストレスの即時及び後期の影響を開示している。結果は、直ちに評価した場合、対照群と比較して、ストレスを受けた未成熟動物が、腎臓の重量及び体積の減少並びに皮質－髄質比の増加を示したことを示す。さらに、直ちに評価したストレスを受けた未成熟動物及び成体動物は、糸球体体積密度が低下していた。最も重要なことに、全てのストレス負荷群は、腎臓当たりの糸球体数の減少を示した。他の分析されたパラメータは有意に異ならなかった。成熟期前後に誘発された慢性ストレスは不可逆的な糸球体損失をもたらしたが、ストレス刺激の除去によって腎機能障害が中断されたと結論付けられる。

【００１４】

近年、コンパニオンアニマルの手術環境における逆流による合併症が「Ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ ｏｆ ａｎｄ ｒｉｓｋ ｆａｃｔｏｒｓ ｆｏｒ ｉｎｔｒａｏｐｅｒａｔｉｖｅ ｇａｓｔｒｏｅｓｏｐｈａｇｅａｌ ｒｅｆｌｕｘ ａｎｄ ｐｏｓｔａｎａｅｓｔｈｅｔｉｃ ｖｏｍｉｔｉｎｇ ａｎｄ ｄｉａｒｒｈｏｅａ ｉｎ ｄｏｇｓ ｕｎｄｅｒｇｏｉｎｇ ｇｅｎｅｒａｌ ａｎａｅｓｔｈｅｓｉａ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｅｍｅｒｇｅｎｃｙ ａｎｄ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｃａｒｅ ２７（４）２０１７，ｐｐ３９７－４０８ ｄｏｉ：１０．１１１１／ｖｅｃ．１２６１３」において注目されている。著者らは、麻酔中のイヌにおいて逆流の高い有病率が存在すると結論付けている。これはネコ「Ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ ｏｆ Ｇａｓｔｒｏｅｓｏｐｈａｇｅａｌ Ｒｅｆｌｕｘ ｉｎ Ｃａｔｓ Ｄｕｒｉｎｇ Ａｎａｅｓｔｈｅｓｉａ ａｎｄ Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ Ｏｍｅｐｒａｚｏｌｅ ｏｎ Ｇａｓｔｒｉｃ ｐＨ，Ｊ Ｖｅｔ Ｉｎｔｅｒｎ Ｍｅｄ ２０１７；３１：７３４－７４２」にも当てはまる。

【００１５】

逆流が哺乳動物の手術／外科手術における一般的な病気であるという認識は、治験薬の新しい分野を開いた。Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ａｌａｒｃｏｎ，Ｃ．Ａ．ｅｔ ａｌ．「Ｇａｓｔｒｏｅｓｏｐｈａｇｅａｌ ｒｅｆｌｕｘ ｉｎ ａｎｅｓｔｈｅｔｉｚｅｄ ｄｏｇｓ：ａ ｒｅｖｉｅｗ」Ｉｎ：Ｒｅｖ Ｃｏｌｏｍｂ Ｃｉｅｎｃ Ｐｅｃｕ，２０１５，Ｖｏｌ．２８，ｐｐ．１４４－１５５は、胃食道逆流（ＧＥＲ）の術後例を減少させるためのラニチジンなどの活性成分の使用を開示している。ラニチジンは酸産生を減少させ、これは胃中のｐＨを低下させるだけで、ラニチジンは逆流自体に影響を及ぼさない。

【００１６】

逆流は、消化性潰瘍及び他の合併症を引き起こし、手術後の哺乳動物又は患者の回復期間に影響を及ぼす可能性がある。

【００１７】

げっ歯類の動物モデルはヒトにおける効果を予測することができるが、げっ歯類モデルがイヌにおける結果を予測する研究は提示されていない。同時に、これらの効果を測定することができるより大きな動物のモデルはほとんどない。

【００１８】

種代謝物の比較

分子が薬物候補になる前に、多くのことをクリアしなければならない。分子が通過しなければならない２つの重要な工程は、代謝物プロファイル評価による種適合性である。

【００１９】

薬物開発の非臨床部分では、代謝物プロファイルを決定し、ラット及びヒト肝細胞における分子のインキュベーション後に生成される選択された代謝物を特徴付けるための研究が設計される。得られた結果を使用して、ヒトの肝臓代謝を安全性研究で使用されたげっ歯類モデルと比較する。

【００２０】

使用される１つの方法は、ラット及びヒト肝細胞を採取し、それらを分子と共にインキュベートすることである。上清中の代謝物プロファイルを液体クロマトグラフィによって記録する。選択された代謝物は、正確な質量分析によって特徴付けられる。肝代謝由来の１０を超える異なる代謝物が存在し得る。

【００２１】

代謝物プロファイルは、２つの種間で同様であるべきである。これが当てはまらない場合、ヒトに対するげっ歯類モデルの予測可能性は明白ではなく、おそらく分子は薬物候補にならない。

【００２２】

炎症性疾患などの特定の適応症では、ヒトに対するげっ歯類モデルの予測可能性が非常に低いことも周知である（ＰＮＡＳ｜Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２６，２０１３｜ｖｏｌ．１１０｜ｎｏ．９｜３５０７－３５１２，マウスモデルにおけるゲノム応答はヒト炎症性疾患をほとんど模倣していない）。

【００２３】

これは臨床的疼痛にも当てはまる。残念なことに、げっ歯類の生物学は、ヒトにおける臨床的疼痛状態の生物学及び薬理学を正確に予測することができない場合が多々ある。（Ｂｌａｃｋｂｕｒｎ－Ｍｕｎｒｏ ２００４；Ｌｅ Ｂａｒｓ ｅｔ ａｌ．２００１，Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｐａｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ：Ｆｒｏｍ Ｍｏｕｓｅ ｔｏ Ｍａｎ．Ｋｒｕｇｅｒ Ｌ，Ｌｉｇｈｔ ＡＲ，ｅｄｉｔｏｒｓ．Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ：ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ／Ｔａｙｌｏｒ＆Ｆｒａｎｃｉｓ；２０１０．Ｃｈａｐｔｅｒ １７ Ｌａｒｇｅ Ａｎｉｍａｌ Ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ Ｐａｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｄａｒｒｅｌｌ Ａ．Ｈｅｎｚｅ ａｎｄ Ｍａｒｋ Ｏ．Ｕｒｂａｎ）。

【００２４】

げっ歯類モデルに基づいて、薬物の代謝及び種間の代謝物プロファイルの両方、並びにヒトにおける応答を予測することが困難であることに基づいて、当業者は、化合物の活性を検証するために特定の研究が行われない限り、別の種からのデータに基づいて、ある種に対する薬物の有効性及び毒性を予測することができない。

【００２５】

異なる種において異なる効果を有する薬物の例

トラマドールは、ヒトにおいて良好な効力を有する鎮痛剤として広く使用されているが、イヌにおける効果は存在しない。（Ｊ Ａｍ Ｖｅｔ Ｍｅｄ Ａｓｓｏｃ．２０１８ Ｆｅｂ １５；２５２（４）：４２７－４３２．ｄｏｉ：１０．２４６０／ｊａｖｍａ．２５２．４．４２７．，Ｌａｃｋ ｏｆ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅｎｅｓｓ ｏｆ ｔｒａｍａ

dol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis.,Budsberg SC,Torres BT,Kleine SA,Sandberg GS,Berjeski AK.）

【００２６】

また、トラマドールには、イヌが概念やバランスを失い、あたかも「ハイ」な状態であるかのような印象を与える有害作用があることが知られている。ヒトにおいて使用される、動物に有毒な薬物も存在する。この例は、ネコに与えるべきではないアセトアミノフェン及びアスピリンを含むフェノール系薬物である。（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２０１１ Ｍａｒ２８；６（３）：ｅ １８０４６．ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．００１８０４６，Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｍａｊｏｒ ｄｒｕｇ ｍｅｔａｂｏｌｉｚｉｎｇ ｅｎｚｙｍｅ ｄｅｆｅｃｔ ｉｎ ｔｈｅ ｄｏｍｅｓｔｉｃ ｃａｔ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｆｅｌｉｄａｅ：ｐｈｙｌｏｇｅｎｅｔｉｃ ｔｉｍｉｎｇ ａｎｄ ｒｏｌｅ ｏｆ ｈｙｐｅｒｃａｒｎｉｖｏｒｙ．Ｓｈｒｅｓｔｈａ Ｂ１、Ｒｅｅｄ ＪＭ，Ｓｔａｒｋｓ ＰＴ，Ｋａｕｆｍａｎ ＧＥ、Ｇｏｌｄｓｔｏｎｅ ＪＶ，Ｒｏｅｌｋｅ ＭＥ，Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ＳＪ，Ｋｏｅｐｆｌｉ ＫＰ，Ｆｒａｎｋ ＬＧ，Ｃｏｕｒｔ ＭＨ，ａｎｄ Ａｕｔｈｏｒ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｔｕｆｔｓ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｂｏｓｔｏｎ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．２００６ Ｎｏｖ ２５；７９（２６）：２４６３－７３．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ ５）。

【００２７】

手術中に使用される医薬品の数が比較的多いと、回復／回復期間を最適化することがより困難になる。

【００２８】

併用薬物療法（ＣＤＴ）

疼痛管理のためにＣＤＴを検討するいくつかの研究がある。

【００２９】

Ｍａｏ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｐａｉｎ，２０１１，ｖｏｌ１２，ｐｐ１５７－１６６は、疼痛の治療のための様々な併用薬物療法を開示している。ほとんどの治療法は、別の鎮痛剤と組み合わせたオピエートを使用する。ｍＧｌｕＲは全く言及されていない。Ｍａｏ Ｊ．ｅｔ ａｌ，は、ヒトにおけるＣＤＴについて入手可能なデータをレビューしているが、動物についての言及は全くない。表１では、異なる併用を列挙し、肯定的又は否定的結果に関して評価している。Ｍａｏ ｅｔ ａｌの表１では、トラマドールとアセトアミノフェンとの併用［経口］が、ヒトにおいて、アドオン薬物による肯定的かつより良好な疼痛緩和を示したことも言及されている。このＣＤＴがネコに与えられた場合、その毒性によりネコが死亡する可能性がある。

【００３０】

Ｖｅｔ Ｒｅｃ．２０１９ Ｏｃｔ ５；１８５（１３）：４０６．ｄｏｉ：１０．１１３６／ｖｒ．１０５００９．Ｅｐｕｂ ２０１９ Ｊｕｌ １８，Ｒａｎｄｏｍｉｓｅｄ ｔｒｉａｌ ｏｆ ｐｅｒｉｏｐｅｒａｔｉｖｅ ｔｒａｍａｄｏｌ ｆｏｒ ｃａｎｉｎｅ ｓｔｅｒｉｌｉｓａｔｉｏｎ ｐａｉｎ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，ａｎｄ Ｍｅｕｎｉｅｒ ＮＶ１，Ｐａｎｔｉ Ａ２，Ｍａｚｅｒｉ Ｓ１，Ｆｅｒｎａｎｄｅｓ ＫＡ３，Ｈａｎｄｅｌ ＩＧ２，Ｂｒｏｎｓｖｏｏｒｔ ＢＭＣ１，Ｇａｍｂｌｅ Ｌ３，Ｍｅｌｌａｎｂｙ ＲＪ２，Ａｕｔｈｏｒ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｔｈｅ Ｒｏｓｌｉｎ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ａｎｄ Ｒｏｙａｌ（Ｄｉｃｋ）Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｓｔｕｄｉｅｓ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｅｄｉｎｂｕｒｇｈ，Ｅａｓｔｅｒ Ｂｕｓｈ，ＵＫ．Ｒｏｙａｌ（Ｄｉｃｋ）Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｓｔｕｄｉ

ｅｓ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｅｄｉｎｂｕｒｇｈ，Ｅａｓｔｅｒ Ｂｕｓｈ，ＵＫ．Ｗｏｒｌｄｗｉｄｅ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｃｒａｎｂｏｒｎｅ，ＵＫ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．２００６ Ｎｏｖ ２５；７９（２６）：２４６３－７３．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｏｃｔ ５．，ｃＤＮＡ ｃｌｏｎｉｎｇ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｆｅｌｉｎｅ ＣＹＰ１Ａ１ ａｎｄ ＣＹＰ１Ａ２．，Ｔａｎａｋａ Ｎ１，Ｍｉｙａｓｈｏ Ｔ，Ｓｈｉｎｋｙｏ Ｒ，Ｓａｋａｋｉ Ｔ，Ｙｏｋｏｔａ Ｈ．，Ａｕｔｈｏｒ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｏｆ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｇｒａｄｕａｔｅ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｒａｋｕｎｏ Ｇａｋｕｅｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｅｂｅｔｓｕ，Ｈｏｋｋａｉｄｏ ０６９－８５０１，Ｊａｐａｎも参照されたい。

【００３１】

異なる薬物を組み合わせるだけで相加効果があるという一般的な誤解がある可能性がある。Ｍａｏ ｅｔ ａｌの表１では、４つの併用のうち１つは肯定的な結果が得られない。組み合わせが治療の総効力を低下させている状況さえ存在する。

【００３２】

当業者にとって、異なる種における臨床結果が他の種に自動的に変換されないことは明らかなはずである。したがって、当業者は、各種についての有効性及び毒性の独立した評価を示唆すべきであり、示唆するであろう。これは、ほとんどの国における医療製品庁の立場でもあることは明らかである。

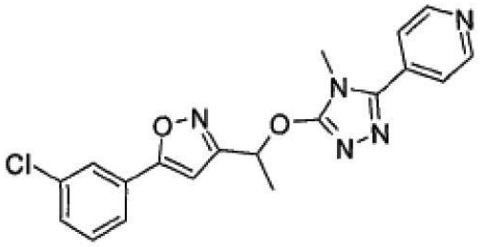
【００３３】

したがって、特にイヌ、ブタ、ネコ及びウマなどの哺乳動物において、手術後の回復のための時間を短縮するという課題がある。

【００３４】

ＴＴ００、又は４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン

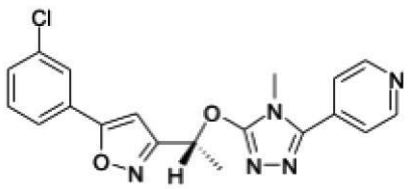
【化１】



、及び

ＴＴ００１、又は４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、ＡＺＤ２０６６、ＣＡＳ番号９３４２８２－５５－０、

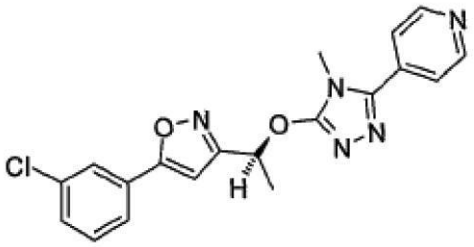
【化２】



、及び

ＴＴ００２、又は４－［５－［（１Ｓ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、

【化３】



は、分子式Ｃ１９Ｈ１６ＣｌＮ５Ｏ２及び３８１．８（塩基）の相対分子量を有する。

【００３５】

ＴＴ００、特にＴＴ００１は、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ５（ｍＧｌｕＲ５）における選択的な非競合的拮抗薬であり、ヒトにおける神経障害性起源の慢性疼痛症候群、不安症及び胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）の経口治療のために開発された。

【００３６】

ＴＴ００は、中枢神経系のｍＧｌｕＲ５受容体に影響を及ぼし、中枢性疼痛の緩和、不安の軽減及び胃食道逆流の減少をもたらし得る。ＴＴ００１の臨床開発は、全ての適応症において物質の効果が欠如したため中止した。

【００３７】

臨床開発では、イヌが毒性研究に使用されているが、これらの適応症に対する有効性研究は行われていない。書誌検索では、前記分子についてイヌ、ブタ、ネコ又はウマにおける不安症及び／又は疼痛の回復の短縮並びに処置に関するいかなる論文も見出されない。

【００３８】

国際公開第２００７／０４０９８２号は、神経障害、精神障害又は疼痛障害の治療のためのヒトにおけるＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２の使用を開示している。ｍＧｌｕＲ受容体におけるＩＣ５０結合データ、並びに食物摂取に関連した健康なイヌのＴＬＥＳＲに対するＴＴ００、ＴＴ００１又はＴＴ００２の効果に関する研究が示されている。この研究の結果は開示されていない。臨床データは全く存在せず、特にＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２の投与後の疼痛治療に関連する臨床データは存在しない。

【００３９】

Ｒｏｈｏｆ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｌｉｍｅｎｔ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１２，ｖｏｌ３５，ｐｐ１２３１－１２４２は、食物摂取に関連して健常志願者におけるＴＬＥＳＲに対するその効果を測定するためにＴＴ００１を使用する臨床試験を開示している。図２及び図４の結果は、１３ｍｇ（約０．１９ｍｇ／ｋｇ）の高用量のみが、食物摂取の２～３時間後にいくらかの効果を有するが、食物摂取前にも、食物摂取の１～２時間後にも、逆流に有意な効果はなかったことを示す。１３ｍｇの高用量に関連するいくつかの重篤な副作用が言及されている。ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２の投与後の疼痛治療に関連して臨床データは開示されていない。

【００４０】

さらに、ラット及びイヌにおけるＴＴ００１並びに肝臓代謝及び代謝物プロファイルに関する公開されたデータはなく、ネコ及びウマと比較してラットについては確実にない。

【００４１】

Ｒｉｃｈａｒｄ Ｈ．Ｐ．，Ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ＪＰＥＴ ３１５：７１１－７２１，２００５は、ヒトにおける不安症における代謝型グルタミン酸（ｍＧｌｕ）５受容体拮抗薬であるフェノバムの使用を開示している。結果は、用量１０（ｐ＜０．００１）及び３０ｍｇ／ｋｇ（ｐ＜０．００１）で、フェノバムがマウスにおいてストレス誘発性温熱症（ＳＩＨ）を有意に逆転させたことを示す。ヒトにおいてＴＴ００１を用いて行われた研究は、ヒトにおける不安症に対する効果を何ら示さなかった。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００４２】
イヌ、ブタ、ネコ又はウマなどの哺乳動物における、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び／又は食欲不振から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に対する満たされていない必要性がある。胃腸毒性及び腎毒性などの副作用が低減された治療が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【００４３】
本発明は、哺乳動物の過労の予防及び／又は治療に使用するための、化合物４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００）、４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、（ＴＴ００１）及び／又は４－［５－［（１Ｓ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００２）、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体、又はそれらの混合物に関する。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。
本発明の一態様を以下に示すが、本発明はそれに限定されない。
［発明Ａ１］
哺乳動物の過労の予防及び／又は治療に使用するための、化合物４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００）、又は４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、（ＴＴ００１）及び／又は４－［５－［（１Ｓ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００２）、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体、又はそれらの混合物。
［発明Ａ２］
手術条件下で哺乳動物において使用するための、発明Ａ１に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ３］
１つ又は複数の筋弛緩薬で処置された哺乳動物において使用するための、発明Ａ１又はＡ２に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ４］
前記化合物が手術前に投与される、発明Ａ２又はＡ３に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ５］
前記化合物が前記手術後に投与される、発明Ａ２又はＡ３に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ６］
イヌ、ネコ、ウマ又はブタにおいて使用するための、発明Ａ１からＡ５のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。

［発明Ａ７］
潰瘍、腎臓及び／又は血管障害の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ８］
創傷治癒及び／又は食欲不振の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ９］
手術による胃食道逆流の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくは混合物。
［発明Ａ１０］
不安症と組み合わせた、発明Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ１１］
手術による胃食道逆流及び不安症の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ａ１２］
任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するための、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせた、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物を含む医薬組成物。
［発明Ａ１３］
（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくはそれらの混合物、（ｉｉ）更なる治療薬、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び（ｉｉｉ）薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、を含む発明Ａ１２に記載の医薬組成物。
［発明Ａ１４］
（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくはそれらの混合物、並びに薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、（ｉｉ）更なる治療薬、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、を含む発明Ａ１２に記載の医薬組成物。
［発明Ａ１５］
前記更なる治療薬が、ブチルピロリジン、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナム酸、コキシブ、及び他の非ステロイド性抗炎症薬を含む群から選択されるＮＳＡＩＤである、発明Ａ１２からＡ１４に記載の医薬組成物。
［発明Ａ１６］
前記更なる治療薬が、トラマドール又はタペンタドールを含む群から選択されるオピエートである、発明Ａ１２からＡ１４に記載の医薬組成物。
［発明Ａ１７］
前記更なる治療薬が抗リウマチ薬である、発明Ａ１２からＡ１４に記載の医薬組成物。
［発明Ａ１８］
化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２が、０．１～５．０ｍｇ／ｋｇの用量で哺乳動物に投与される、発明Ａ１からＡ１のいずれか一項に記載の化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若

しくはそれらの混合物、或いは発明Ａ１２からＡ１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［発明Ａ１９］
前記化合物が、ＴＴ００１、又はその塩酸塩である、発明Ａ１からＡ１１のいずれか一項に記載の化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくは混合物、或いは発明Ａ１２からＡ１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１］
イヌ、ネコ、ウマ又はブタにおける、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む群から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、ストレスの予防及び／又は治療に使用するための、化合物４－［５－［（ｒａｃ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００）、又は４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン、（ＴＴ００１）及び／又は４－［５－［（１Ｓ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン（ＴＴ００２）、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体、又はそれらの混合物。
［発明Ｂ２］
前記イヌ、ネコ、ウマ又はブタが手術条件下にある、発明Ｂ１に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ３］
前記イヌ、ネコ、ウマ又はブタが１つ又は複数の筋弛緩薬で処置された、発明Ｂ１又はＢ２に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ４］
前記化合物が手術前に投与される、発明Ｂ２又はＢ３に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ５］
前記化合物が前記手術後に投与される、発明Ｂ２又はＢ３に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ６］
潰瘍、腎臓及び／又は血管障害の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ７］
創傷治癒及び／又は食欲不振の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ８］
手術による胃食道逆流の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ９］
不安症と組み合わせた、発明Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。

［発明Ｂ１０］
手術による胃食道逆流及び不安症の予防及び／又は治療と組み合わせた、発明Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の使用のための化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物。
［発明Ｂ１１］
手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む１つ又は複数の障害と組み合わせた、ストレス、の予防及び／又は治療に使用するための、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせた、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物を含む医薬組成物。
［発明Ｂ１２］
（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくはそれらの混合物、（ｉｉ）更なる治療薬、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び（ｉｉｉ）薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、を含む発明Ｂ１１に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１３］
（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、或いはその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくはそれらの混合物、並びに薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、（ｉｉ）更なる治療薬、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、を含む発明Ｂ１１に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１４］
前記更なる治療薬が、ブチルピロリジン、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナム酸、コキシブ、及び他の非ステロイド性抗炎症薬を含む群から選択されるＮＳＡＩＤである、発明Ｂ１１からＢ１３に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１５］
前記更なる治療薬が、トラマドール又はタペンタドールを含む群から選択されるオピエートである、発明Ｂ１１からＢ１３に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１６］
前記更なる治療薬が抗リウマチ薬である、発明Ｂ１１からＢ１３に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１７］
化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２が、０．１～５．０ｍｇ／ｋｇの用量でイヌ、ネコ、ウマ又はブタに投与される、発明Ｂ１からＢ１０のいずれか一項に記載の化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物、或いは発明Ｂ１１からＢ１６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１８］
前記化合物が、ＴＴ００１、又はその塩酸塩である、発明Ｂ１からＢ１０、Ｂ１７のいずれか一項に記載の化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくは混合物、或いは発明Ｂ１１からＢ１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
［発明Ｂ１９］
イヌにおける使用のための、発明Ｂ１からＢ１０、Ｂ１７、Ｂ１８のいずれか一項に記載の化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくはそれらの混合物、或いは発明Ｂ１１からＢ１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【発明の効果】
【００４４】
ＣＧ Ａｂｄａｌｌａｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｓｔｒｅｓｓ（Ｔｈｏｕｓａｎｄ Ｏａｋｓ）．２０１７ Ｆｅｂ；１を参照すると、痛みに作用する物質をストレスの

指標に用いることができると仮定する理由はない。さらに、疼痛治療に使用するためのＴＴ００１の効果は示されていない。ＴＴ００１は、うつ病及び不安症の治療に有効ではないことが示されている。しかしながら、新たな結果は、ストレス／過労の治療における物質の予想外の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【００４５】

別の態様では、化合物はＴＴ００１の塩酸塩である。更なる態様では、化合物はＴＴ００１の硫酸塩である。一態様では、哺乳動物は、イヌ、ネコ、ウマ又はブタである。

【００４６】

通常の手術／外科的状況では、アセプロマジン、モルヒネ及びプロポフォールなどの麻酔薬が使用される。アセプロマジンなどの麻酔薬は、下部食道括約筋（ＬＥＳ）に影響を及ぼす筋弛緩特性を有し、麻酔中により多くの逆流エピソードを引き起こす。したがって、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を手術条件下で投与することが有利であり得る。一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、手術条件下の哺乳動物における過労の予防及び／又は治療に使用するためのものである。別の態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、１つ又は複数の筋弛緩薬で治療された哺乳動物における過労の予防及び／又は治療に使用するためのものである。更なる態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、手術条件下の１つ又は複数の筋弛緩薬で治療された哺乳動物における過労の予防及び／又は治療に使用するためのものである。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。前記化合物は、哺乳動物に対する手術の前、間及び／又は後に投与され得る。一態様では、前記化合物は手術前に投与される。哺乳動物が手術前に弛緩している／ストレスを受けていない場合が有利である。ストレスが軽減されると、動物は手術前に扱いやすくなる。また、化合物ＴＴ００１は逆流を減少させ得るので、胃食道逆流に対する効果は減少する。別の態様では、前記化合物は手術後に投与される。哺乳動物が手術後に弛緩していると有利である。手術後の哺乳動物におけるストレスレベルの低下は、胃障害、脳損傷、腎臓及び／又は血管障害、創傷治癒及び／又は食欲不振などの手術後のストレスに起因して起こり得るストレス関連合併症を軽減すると考えられている。

【００４７】

一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、潰瘍、腎臓及び／又は血管障害の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、潰瘍の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、腎臓及び／又は血管障害の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。別の態様では、哺乳動物は、手術条件下にあり、及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。上述のように、潰瘍、腎臓及び／又は血管障害などの障害は、ストレスを受けた哺乳動物において、又は手術に関連して起こり得る。化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２のようなｍＧｌｕＲ拮抗薬は、特にストレスを受けた哺乳動物において、これらの障害の発生を予防し、及び／又はこれらの障害を治療することができると考えられている。

【００４８】

一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、（不良な）創傷治癒の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、食欲不振の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。別の態様では、哺乳動物は、手術条件下にあ

り、及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。上述のように、創傷治癒不良及び／又は食欲不振のような障害は、ストレスを受けた哺乳動物において、又は手術に関連して起こり得る。手術／外科手術後の回復の２つの重要な部分は、創傷が迅速に合併症なく治癒すること、及び哺乳動物が飲食を開始することである。創傷治癒及び摂食のこれら２つの条件は、哺乳動物のストレスレベルによって制御される。化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２のようなｍＧｌｕＲ拮抗薬は、特にストレスを受けた哺乳動物において、これらの障害の発生を予防し、及び／又はこれらの障害を治療することができると考えられている。

【００４９】

一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、手術による胃食道逆流の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。別の態様では、哺乳動物は、手術条件下にあり、及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される。逆流は、術前の胃食道逆流、術中の胃食道逆流及び／又は術後の胃食道逆流であり得る。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。前記化合物は、胃食道逆流に対してプラスの効果を有し得、これは、ストレスを受けた哺乳動物において、特に手術条件下で増加し得る。したがって、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２のようなｍＧｌｕＲ拮抗薬は、哺乳動物、特にストレスを受けた哺乳動物における手術による胃食道逆流の発生を予防し、及び／又は手術による胃食道逆流を治療することができると考えられる。

【００５０】

一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、不安症と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。別の態様では、哺乳動物は、手術条件下にあり、及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される。化合物ＴＴ００１は不安症の治療に有効ではないことが示されているが、過労／ストレスの予防及び／又は治療に有効であることが分かっている。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。したがって、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２のようなｍＧｌｕＲ拮抗薬は、哺乳動物、特にストレスを受けた哺乳動物における不安症の発生を予防し、及び／又は不安症を治療することができると考えられる。

【００５１】

一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、手術による胃食道逆流及び不安症の予防及び／又は治療と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するためのものである。別の態様では、哺乳動物は、手術条件下にあり、及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２のようなｍＧｌｕＲ拮抗薬はまた、哺乳動物における胃食道逆流及び不安症の発生を予防し、及び／又は胃食道逆流及び不安症を治療することができると考えられている。

【００５２】

いくつかの態様では、哺乳動物は、上述の使用又は使用の組み合わせのいずれかにおけるイヌ、ネコ、ウマ又はブタである。一態様では、哺乳動物はイヌである。別の態様では、哺乳動物は、ネコ又はウマである。

【００５３】

いくつかの態様では、化合物は、ＴＴ００１、又はその塩酸塩若しくは硫酸塩である。

【００５４】

いくつかの態様において、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び／又は食欲不振から選択される１つ又は複数の障害の予防及び／又は治療は、ストレスを受けた哺乳動物において、すなわち、コルチゾールの放出及び海馬の活性化

のレベルが上昇している哺乳動物において行われる。

【００５５】

いくつかの態様では、疼痛の予防及び／又は治療は否定される。いくつかの態様では、うつ病の予防及び／又は治療は否定される。

【００５６】

化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、意図された用量で副作用をほとんど示さない。それらは、より長い投与期間にわたって効力を失わない。上に定義される化合物は、ＮＳＡＩＤなどの今日哺乳動物で使用されている従来の薬物と比較して、副作用の可能性が低いと考えられる。本発明の化合物は、胃腸及び腎臓毒性が低下していると考えられる。

【００５７】

本発明はさらに、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む又はそれらからなる群から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するための、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせた、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体若しくは混合物を含む医薬組成物に関する。別の態様では、哺乳動物は、手術条件下にあり、及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。逆流は、術前の胃食道逆流、術中の胃食道逆流及び／又は術後の胃食道逆流であり得る。

【００５８】

本発明はまた、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む、上で定義される医薬組成物を調製するための方法に関する。一態様では、化合物は、ＴＴ００１、又はその塩酸塩若しくは硫酸塩である。

【００５９】

上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、１日当たり０．１～５．０ｍｇ／ｋｇ、又は０．１～２．０ｍｇ／ｋｇ、又は０．１～１．０ｍｇ／ｋｇの用量で投与することができる。一態様は、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を、１日１回又は１日２回、０．１～５．０ｍｇ／ｋｇの用量で哺乳動物に投与する投与計画に関する。一態様では、投与計画は、１日１回、０．１～１．０ｍｇ／ｋｇの用量での上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２の投与である。いくつかの態様では、化合物は、ＴＴ００１、又はその塩酸塩若しくは硫酸塩である。いくつかの態様では、化合物はＴＴ００１又はその塩酸塩である。

【００６０】

本明細書で定義される回復期間の短縮、並びに関連病変の予防及び／又は治療は、単独の治療として適用されてもよく、又は前記化合物に加えて、本明細書で言及される１つ又は複数の疾患状態を予防及び治療するのに有用な従来の治療との共同治療を含むことができる。そのような従来の治療は、以下のカテゴリーの薬剤であるＮＳＡＩＤ及びオピエートの１つ又は複数を含むことができる。

【００６１】

Ｍａｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｐａｉｎ，２０１１，ｖｏｌ１２，ｐｐ１５７－１６６は、疼痛の治療のための様々な併用薬物療法を開示している。ほとんどの治療法は、別の鎮痛剤と組み合わせたオピエートを使用する。ｍＧｌｕＲは、併用療法での使用については全く言及されていない。

【００６２】

そのような共同治療は、治療の個々の成分の同時、逐次又は別個の投与によって達成することができる。そのような組み合わせ製品は、上記障害のいずれかで使用するために、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を使用する。

【００６３】

一態様では、本発明は、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む又はそれらからなる群から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するための、（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくは混合物、（ｉｉ）更なる治療薬、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、（ｉｉｉ）薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含む医薬組成物に関する。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。

【００６４】

別の態様では、本発明は、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含むか又はそれらからなる群から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するための、（ｉ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは同位体若しくは混合物、並びに薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤、（ｉｉ）更なる治療薬、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、並びに薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含む医薬組成物に関する。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。

【００６５】

別の態様では、少なくとも１つの更なる治療薬は、ＮＳＡＩＤ及びオピエートからなる群から選択される。

【００６６】

一態様では、更なる治療薬は、ブチルピロリジン、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナム酸、コキシブ及び他の非ステロイド性抗炎症薬及び抗リウマチ薬などのＮＳＡＩＤである。

【００６７】

ＮＳＡＩＤの例には、抗炎症性、抗リウマチ性及び／又は非ステロイド性ＮＤＳＡＩＤが含まれ得る。ＮＳＡＩＤは、ブチルピラゾリジナー（例えば、フェニルブタゾン）、又はオキシカム（例えば、メロキシカム）、又はプロピオンシラジバト（例えば、ケトプロフェン、ベダプロフェン、カルプロフェン及びテポキサリン）、又はフェナメーター（例えば、トルフェナンシュラ、メクロフェナムシュラ及びフルニキシン）、又はコキシバー（例えば、ポルマコキシブ、フィロコキシブ、ロベナコキシブ、マバコキシブ及びシミコキシブ）、又は他の非ステロイド性抗炎症薬及び抗リウマチ薬（例えば、グルコサミノグリカンポリスルファット、ペントサンポリスルファット及びグラピプラント）を含む群又はそれらからなる群から選択され得る。

【００６８】

一態様では、更なる治療薬は、トラマドール又はタペンタドールなどのオピエートである。

【００６９】

別の態様では、少なくとも１つの更なる治療薬は抗リウマチ薬である。

【００７０】

一態様では、本発明は、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び食欲不振を含む又はこれらからなる群から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、の予防及び／又は治療に使用するための、（ｉ）化合物ＴＴ００１、又はその塩酸塩若しくは硫酸塩、（ｉｉ）ブチルピロリジン、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナム酸、コキシブ、並びに他の非ステロイド性抗炎症薬、及び抗リウマチ薬などのＮＳＡＩＤ及びトラマドール及びタペンタドールなどのオピエートからなる群から選択される少なくとも１つの薬剤、並びに（ｉｉｉ）薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含む医薬組成物に関する。一態様では、上に定義される化合物は、哺乳動物における過労の予防に使用するためのものである。

【００７１】

そのような併用製品は、本明細書に記載される投与量範囲内の上に定義される化合物、並びに承認された投与量範囲内及び／又はその刊行物参照に記載される投与量内の他の薬学的に活性な化合物を使用する。一態様では、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、並びに更なる治療薬が組み合わせ組成物で使用される場合、投与量範囲は、処方された投与量の７５重量％又は５０重量％である。

【００７２】

上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を含む医薬組成物は、任意選択で上に定義される更なる薬剤と一緒に、静脈内、筋肉内又は経口投与され得る。一態様では、医薬組成物は静脈内又は筋肉内投与される。ＴＴ００１は、麻酔プロトコルと共に手術の前後に投与することができる。一態様では、前記化合物は筋肉内投与され得る。

【００７３】

一態様では、哺乳動物におけるストレスを軽減するために、哺乳動物がストレスを経験するか、又は哺乳動物の手術などの１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される状況の前－最中及び／又は後に使用するための、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、ジアステレオマー、エナンチオマー、同位体、プロドラッグ若しくは代謝産物若しくはそれらの混合物。一態様では、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、ジアステレオマー、エナンチオマー、同位体、プロドラッグ若しくは代謝産物若しくはそれらの混合物は、哺乳動物における手術後の回復のための時間を短縮するのに使用するためのものであり、この時間は、ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２を使用しない前－最中及び／又は手術後と比較して少なくとも１時間短縮される。

【００７４】

本発明はまた、手術に関連する不安症及び／又は疼痛と組み合わせた手術による胃食道逆流、すなわち手術に関連する不安症と組み合わせた手術による胃食道逆流、又は手術に関連する疼痛と組み合わせた手術による胃食道逆流、又は手術に関連する不安症及び疼痛と組み合わせた手術による胃食道逆流の予防及び／又は治療に使用するための、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、ジアステレオマー、エナンチオマー、同位体、プロドラッグ若しくは代謝産物若しくはそれらの混合物に関する。逆流は、術前の胃食道逆流、術中の胃食道逆流及び／又は術後の胃食道逆流であり得る。

【００７５】

本発明はまた、哺乳動物が手術などのストレスを経験するか、又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される状況に関連する潰瘍、腎臓及び／又は血管障害の予防及び／又は治療に使用するための、化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、ジアステレオマー、エナンチオマー、同位体、プロドラッグ若しくは代謝産物若しくはそれらの混合物に関する。

【００７６】

本発明は、哺乳動物、任意選択で手術条件下及び／又は１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される哺乳動物における、任意選択で、手術による胃食道逆流、不安症、潰瘍、腎臓及び血管障害、創傷治癒及び／又は食欲不振から選択される１つ又は複数の障害と組み合わせた、過労、のリスクを治療、予防又は低減する方法であって、それを必要とする哺乳動物、例えばイヌ、ブタ、ネコ又はウマに、上に定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２の治療有効量を投与することを含む方法に関する。

【００７７】

本発明は、哺乳動物におけるストレス、又は手術による胃食道逆流、又は手術に関連する不安症及び／又は疼痛と組み合わされた手術による胃食道逆流、若しくは哺乳動物がストレスを経験するか、又は哺乳動物における手術などの１つ又は複数の筋弛緩薬で治療される状況に関連する潰瘍、腎臓及び／若しくは血管障害と組み合わせたリスクを治療、予防、又は低減する方法であって、治療有効量の化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴ

ＴＴ００２、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、ジアステレオマー、エナンチオマー、同位体、プロドラッグ若しくは代謝産物若しくはそれらの混合物を、それを必要とするイヌ、ブタ、ネコ又はウマなどの哺乳動物に投与することを含む方法に関する。一態様では、化合物は、ＴＴ００１、又はその塩酸塩若しくは硫酸塩である。

【００７８】

本発明の様々な実施形態の詳細な説明

本出願に記載された定義は、本出願を通して使用される用語を明確にすることを意図している。「本明細書」という用語は、出願全体を意味する。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「回復」は、正常な健康状態及び機能の回復又は回復を意味する。

【００８０】

「化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２」という表現は、特に明記しない限り、薬学的に許容される塩、溶媒和物、ジアステレオマー、エナンチオマー、同位体、プロドラッグ若しくは代謝物若しくはそれらの混合物を含むことを理解されたい。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、開示される化合物の形態を指し、親化合物は、その酸塩又は塩基塩を形成することによって修飾される。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩又は第４級アンモニウム塩が含まれる。そのような従来の非毒性塩には、塩酸などの無機酸から誘導されるものが含まれる。塩の例は、塩酸塩又は硫酸塩、特に４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン塩酸塩又は４－［５－［（１Ｒ）－１－［５－（３－クロロフェニル）－３－イソオキサゾリル］エトキシ］－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン硫酸塩である。

【００８２】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基形態を、化学量論量の適切な塩基又は酸と、水又は有機溶媒中、又は２つの混合物中で反応させることによって調製することができ、一般に、ジエチルエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水性媒体が使用される。

【００８３】

化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、特にＴＴ００１は、特定の幾何異性体又は立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、互変異性体、Ｒ－及びＳ－エナンチオマー、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物を含む全てのそのような化合物を、本発明の範囲内に包含されるものとして考慮する。

【００８４】

本明細書で使用される場合、「又は薬学的に許容される塩」という語句は、その水和物及び溶媒和物を含む。

【００８５】

本明細書で使用される場合、「手術」は、哺乳動物が意識不明又は意識がある、昏睡及び非昏睡手術を意味する。手術は外科手術であってもよい。本明細書において、「手術条件下」とは、哺乳動物に手術を行うことを意味し、手術前から手術後までの期間を含み、手術前の期間は１日間～４日間、手術後の期間は１日間～２１日間であり得る。したがって、この用語は、哺乳動物に対する手術の実施に起因して哺乳動物がストレスを経験する全期間を含む。

【００８６】
本明細書で使用される場合、「過労」又は「ストレス」又は「哺乳動物がストレスを経験する状況」は、臨床医が哺乳動物に存在する１つ又は複数のストレス症状を診断する哺乳動物の臨床状態を指す。
【００８７】
本明細書で使用される場合、「ＴＬＥＳＲ」は、一過性下部食道括約筋弛緩を意味する。下部食道括約筋の弛緩中、胃からの流体は食道に入ることができる。この事象を「逆流」と呼ぶ。
【００８８】
本明細書中で使用される場合、「創傷治癒」は、創傷治癒の不良又は低下、すなわち、標準と比較してより長い時間を要する哺乳動物における創傷の治癒を意味する。
【００８９】
本明細書で使用される場合、「哺乳動物」は、任意の哺乳動物を含み得る。いくつかの障害又は障害の組み合わせについて、「哺乳動物」はヒトを含んでいてもよい。いくつかの態様では、「哺乳動物」は、イヌ、ブタ、ネコ又はウマ、ウサギ、モルモット、ラット、鳥類、マウス及びウシを意味する。他の態様では、「哺乳動物」は、イヌ、ブタ、ネコ又はウマを意味する。
【００９０】
本明細書で定義される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、特にＴＴ００１は、同位体標識（又は「放射性標識」）されていてもよい。その場合、１つ又は複数の原子は、自然界に通常見られる（すなわち、天然に存在する）原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられる。組み込まれ得る適切な同位体の例としては、^{2}Ｈ（重水素については「Ｄ」とも表記される）、^{3}Ｈ（トリチウムについては「Ｔ」とも表記される）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、^{82}Ｂｒ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ及び^{131}Ｉが挙げられる。使用される放射性核種は、その放射性標識誘導体の特定の用途に依存する。例えば、インビトロ受容体標識及び競合アッセイのために、^{3}Ｈ又は^{14}Ｃを組み込んだ化合物が有用であることが多い。放射線撮像用途では、^{11}Ｃ又は^{18}Ｆが有用であることが多い。いくつかの実施形態では、放射性核種は^{3}Ｈである。いくつかの実施形態では、放射性核種は^{14}Ｃである。いくつかの実施形態では、放射性核種は^{11}Ｃである。いくつかの実施形態では、放射性核種は^{18}Ｆである。本発明は、イヌ、ブタ、ネコ又はウマなどの哺乳動物の診断に使用するための任意の同位体を含む。
【００９１】
化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、特にＴＴ００１は、経口、非経口、頬側、膣、直腸、吸入、吹送、舌下、筋肉内、皮下、局所、鼻腔内、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、髄腔内、脳室内及び関節内への注射によって投与することができる。
【００９２】
最適な投与量及び投与頻度は、治療される特定の状態及びその重症度、種、特定の哺乳動物の年齢、性別、大きさ及び体重、食事、並びに一般的な身体状態、哺乳動物が服用している可能性のある他の医薬品、投与経路、製剤、並びに医師及び他の当業者に公知の様々な他の要因に依存する。
【００９３】
投与される化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、特にＴＴ００１の量は、治療されている哺乳動物について変化し、１日当たり約０．０１ｎｇ／ｋｇ体重～１０ｍｇ／ｋｇ体重、又は０．１ｎｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇまで変化する。例えば、投与量は、本開示及び当業者の知識から当業者によって容易に確認され得る。したがって、当業者は、本明細書に記載の方法で投与される組成物中の化合物及び任意の添加剤、ビヒクル及び／又は担体の量を容易に決定することができる。
【００９４】

化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２は、参照により本明細書に含まれる米国特許第７，４７６，６８４号又は国際公開第２００７／０４０９８２号に記載されている方法によって、遊離塩基又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物として調製することができる。

【００９５】

化合物ＴＴ００、ＴＴ００１及び／又はＴＴ００２、特にＴＴ００１から医薬組成物を調製するために、不活性な薬学的に許容される担体は、固体又は液体のいずれかであってもよい。固体形態の組成物には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤及び坐剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、結合剤、又は錠剤崩壊剤としても作用することができる１つ又は複数の物質であってもよく、封止材料であってもよい。

【００９６】

液状組成物には、軟膏、クリーム、ゲル、水性液体が含まれ、これらは経皮パッチの内部に製剤化することができる。

【００９７】

カプセルの調製方法は、以下の工程、

ａ）化合物ＴＴ００、ＴＴ００１又はＴＴ００２、特にＴＴ００１を、水素カルシウム、ホスファート及びヒドロキシプロピルセルロースなどの添加剤と混合し、一定期間撹拌すること、

ｂ）マンニトール及びクロスカルメロースナトリウムなどの更なる添加剤を添加すること、

ｃ）水を添加し、混合物を造粒すること、

ｄ）得られた顆粒を乾燥させること、

ｅ）乾燥した顆粒を粉砕すること、

ｆ）フマル酸ステアリルナトリウムなどの更なる添加剤を添加すること、

ｇ）得られた混合物を混合すること、

ｈ）混合物をカプセルに充填すること、又は混合物をプレスして錠剤にすることを含むことができる。

【００９８】

医薬組成物

軟膏

ＴＴ００１の重量：０．１～１００ミリグラム

炭酸プロピレンの重量：５０ミリグラム

固形パラフィンの重量：３０ミリグラム

白色蜜蝋の重量：３５ミリグラム

流動パラフィンの重量：１１０ミリグラム

白色軟パラフィンの重量：７７４．７ミリグラム

【００９９】

クリーム

ＴＴ００１の重量：０．１～１００ミリグラム

プロピレングリコールの重量：１００ミリグラム

ミリスチン酸イソプロピルの重量：５０ミリグラム

セトステアリルアルコールの重量：５２．５ミリグラム

クエン酸一水和物（ｅ３３０）の重量：０．５ミリグラム

無水リン酸二ナトリウムの重量：０．６ミリグラム

水の重量：３０又は１００グラムの目標重量を達成するのに十分な量を添加する

流動パラフィンの重量：４００ミリグラム

マクロゴールセトステアリルエーテルの重量：７．５ミリグラム

リン酸二ナトリウム十二水和物（ｅ３３９）の重量：１．５ミリグラム

イミドウレアの重量：２ミリグラム

【０１００】
静脈内投与のためのＴＴ００１の調製の製剤化方法投与、０．１～１０ｍｇ／ｍｌ
製剤化方法は、０．２６２μｍｏｌ／ｍＬ～２６．２μｍｏｌ／ｍＬに相当する０．１ｍｇ／ｍＬ～１０ｍｇ／ｍＬの製剤中濃度で適用可能である。
【０１０１】
ＴＴ００１のＭ．Ｗ．：３８１．８ｇ／ｍｏｌ
ＴＴ００１の溶解は中程度であり、完全な溶解には数時間かかる。
【０１０２】
ビヒクル
注射用水中の４０％ｗ／ｖ　ＨＰβＣＤ溶液の調製
賦形剤ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、クレプトース、Ｒｏｑｕｅｔｔｅ社（ＨＰβＣＤ）４００ｍｇ（４０％ｗ／ｖ）
注射用水１ｍＬ（１．１３ｇ）
外観透明
密度１．１３ｇ／ｃｍ^3
【０１０３】
製剤
０．１～１０ｍｇ／ｍｌのＴＴ００１静脈内投与製剤の調製
ＴＴ００１親形態０．１～１０ｍｇ
ビヒクル（注射用水中の４０％ｗ／ｖ　ＨＰβＣＤ溶液）１ｍＬ（１．１３ｇ）まで
外観透明
密度１．１３ｇ／ｃｍ^3
コメント
ＴＴ００１の溶解は中程度であり、完全な溶解には数時間かかる。
【０１０４】
軟膏
ＴＴ００１の重量に対応する活性物質：０．１～５０ミリグラム
炭酸プロピレンの重量：５０ミリグラム
固形パラフィンの重量：３０ミリグラム
白色蜜蝋の重量：３５ミリグラム
流動パラフィンの重量：１１０ミリグラム
白色軟パラフィンの重量：７７４．７ミリグラム
【０１０５】
クリーム
ＴＴ００１の重量：０．１～１００ミリグラム
プロピレングリコールの重量：１００ミリグラム
ミリスチン酸イソプロピルの重量：５０ミリグラム
セトステアリルアルコールの重量：５２．５ミリグラム
クエン酸一水和物（ｅ３３０）の重量：０．５ミリグラム
無水リン酸二ナトリウムの重量：０．６ミリグラム
水の重量：３０又は１００グラムの目標重量を達成するのに十分な量を添加する
流動パラフィンの重量：４００ミリグラム
マクロゴールセトステアリルエーテルの重量：７．５ミリグラム
リン酸二ナトリウム十二水和物（ｅ３３９）の重量：１．５ミリグラム
イミドウレアの重量：２ミリグラム
【０１０６】
カプセル剤

【表１Ａ】

表１．ＴＴ００１カプセル２ｍｇ及び８ｍｇの成分及び量

成分	2mg	8mg	機能	標準
TT001	2mg	8mg	薬物物質	アストラゼネカ
リン酸水素カルシウム脱水物／リン酸二カルシウム二水和物	70．5mg	68．5mg	フィラー	Ph Eur又はUSP
ヒドロキシプロピルセルロース（Hydroxypropylcellulose）／ヒドロキシプロピルセルロース（Hydroxypropyl Cellulose）	12mg	12mg	結合剤	Ph Eur又はNF
マンニトール	141．1mg	137．1mg	フィラー	Ph Eur又はUSP
クロスカルメロースナトリウム	9．6mg	9．6mg	崩壊剤	Ph Eur又はNF
フマル酸ステアリルナトリウム	4．8mg	4．8mg	潤滑剤	Ph Eur又はNF
水、精製／精製水[a]	q．s．	q．s．	造粒液	Ph Eur又はUSP
カプセル	1カプセル	1カプセル	カプセル	JP

【実施例】

【０１０７】

例１

選択的去勢又は卵巣子宮摘出を受けているネコ又はイヌでは、ＴＴ００１は回復期間の持続時間にプラスの効果を有する。

【０１０８】

不妊化後の回復を研究するために、単純な記述的尺度を使用したケージ行動スコアリングを使用した。第１の群のイヌに筋間（ｉ．ｍ．）のアセプロマジン及びペチジンを事前投与し、又は第２の群にはＴＴ００１も前投薬として加えた。

【０１０９】

事前投与の２０～４０分後、鎮静をＳＤＳ（単純な記述的尺度）でスコア化した。イヌをプロポフォールで誘導した。酸素中イソフルランで麻酔を維持した。術中鎮痛は、手術前にモルヒネを用いて行った。手術の終了時に、群１はメロキシカムを受け、群２は追加の治療を受けなかった。

【０１１０】

手順及び回復の最後にＳＤＳをスコア化した。

【０１１１】

群２は以下を示した。

抜管までの時間が短くなった。

手術後に頭部を持ち上げるまでの時間が短くなった。

手術後にベッドから起き上がるまでの時間が短くなった。

手術後の自発的／自発的排尿開始時間が短くなった。

吐き気が少ない。

手術後に食事を開始するまでの時間が短くなった。

一般的に使用される麻酔プロトコルよりも低いコルチゾール値。

【０１１２】

例２

選択的去勢又は卵巣子宮摘出を受けているネコ又はイヌでは、ＴＴ００１は回復期間の持続時間にプラスの効果を有する。

【０１１３】

不妊化後の回復を研究するために、単純な記述的尺度を使用したケージ行動スコアリングを使用した。第１の群のイヌにアセプロマジン及びペチジンをｉ．ｍ．で事前投与し、メロキシカムを経口投与し、又は第２の群にはＴＴ００１も前投薬として加えた。

【０１１４】

事前投与の２０～４０分後、鎮静をＳＤＳ（単純な記述的尺度）でスコア化した。イヌをプロポフォールで誘導した。酸素中イソフルランで麻酔を維持した。術中鎮痛は、手術前にモルヒネを用いて行った。手術の終了時に、群１はメロキシカムの投与を継続し、群２はＴＴ００１及びメロキシカムの投与を継続した。更なる処置は行わなかった。

【０１１５】

手順及び回復の最後にＳＤＳをスコア化した。

【０１１６】

群２は以下を示した。

抜管までの時間が群１よりも短くなった。

手術後に頭を持ち上げるまでの時間が群１よりも短くなった。

手術後にベッドから起き上がるまでの時間が群１よりも短くなった。

手術後の自発的／自発的排尿開始時間が群１よりも短くなった。

吐き気が群１よりも少ない。

手術後に食事を開始するまでの時間が群１よりも短くなった。

群１よりも低いコルチゾール値。及び

集中治療／ＰＡＣＵ単位の時間がグループ１よりも短い。

【０１１７】

この研究では、ＴＴ００１はＬＥＳ圧に影響を示さなかった。この研究ではＴＴ００１で観察された嚥下に対する有意な効果もなかったが、より高い投与量では嚥下の減少に向かう数値的傾向があり、これはＣＮＳ媒介効果と調和し得る。

【０１１８】

例３、強制水泳試験

ＴＴ００１は強制水泳試験で使用されている。プロトコルについては、Ｃａｎ　Ａ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｈｅ　Ｍｏｕｓｅ　Ｆｏｒｃｅｄ　Ｓｗｉｍ　Ｔｅｓｔ，Ｊ　Ｖｉｓ　Ｅｘｐ．２０１２；（５９）：３６３８を参照されたい。

【０１１９】

表１の結果は、試験動物が依然としてプラセボ群よりも有意に短い期間であることを示す。

【０１２０】

【表１Ｂ】

表１　マウスＦＳＴ挙動に対するＴＴ００１の効果

処置（μｍｏｌ／ｋｇ）	無動時間（秒）
ビヒクル	１１２．５±１４．１０
ＴＴ００１（３）	５１．１５±７．７８[a]
ＴＴ００１（１０）	４７．４５±１１．４５[a]
ＴＴ００１（３０）	４４．８３±４．６９３[a]

[a] ｐ＜０．０１は、TT001対ビヒクルを比較する一元配置分散分析と関連付けられる。

【０１２１】

この試験は、ＴＴ００１が応力を低減することを示す。さらに、試験動物のいずれも胃潰瘍の徴候又は粘膜のいかなる変化も有さなかった。

【０１２２】

例４、学習性無力感研究

Ｎｏｍｕｒａ Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｎ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ：ｒｅｖｉｅｗ ａｎｄ ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅ，Ｒｅｖｉｅｗ，Ｙａｋｕｂｕｔｓｕ Ｓｅｉｓｈｉｎ Ｋｏｄｏ，１９８９ Ｄｅｃ；９（４）：３４９－５８。

【０１２３】

ＴＴ００１をラットの学習性無力試験に使用した。結果を表２に示す。

【０１２４】

【表２】

表２　各処置レベル後の脱走失敗

処置		3日目		4日目		合計
化合物	用量	平均	SEM	平均	SEM	3日目＋4日目
ビヒクル	0	23．2	7．8	11．1	6．20	34．25
TT001	1．8μmol／kg	6．9	2．5	2．2	1．27	9．1[a]

[a] ビヒクル群に対するt検定によりp＜0．05。

【０１２５】

結果は、ＴＴ００１がストレスを低下させ、胃潰瘍が現れなかったことを示している。したがって、ＴＴ００１は、ストレス及び胃潰瘍に対する特異的な治療効果を有する。

【０１２６】

例５、ストレス及び実験－潰瘍

イヌにおけるＴＴ００１の毒性研究を、２、６、７又は３１ｍｇ／ｋｇを使用して最大５２週間、イヌに対して行った。イヌにこの期間を通して胃管栄養を与え、期間を通して採血した。

【０１２７】

Ｂａｌｃｏｍｅ ａｔ ａｌ Ｃｏｎｔｅｍｐｏｒａｒｙ Ｔｏｐｉｃｓ ２００４ ｂｙ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ．Ｖｏｌ４３．Ｎｏ．６／Ｎｏｖｅｍｂｅｒ ２００４は、胃管栄養及び定期的な採血が動物に多くのストレスをもたらし、コルチゾール値の増加がこれらの状況下では正常であることを示した。さらに、動物は分離され、ストレスをさらに増加させる小さな領域で生活する。

【０１２８】

５２週間後、５２週間の間の環境及び取り扱いがストレスを引き起こしていたという事実にもかかわらず、いずれの動物も胃潰瘍の徴候を示さなかった。結果は、ＴＴ００１がストレス、したがって胃潰瘍のリスクを軽減する物質であることを示している。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00	
A61P 17/02 (2006.01)		A61P	17/02	
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	21/00	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
A61K 31/135 (2006.01)		A61P	29/00	101
A61K 31/137 (2006.01)		A61K	31/135	
A61K 31/196 (2006.01)		A61K	31/137	
A61K 31/40 (2006.01)		A61K	31/196	
		A61K	31/40	

(54)【発明の名称】 ，２，４－トリアゾール－３－イル］ピリジン

(56)参考文献 特表２００９－５１００６４（ＪＰ，Ａ）
Alimentary Pharmacology and Therapeutics，2012年，Vol.35, No.10，pp.1231-1242

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

ＡＶ１Ｋ　３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｐ　１／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）