

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年10月7日 (07.10.2004)

PCT

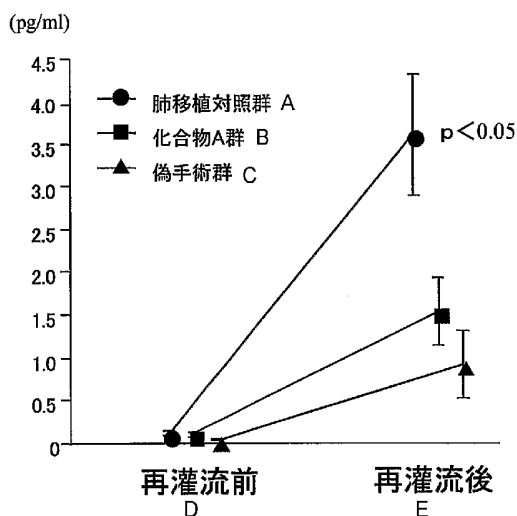
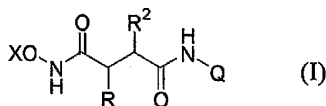
(10) 国際公開番号
WO 2004/085396 A1

- (51) 国際特許分類7: C07D 209/48, A61K 31/4035, A61P 9/00, A01N 1/02, G01N 33/15, 33/50
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004285
- (22) 国際出願日: 2004年3月26日 (26.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-086482 2003年3月26日 (26.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 後藤 太一郎 (GOTO, Taichiro) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学病院内 Tokyo (JP). 石坂 彰敏 (ISHIZAKA, Akitoshi) [JP/JP]; 〒1600016 東京都新宿区信濃町9-2 東京電力病院内 Tokyo (JP). 小林 紘一 (KOBAYASHI, Koichi) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学病院内 Tokyo (JP). 小林 不二夫 (KOBAYASHI, Fujio) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR ISHEMIA/REPERFUSION INJURY, ORGAN PRESERVATIVE, AND SCREENING METHOD

(54) 発明の名称: 虚血再灌流障害の予防または治療剤、臓器保存剤およびスクリーニング方法



(57) Abstract: Novel uses of a hydroxamic acid derivative represented by the formula (I) (wherein the symbols are the same as defined in the description). These are: a method for the prevention of or treatments for ischemia/reperfusion injury with the derivative and a pharmacologically acceptable salt thereof; a method of preserving organs with the derivative and salt; and a method of screening a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury.

A...LUNG TRANSPLANTATION CONTROL GROUP
 B...COMPOUND A GROUP
 C...PSEUDOOPERATION GROUP
 D...PRE-REPERFUSION
 E...POST-REPERFUSION

[続葉有]

WO 2004/085396 A1



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

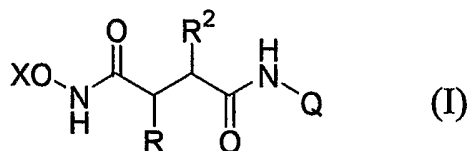
- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、式 (I) [式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。] で表されるヒドロキサム酸誘導体の新規用途に関し、より詳細には、該誘導体およびその薬理学上許容される塩を用いて虚血再灌流障害を予防または治療する方法ならびに臓器を保存する方法、ならびに虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングする方法に関する。



明細書

虚血再灌流障害の予防または治療剤、臓器保存剤およびスクリーニング方法

技術分野

5 本発明は虚血再灌流障害の予防または治療剤、臓器保存剤および虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法に関する。

背景技術

10 臓器移植手術において、移植臓器の虚血後の再灌流により生じる虚血再灌流障害を克服することが重要な課題となっている。肺移植手術では、一般的に、移植後の肺虚血再灌流障害に影響を与える因子として、虚血時間、肺保存液組成、保存温度、保存肺の換気条件等が重要とされている。

ヒトの肺移植における移植臓器の安全な虚血時間、すなわち移植臓器を保存液へ浸漬して保存可能な時間は、4～5時間位とされている。現実には、虚血時間を1～2時間以内に短縮した条件下で肺移植が行われているが、10～30%の患者に生死に瀕する重篤な急性肺傷害が発生する。

15 移植肺保存液について改良が進められているが、*marginal graft* (ドナーから摘出した *graft* 肺のうち、遠隔輸送が必要で、虚血時間が長くなり、移植に耐えうるかどうかぎりぎりの肺) の救済という観点で最適化されたものはない。

20 移植後の肺虚血再灌流障害は、移植臓器の保存状態 (虚血時間) により影響を受ける。移植後の肺虚血再灌流による急性肺傷害が軽減されれば、移植患者が長期生存する確率を高めることが可能となる。

そこで、移植後の虚血再灌流障害を効果的に予防または治療することができる薬剤および方法、ならびに移植後の虚血再灌流障害を予防することができる臓器保存液および方法が求められている。

25 さらに、虚血再灌流障害の予防または治療剤を探索するためのスクリーニング方法が確立されれば、虚血再灌流障害を予防もしくは治療することができる新規な薬剤または方法の提供に極めて有用である。

これまで肺移植後の虚血再灌流障害の評価方法としては、主に肺の酸素化能 (P a O₂) や血行動態 (肺動脈圧 (P A 圧) の変化)、肺コンプライアンスの変化、肺湿乾重量比、肺病理組織学的検討が行われている。

従来報告されている実験系では、肺移植後、閉胸せず麻酔を続け、30分あるいは1時間再灌流した後に、移植後の虚血再灌流障害を評価しているが (Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung, Michael J. Eppinger; Am. J. Pathol., 150:5, 1773-1784, 1997 参照)、虚血再灌流障害における肺損傷を評価するには、この再灌流時間は不十分である。

従って、臓器移植 (特に肺移植) 後の虚血再灌流障害を評価することのできる評価系の提供は重要な意義がある。

一方、ある種のヒドロキサム酸誘導体が T A C E (腫瘍壊死因子 α 変換酵素: tumor necrosis factor α converting enzyme) /MMP (マトリックスメタロプロテイナーゼ: matrix metalloproteinase) 阻害剤として知られている (WO 99/40063、WO 99/61412、WO 02/06214 参照)。しかしながら、T A C E /MMP 阻害剤を虚血再灌流障害の予防もしくは治療、または臓器保存に使用することはこれまで報告されていない。

本発明の目的は、虚血再灌流障害の予防もしくは治療に有用な薬剤または方法を提供することである。また、本発明の目的は、移植後の虚血再灌流障害を効果的に予防することができる臓器保存剤または方法を提供することである。さらに、本発明の目的は、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法を提供することである。

発明の開示

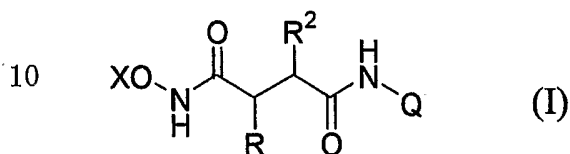
本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、後記式 (I) で表されるヒドロキサム酸誘導体が、虚血再灌流障害の予防または治療、および臓器保存に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明者らは、動物臓器移植モデルにおいて、血中または移植臓器中の T N F α 量は虚血再灌流障害の傷害度を示す指標と相関性があり、T N F α 抑制作用

を有する薬剤が虚血再灌流傷害を効果的に予防または治療しうることを見出した。

さらに、動物臓器移植モデルにおいて、TNF α 量を指標とすることにより、
虚血再灌流障害の評価が可能であり、この評価系が虚血再灌流障害の予防または
治療剤のスクリーニングに有用であることを見出した。特に、動物肺移植モデル
5 において、血中または肺胞洗浄液（BAL）中のTNF α 量を指標として肺損傷
を評価することにより、肺虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング
が可能である。

本発明は、以下のとおりである。

[1] 式 (I)

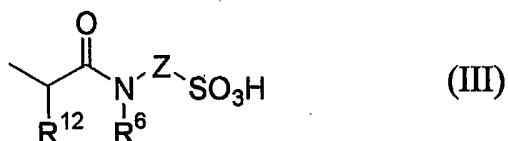
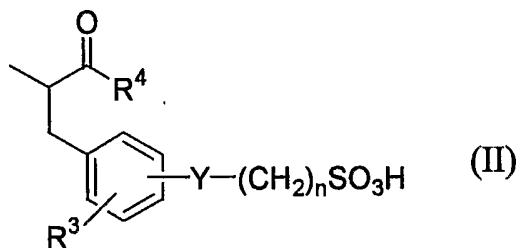


[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

Rは水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アリールアル
キル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロ
アリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリー
15 ルアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、アリールまたは
-(CH₂)₁-A [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子
によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子
として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有してい
てもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、
20 オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他の
炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、およ
び/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換さ
れていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、

R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアル
25 キル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

Qは次の式 (I I) ~ (V) から選ばれる基を示す。



[式 (I I) において、

YはO、NR⁷ (R⁷はR²と同義) またはSを示し、

5 nは1~6のいずれかの整数を示し、

R³は水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノ基を示し、

10 R⁴はOR⁸ (R⁸は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す。) またはNR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、またはR¹⁰およびR¹¹は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。) で表される基を示す。

式 (I I I) において、

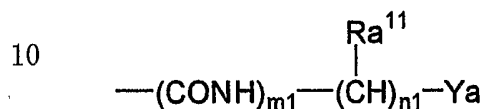
R¹²は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたは
5 ヘテロアリールアルキルを示し、

Zは炭素数1~6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。

式 (I V) において、

R^{a3}は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは



(式中、R^{a11}は水素、アルキル、アリールアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

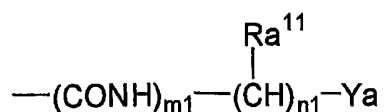
Yaは-CO₂R^{a12}、-CONR^{a12}R^{a12'}または-COR^{a12}を示し

{R^{a12}およびR^{a12'}は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アル
15 キル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはア
リールを示し、またはR^{a12}およびR^{a12'}は隣接する窒素原子と一緒に置換
されていてもよいヘテロ環を形成してもよい}、

m1は0または1を示し、

n1は0~4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、

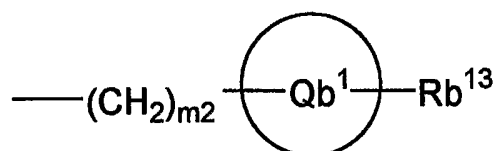
20 R^{a4}はアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、
シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO₂R^{a12}、-CO
-(CH₂)_{q1}-NR^{a12}R^{a12'} {q1は1または2を示し、R^{a12}およびR^{a12'}
a^{12'}は前記と同義}、-CONH-Za-R^{a13} {Zaは炭素数2~4のアル
キレンを示し、R^{a13}は水酸基、アミノまたは-NR^{a12}R^{a12'} (R^{a12}およ
25 びR^{a12'}は前記と同義)を示す} または



(式中、 Ra^{11} 、 Ya 、 $m1$ および $n1$ は前記と同義) で表される基を示し、
 または Ra^3 および Ra^4 は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。

5 式 (V) において、

Rb^3 は水素、アルキルまたは式



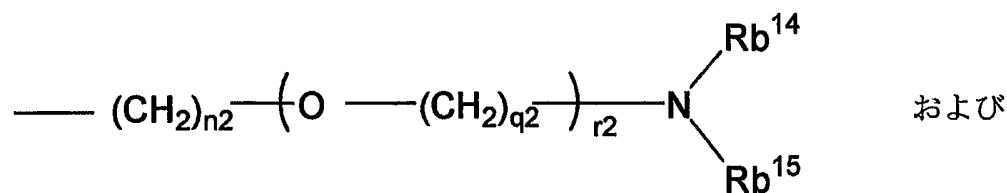
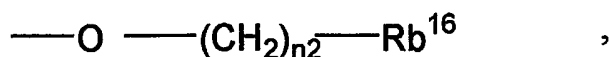
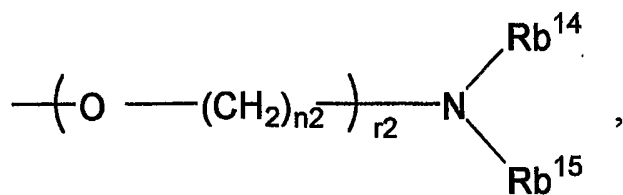
で表される基を示し

[式中、 Qb^1 は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

10 $m2$ は 0 ~ 3 のいずれかの整数を示し、

Rb^{13} は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシ、 ---COORa (Ra は低級アルキル、アリールアルキルまたはアリールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ

15 ニルオキシ、スルホ、アリールアルキルオキシアルキルまたは



から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 および q_2 は同一または異なっていてもよく、それぞれ 1~5 のいずれかの整数を示し、

5 r_2 は 0~2 のいずれかの整数を示し、

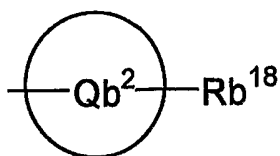
Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

Rb^{14} および Rb^{15} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

10 Rb^{16} はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示し、

Rb^{17} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]、

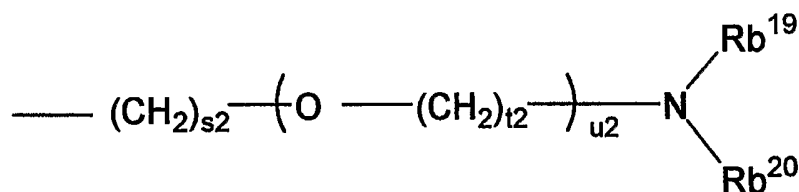
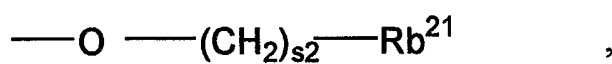
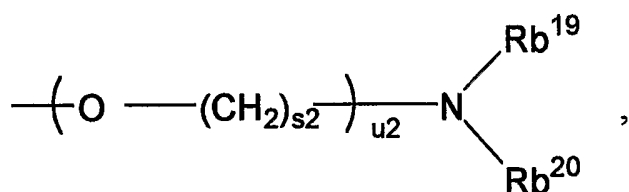
Yb は式



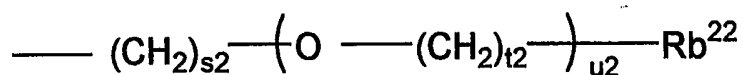
で表される基を示す

〔式中、Q b ²は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

R b ¹⁸は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級
 5 アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、ア
 リールアルキル、カルボキシ、-COOR a (R aは低級アルキル、アリアル
 アルキルまたはアリアルを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 ニルオキシ、スルホ、アリアルアルキルオキシアルキルまたは



および



10 から選ばれる基を示す

(式中、s 2および t 2は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のい
 ずれかの整数を示し、

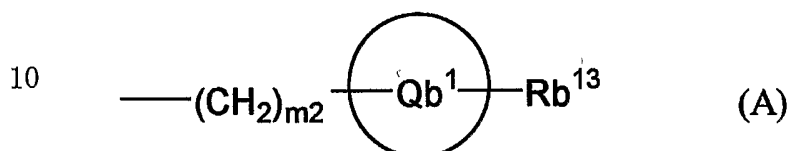
u 2は0~2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたはアリアルを示し、または R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

5 R b²¹はアリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示し、

R b²²は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]。

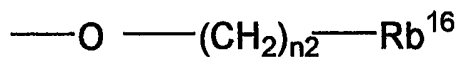
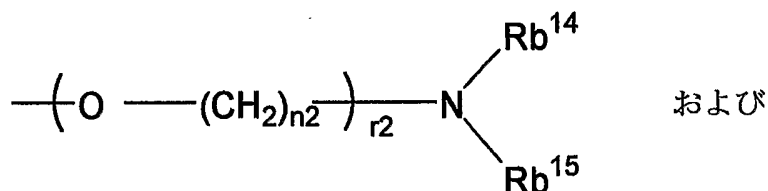
但し、(i) R b³が式 (A)



(式中、Q b¹はベンゼン環を示し、

m 2は0~3のいずれかの整数を示し、

R b¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは



15 から選ばれる基を示す

(式中、n 2は1~5のいずれかの整数を示し、

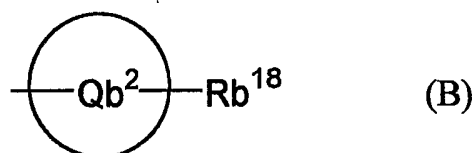
r 2は0~2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁴およびR b¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたはアリアルを示し、または

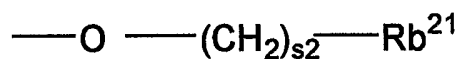
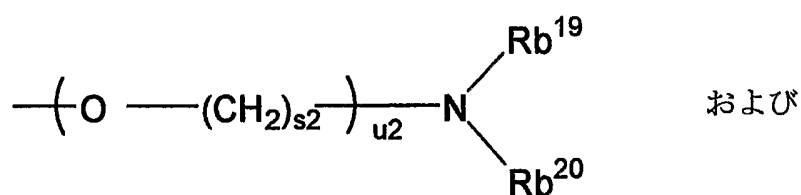
20 R b¹⁴およびR b¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ

環を形成してもよく、

R b¹⁶はヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す)) で表される基以外の基のとき、Y bは式 (B)



5 (式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



(式中、s 2は1～5のいずれかの整数を示し、

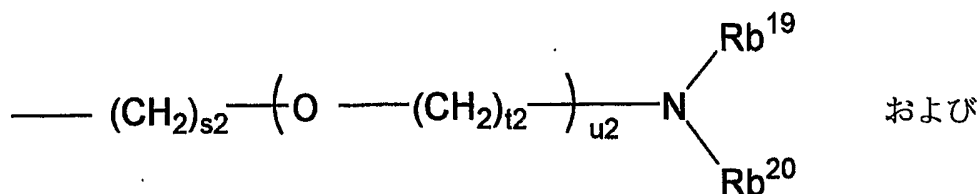
u 2は1または2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、
10 アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQ b²はフラン環を示し、

15 R b¹⁸はアリールアルキルオキシアルキルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

u_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示す) で表される基を示す。

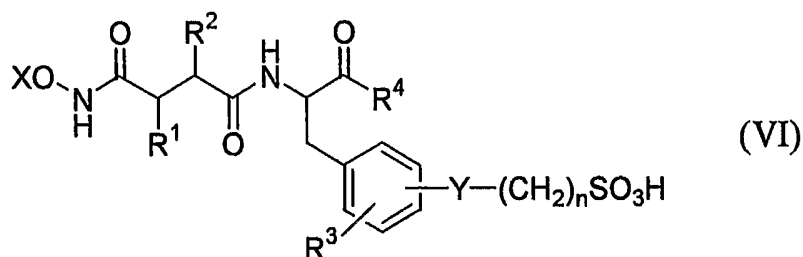
10

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい]] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上

15

許容される塩を有効成分として含有する虚血再灌流障害の予防または治療剤。

[2] 式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)



[式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは〔1〕と同義）を示し、

X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は〔1〕と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、〔1〕に記載の予防または治療剤。

〔3〕 R^1 がフタルイミドメチルである、〔2〕に記載の予防または治療剤。

〔4〕 R^2 がイソブチルである、〔2〕または〔3〕に記載の予防または治療剤。

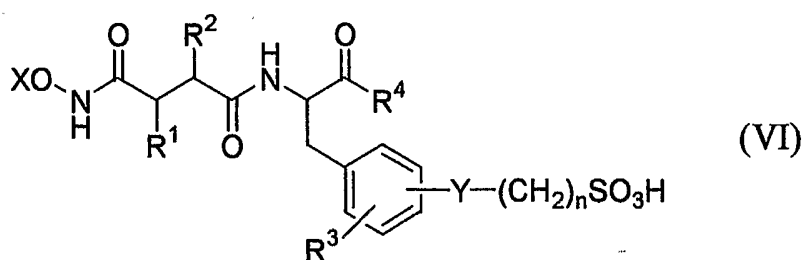
〔5〕 R^3 が水素である、〔2〕～〔4〕のいずれかに記載の予防または治療剤。

〔6〕 R^4 が $NHCH_3$ または NHC_6H_5 である、〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の予防または治療剤。

〔7〕 肺虚血再灌流障害の予防または治療剤である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の予防または治療剤。

〔8〕 〔1〕に記載の式（I）（式中の各記号は〔1〕と同義）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を含有する臓器保存剤。

〔9〕 式（I）で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式（VI）



[式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは請求項1と同義）を示し、

X、R²、Y、n、R³およびR⁴は〔1〕と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、〔8〕に記載の臓器保存剤。

〔10〕 臓器が心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、小腸または眼球である、〔8〕または〔9〕に記載の臓器保存剤。

5 〔11〕 臓器が肺である〔10〕に記載の臓器、保存剤。

〔12〕 保存液の形態である、〔8〕～〔11〕のいずれかに記載の臓器保存剤。

〔13〕 被験物質のTNF α 遊離阻害活性を測定することを含み、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法。

10 〔14〕 動物臓器移植モデルにおいて、移植した臓器の再灌流後、
 (1) 被験物質を投与したレシピエント動物の血中TNF α 量を測定する工程と、
 (2) 被験物質を投与しないレシピエント動物の血中TNF α 量を測定する工程と、

(3) 工程(1)および(2)で得られたTNF α 量を比較する工程と
 15 を含み、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法。

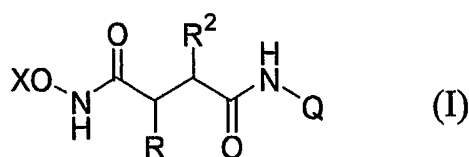
〔15〕 動物肺移植モデルにおいて、移植した臓器の再灌流後、

(1) 被験物質を投与したレシピエント動物の血中または肺胞洗浄液中のTNF α 量を測定する工程と、

(2) 被験物質を投与しないレシピエント動物の血中または肺胞洗浄液中のTNF α 量を測定する工程と、
 20

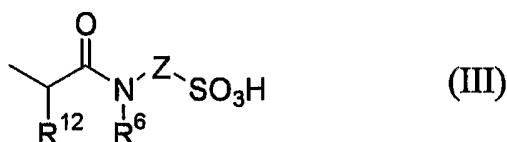
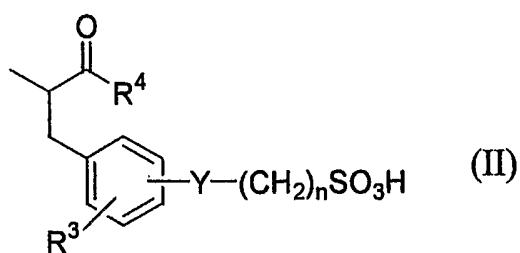
(3) 工程(1)および(2)で得られたTNF α 量を比較する工程と
 を含み、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法。

〔16〕 有効量の式(I)



25 [式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

- Rは水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、アリールまたは
- 5 $-(CH_2)_1-A$ [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有している
- 10 てもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキシによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキシによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。] を示し、
- R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、
- 15 Qは次の式 (I I) ~ (V) から選ばれる基を示す。



[式 (I I) において、

YはO、NR⁷ (R⁷はR²と同義) またはSを示し、

nは1～6のいずれかの整数を示し、

- 5 R³は水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノ基を示し、
- R⁴はOR⁸ (R⁸は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す。) またはNR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、
- 10 またはR¹⁰およびR¹¹は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。) で表される基を示す。

式 (I I I) において、

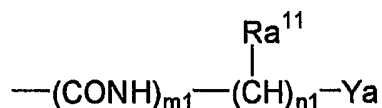
R¹²は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを示し、

5 Zは炭素数1～6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。

式(IV)において、

R^{a3}は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは



10 (式中、R^{a11}は水素、アルキル、アリールアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

Yaは-CO₂R^{a12}、-CONR^{a12}R^{a12'}または-COR^{a12}を示し

{R^{a12}およびR^{a12'}は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはアリ

15 ールを示し、またはR^{a12}およびR^{a12'}は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい}、

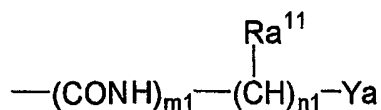
m₁は0または1を示し、

n₁は0～4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、

R^{a4}はアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、

20 シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO₂R^{a12}、-CO-
-(CH₂)_{q1}-NR^{a12}R^{a12'} {q₁は1または2を示し、R^{a12}およびR^{a12'}は前記と同義}、

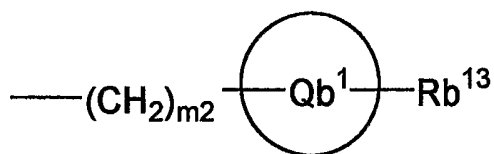
-CONH-Za-R^{a13} {Zaは炭素数2～4のアルキレンを示し、R^{a13}は水酸基、アミノまたは-NR^{a12}R^{a12'} (R^{a12}およびR^{a12'}は前記と同義)を示す} または



(式中、 Ra^{11} 、 Ya 、 $m1$ および $n1$ は前記と同義)で表される基を示し、
 または Ra^3 および Ra^4 は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。

5 式(V)において、

Rb^3 は水素、アルキルまたは式



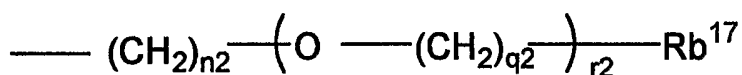
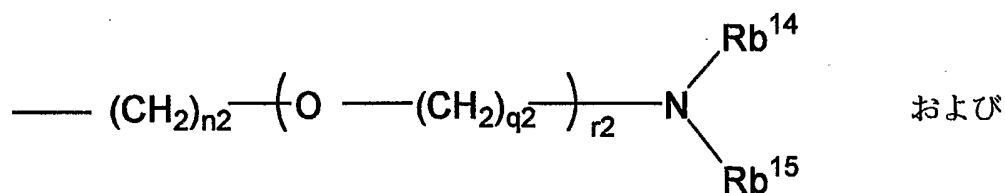
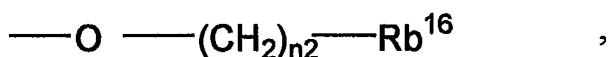
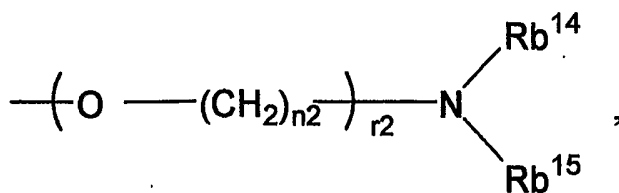
で表される基を示し

[式中、 Qb^1 は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

10 $m2$ は0~3のいずれかの整数を示し、

Rb^{13} は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシ、 $-\text{COORa}$ (Ra は低級アルキル、アリールアルキルまたはアリールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ

15 ニルオキシ、スルホ、アリールアルキルオキシアルキルまたは



から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 および q_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

5 r_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

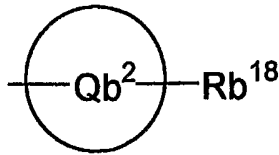
Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

Rb^{14} および Rb^{15} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

10 Rb^{16} はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示し、

Rb^{17} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]、

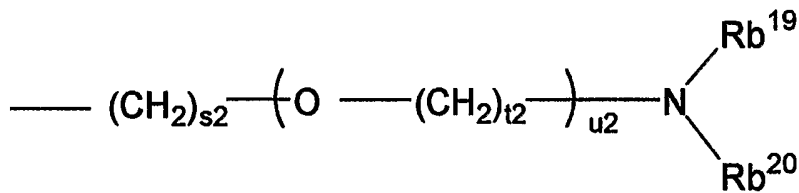
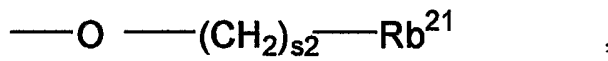
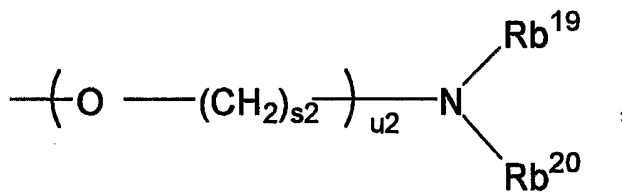
Y bは式



で表される基を示す

〔式中、Q b²は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

- 5 R b¹⁸は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシ、-COOR a (R aは低級アルキル、アリールアルキルまたはアリールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホ、アリールアルキルオキシアルキルまたは



および



- 10 から選ばれる基を示す

(式中、s 2および t 2は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

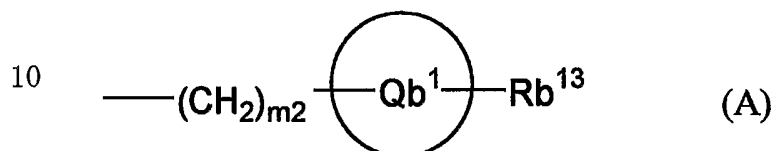
u 2は0~2のいずれかの整数を示し、

R b ¹⁹およびR b ²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R b ¹⁹およびR b ²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

5 R b ²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示し、

R b ²²は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]。

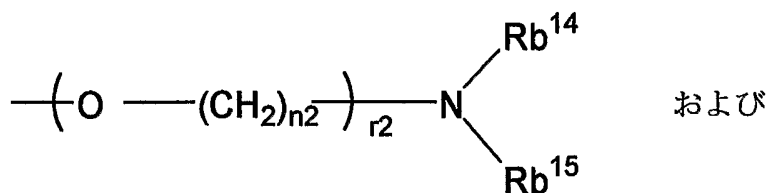
但し、(i) R b ³が式 (A)



(式中、Q b ¹はベンゼン環を示し、

m 2は0～3のいずれかの整数を示し、

R b ¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは



15 から選ばれる基を示す

(式中、n 2は1～5のいずれかの整数を示し、

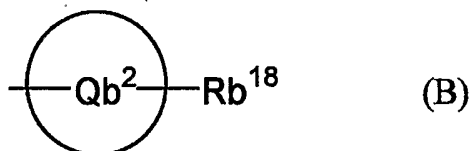
r 2は0～2のいずれかの整数を示し、

R b ¹⁴およびR b ¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

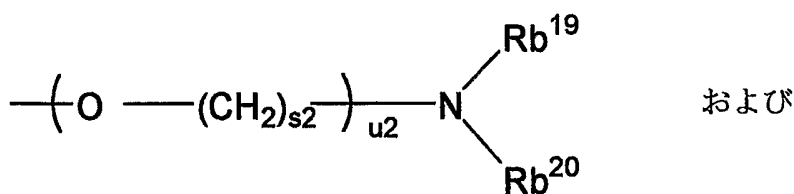
20 R b ¹⁴およびR b ¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ

環を形成してもよく、

R b¹⁶はヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す)) で表される基以外の基のとき、Y bは式 (B)



5 (式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



(式中、s 2は1～5のいずれかの整数を示し、

u 2は1または2のいずれかの整数を示し、

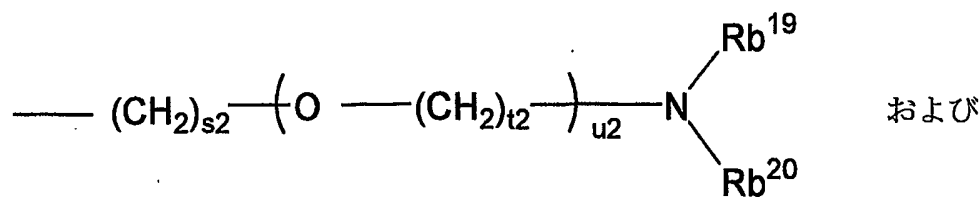
R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、

10 アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQ b²はフラン環を示し、

15 R b¹⁸はアリールアルキルオキシアルキルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

u_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示す) で表される基を示す。

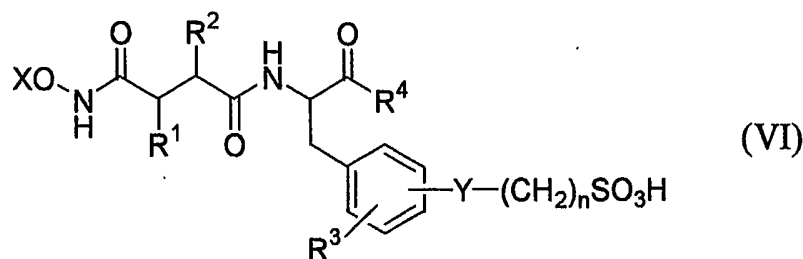
10

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上

15

許容される塩をドナーまたはレシピエントに投与することを含む、虚血再灌流障害の予防または治療方法。

[17] 式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)



5 [式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは請求項1と同義）を示し、

X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項1と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項16に記載の方法。

[18] R^1 がフタルイミドメチルである、請求項17に記載の方法。

10 [19] R^2 がイソブチルである、請求項17または18に記載の方法。

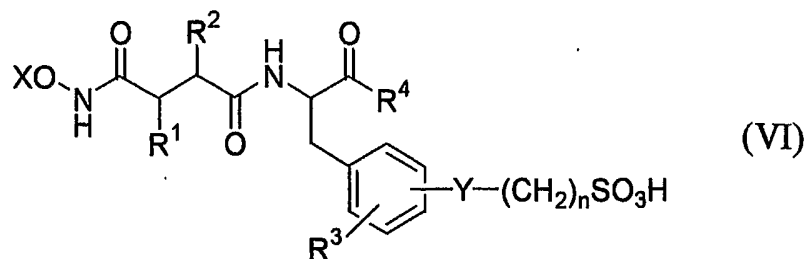
[20] R^3 が水素である、請求項17～19のいずれかに記載の方法。

[21] R^4 が $NHCH_3$ または NHC_6H_5 である、請求項17～20のいずれかに記載の方法。

15 [22] 虚血再灌流障害が肺虚血再灌流障害である、請求項16～21のいずれかに記載の方法。

[23] [16]に記載の式(I)（式中の各記号は[16]と同義）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を、それを必要とする対象に適用することを含む臓器の保存方法。

[24] 式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)



5 [式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは〔23〕と同義）を示し、

X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は〔23〕と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、〔23〕に記載の方法。

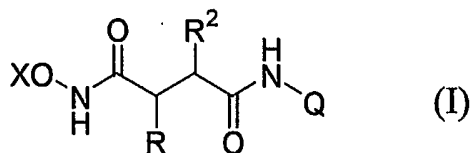
10 [25] 臓器が心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸または眼球である、〔23〕または〔24〕に記載の方法。

[26] 臓器が肺である、〔25〕に記載の方法。

[27] 適用が式（I）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩の投与である、〔23〕～〔26〕のいずれかに記載の方法。

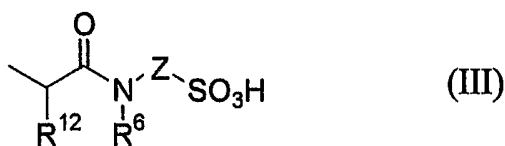
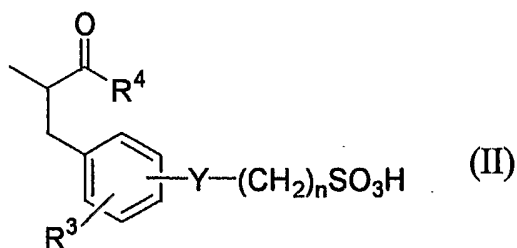
15 [28] 適用が式（I）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を含む溶液への臓器の浸漬である、〔23〕～〔26〕のいずれかに記載の方法。

[29] 虚血再灌流障害の予防または治療用の医薬製造における、式（I）



20 [式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、Rは水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロ

- アリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、アリールまたは
- 5 $-(CH_2)_1-A$ [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a)窒素原子によって結合し、(b)該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、
- 10 オキソによって置換され、および(d)ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、
- R^2 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、
- Qは次の式(I I)~(V)から選ばれる基を示す。



〔式 (I I) において、

YはO、NR⁷ (R⁷はR²と同義) またはSを示し、

nは1～6のいずれかの整数を示し、

5 R³は水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノ基を示し、

10 R⁴はOR⁸ (R⁸は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す。) またはNR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、またはR¹⁰およびR¹¹は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。) で表される基を示す。

式 (I I I) において、

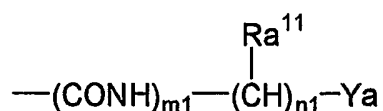
15 R¹²は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを示し、

Zは炭素数1～6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。

式 (I V) において、

20 R a³は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは



(式中、R a¹¹は水素、アルキル、アリールアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

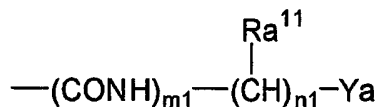
25 Y aは-CO₂R a¹²、-CONR a¹²R a^{12'} または-COR a¹²を示し

{R a ¹²およびR a ^{12'} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはアリールを示し、またはR a ¹²およびR a ^{12'} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい}、

5 m 1 は 0 または 1 を示し、

n 1 は 0 ~ 4 のいずれかの整数を示す) で表される基を示し、

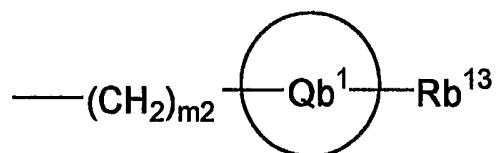
R a ⁴ はアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO₂R a ¹²、-CO- (CH₂)_{q1}-NR a ¹²R a ^{12'} {q 1 は 1 または 2 を示し、R a ¹² および R a ^{12'} は前記と同義}、-CONH-Z a -R a ¹³ {Z a は炭素数 2 ~ 4 のアルキレンを示し、R a ¹³ は水酸基、アミノまたは-NR a ¹²R a ^{12'} (R a ¹² および R a ^{12'} は前記と同義) を示す} または



(式中、R a ¹¹、Y a、m 1 および n 1 は前記と同義) で表される基を示し、
15 またはR a ³ およびR a ⁴ は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。

式 (V) において、

R b ³ は水素、アルキルまたは式



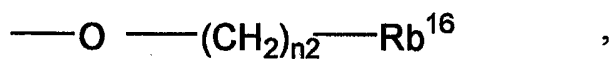
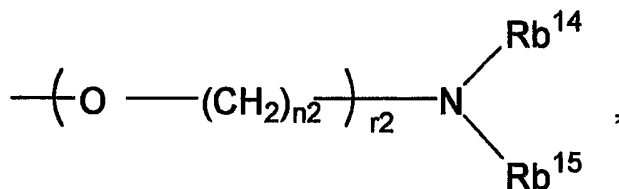
20 で表される基を示し

[式中、Q b ¹ は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

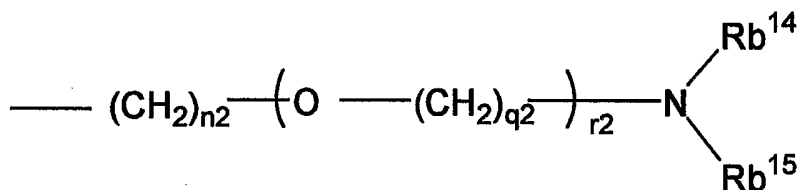
m 2 は 0 ~ 3 のいずれかの整数を示し、

R b ¹³ は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級

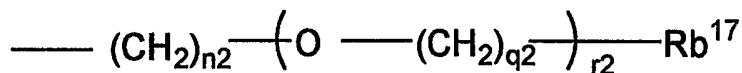
アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、ア
 リールアルキル、カルボキシ、 $-\text{COOR}^a$ (R^a は低級アルキル、アリアル
 アルキルまたはアリアルを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 ニルオキシ、スルホ、アリアルアルキルオキシアルキルまたは



5



および



から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 および q_2 は同一または異なっていてもよく、それぞれ1~5のい
 ずれかの整数を示し、

r_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

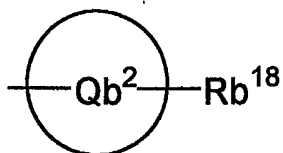
10 Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、アルキル、
 アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルまたはアリアルを示し、または

Rb^{14} および Rb^{15} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されていてもよいヘ
 テロ環を形成してもよく、

15 Rb^{16} はアリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホ
 を示し、

R b ¹⁷は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]、

Y b は式

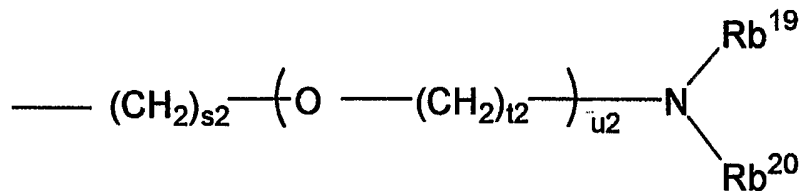
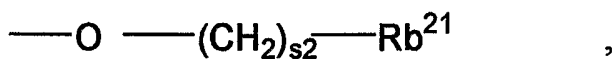
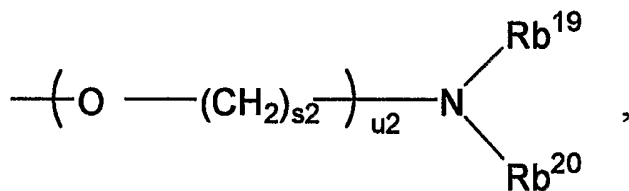


5 で表される基を示す

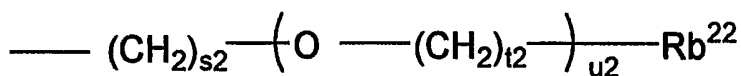
[式中、Q b ²は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

R b ¹⁸は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、アリアルアルキル、カルボキシ、-COOR a (R a は低級アルキル、アリアルアルキルまたはアリアルを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホ、アリアルアルキルオキシアルキルまたは

10



および



から選ばれる基を示す

(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ 1～5 のいずれかの整数を示し、

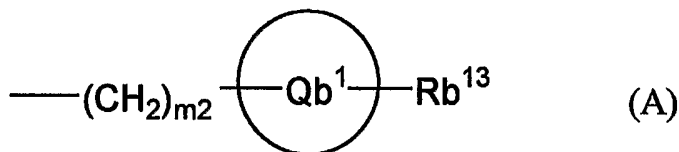
u_2 は 0～2 のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb^{21} はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示し、

10 Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]。

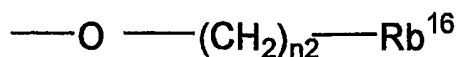
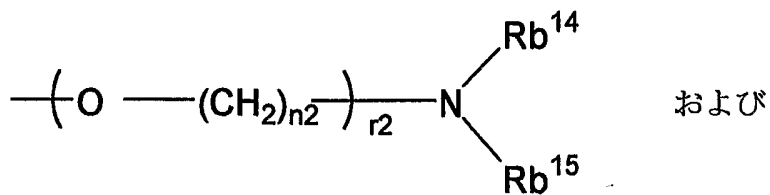
但し、(i) Rb^3 が式 (A)



(式中、 Qb^1 はベンゼン環を示し、

15 m_2 は 0～3 のいずれかの整数を示し、

Rb^{13} はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは



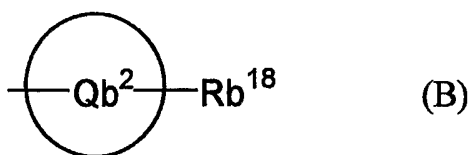
から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 は 1～5 のいずれかの整数を示し、

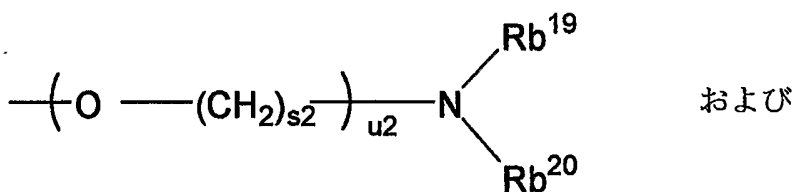
20 r_2 は 0～2 のいずれかの整数を示し、

R b¹⁴およびR b¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R b¹⁴およびR b¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

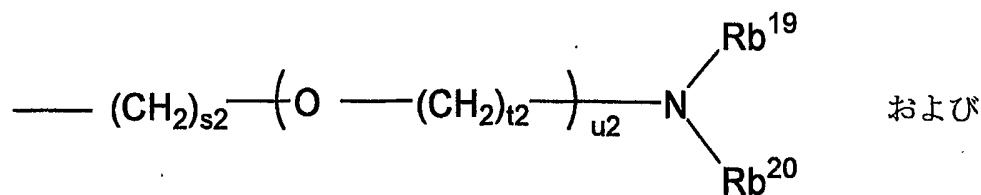
- 5 R b¹⁶は(ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す) で表される基以外の基のとき、Y bは式 (B)



(式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



- 10 (式中、s 2は1~5のいずれかの整数を示し、
u 2は1または2のいずれかの整数を示し、
R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または
R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ
15 環を形成してもよく、
R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQ b²はフラン環を示し、
R b¹⁸はアリールアルキルオキシアルキルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

u_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリーラルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示す) で表される基を示す。

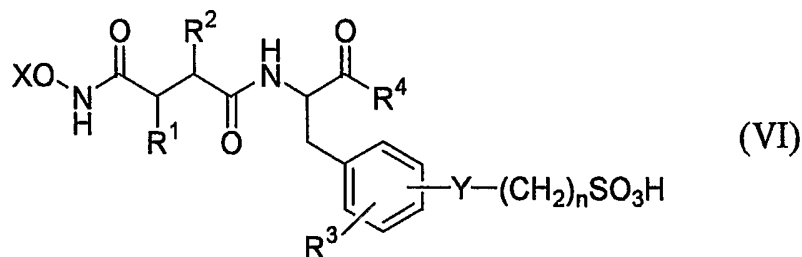
10

前記のアリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、ヘテロアリーラルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリーラルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上

15

許容される塩の使用。

[30] 式(I) で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)



[式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは〔29〕と同義）を示し、

X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は〔29〕と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、〔29〕に記載の使用。

〔31〕 R^1 がフタルイミドメチルである、〔30〕に記載の使用。

〔32〕 R^2 がイソブチルである、〔30〕または〔31〕に記載の使用。

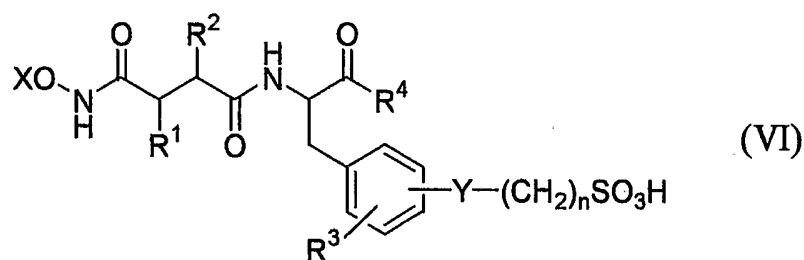
〔33〕 R^3 が水素である、〔30〕～〔32〕のいずれかに記載の使用。

〔34〕 R^4 が $NHCH_3$ または NHC_6H_5 である、〔30〕～〔33〕のいずれかに記載の使用。

〔35〕 虚血再灌流障害が肺虚血再灌流障害である、〔29〕～〔34〕のいずれかに記載の使用。

〔36〕 臓器保存用の医薬製造における、〔29〕に記載の式（I）（式中の各記号は〔29〕と同義）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩の使用。

〔37〕 式（I）で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式（VI）



[式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは〔36〕と同義）を示し、

義)を示し、

X、R²、Y、n、R³およびR⁴は〔36〕と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、〔36〕に記載の使用。

5 [38] 臓器が心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、小腸または眼球である、〔36〕または〔37〕に記載の使用。

[39] 臓器が肺である、〔38〕に記載の使用。

[40] 医薬が保存液の形態である、〔36〕～〔39〕のいずれかに記載の使用。

10 [41] [1]に記載の虚血再灌流障害の予防または治療剤と該剤を虚血再灌流障害の予防または治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類とを含む商業的パッケージ。

[42] [8]に記載の臓器保存剤と該剤を臓器の保存に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類とを含む商業的パッケージ。

図面の簡単な説明

15 図1は、実験例1における血中TNF α 量の測定結果を示すグラフである。

図2は、実験例1におけるBAL液中TNF α 量の測定結果を示すグラフである。

図3は、実験例1における再灌流後の移植肺のBAL液中白血球分画(細胞数)の測定結果を示すグラフである。

20 図4は、実験例1における肺内水分量(W/D r a t i o)の結果を示すグラフである。

図5は、実験例1における肺微小血管透過性の指標(D r y T/P r a t i o)の結果を示すグラフである。

25 図6は、実験例1における肺胞上皮透過性の指標(B/P r a t i o)の結果を示すグラフである。

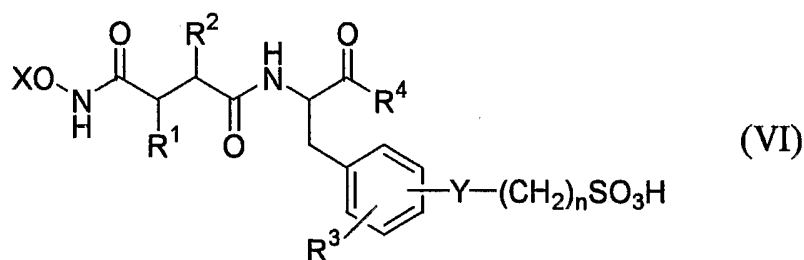
図7は、実験例1における移植肺の病理組織学的検討(H. E. 染色)の結果を示す顕微鏡写真である。

発明の詳細な説明

本発明の虚血再灌流障害の予防または治療剤および臓器保存剤の有効成分として用いられる式 (I) で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理的に許容される塩〔以下、ヒドロキサム酸誘導体 (I) ともいう〕は、WO 99/40063、WO 99/61412、WO 02/06214 に記載された化合物であり、これらの刊行物に記載された方法またはそれに類似する方法によって製造することができる。

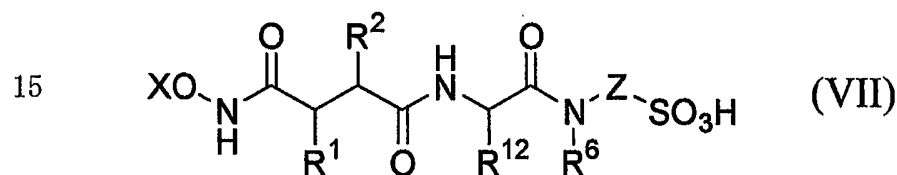
本発明で用いられるヒドロキサム酸誘導体 (I) の好適な例としては、以下の誘導体が挙げられる。

10 A. WO 02/06214 に記載の式 (VI)



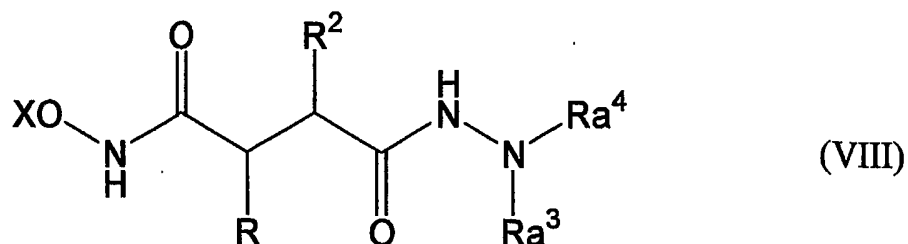
[式中、X、R¹、R²、Y、n、R³およびR⁴は前記と同義。] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

B. WO 02/06214 に記載の式 (VII)



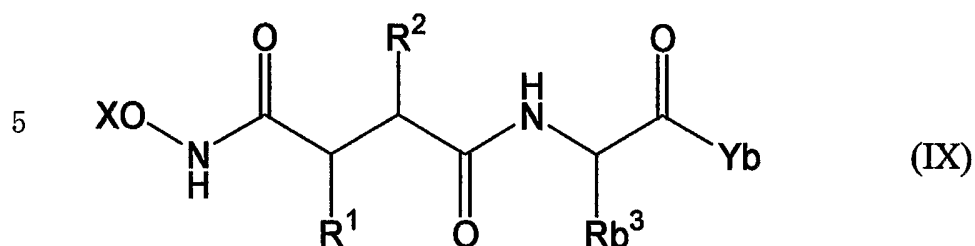
[式中、X、R¹、R²、R¹²、R⁶およびZは前記と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。

C. WO 99/40063 に記載の式 (VIII)



[式中、X、R、R²、R a³、R a⁴は前記と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

D. WO 99/61412に記載の式 (IX)



(式中、X、R¹、R²、R b³、Y bは前記と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

本発明で用いられるヒドロキサム酸誘導体の特に好適な例としては、以下の誘導体が挙げられる：

- 5-メチル-3(R)-[1(S)-メチルカルバモイル-2-(4-スルホメトキシフェニル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(2-スルホエトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(4-ス

- ルホプトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - フタルイ
ミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - {1 (S) - メチルカルバモイル - 2 - [4 - (5 - ス
ルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - フタル
5 イミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - [1 (S) - メチルカルバモイル - 2 - (4 - スルホメ
トキシフェニル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - (2 - ナフチルメ
チル) ヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - {1 (S) - メチルカルバモイル - 2 - [4 - (2 - ス
10 ルホエトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - (2 - ナ
フチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - {1 (S) - メチルカルバモイル - 2 - [4 - (3 - ス
ルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - (2 -
ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
- 15 5 - メチル - 3 (R) - {1 (S) - メチルカルバモイル - 2 - [4 - (4 - ス
ルホプトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - (2 - ナ
フチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - {1 (S) - メチルカルバモイル - 2 - [4 - (5 - ス
ルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - (2 -
20 ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - {1 (S) - フェニルカルバモイル - 2 - [4 - (3 -
スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (RまたはS) - フタ
ルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - [2 - フェニル - 1 (S) - (スルホメチルカルバモイ
25 ル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒ
ドロキサム酸、
- 5 - メチル - 3 (R) - [2 - フェニル - 1 (S) - (2 - スルホエチルカルバ

- モイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサ
ノヒドロキサム酸、
- 5 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカル
バモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキ
5 サノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (4-スルホブチルカルバ
モイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサ
ノヒドロキサム酸、
- 10 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (5-スルホペンチルカル
バモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキ
10 サノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フ
ェニル-1 (S) - (スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサ
ノヒドロキサム酸、
- 15 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フ
ェニル-1 (S) - (2-スルホエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘ
15 キサノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フ
ェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル]
20 20 ヘキサノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フ
ェニル-1 (S) - (4-スルホブチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘ
キサノヒドロキサム酸、
- 25 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フ
ェニル-1 (S) - (5-スルホペンチルカルバモイル) エチルカルバモイル]
25 25 ヘキサノヒドロキサム酸、
- 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (4-スルホフェニルカル

バモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、またはそれらの薬理的に許容される塩。

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

5 R、R¹、R²、R³、R⁷、R a³、R a⁴、R a¹¹、R a¹²、R a^{12'}、R b³、R b¹⁴、R b¹⁵、R b¹⁹およびR b²⁰における「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖状または分岐状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-オクチル、n-デシル等が挙げられる。

10 R³、R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹における「低級アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

15 R、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R a³、R a⁴、R a¹²、R a^{12'}、R b¹⁴、R b¹⁵、R b¹⁶、R b¹⁹、R b²⁰およびR b²¹における「アリール」とは、炭素数6～10個のアリールであり、例えばフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるアリール（例えばインデニル等）等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

20 R⁶、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R a³、R a⁴、R b¹⁶およびR b²¹における「ヘテロアリール」とは、炭素原子および1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する5～6員環基、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンゼン環と縮合したベンゾ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに
25 融合して導かれるもの、ならびにその安定なN-オキシド等であり、例えば、ピロリル、ピロリニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾ

リル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 5-オキサチアジニル、1, 2, 6-オキサチアジニル、
 5 ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、
 イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、
 クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、
 フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾオ
 10 キサジニル等が挙げられ、好ましくはピリジルである。

R^2 、 R^7 、 $R a^3$ 、 $R a^4$ 、 $R a^{12}$ および $R a^{12'}$ における「シクロアルキル」は、炭素数3~7のシクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^2 、 R^7 、 $R a^3$ および $R a^4$ における「シクロアルキルアルキル」のシクロアルキル部は上記「シクロアルキル」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなシクロアルキルアルキルとしては、例えば、シクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

20 R および R^1 における「アルケニル」は、炭素数2~6のアルケニルであり、例えば、ビニル、アリル、3-ブテニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

R 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 $R a^3$ 、 $R a^4$ 、 $R a^{11}$ 、 $R a^{12}$ 、 $R a^{12'}$ 、 $R b^{14}$ 、 $R b^{15}$ 、 $R b^{19}$ および $R b^{20}$ における「アリールアルキル」のアリール部は上記「アリール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリールアルキルとしては、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-
 25

ナフチル) プロピル、3-(2-ナフチル) プロピル等が挙げられる。

R、R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R a³、R a⁴、R a¹²、R a^{12'}、R b¹⁴、R b¹⁵、R b¹⁹およびR b²⁰における「ヘテロアリーールアルキル」のヘテロアリーール部は上記「ヘテロアリーール」と同様であり、アルキル部は
5 上記「低級アルキル」と同様である。このようなヘテロアリーールアルキルとしては、例えば、2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル) エチル、2-(3-ピリジル) エチル、2-(4-ピリジル) エチル、3-(2-ピロリル) プロピル等が挙げられる。

10 R、R¹およびR a¹¹における「アルキルチオアルキル」のアルキルチオ部におけるアルキル部は上記「アルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアルキルチオアルキルとしては、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブ
15 チルチオメチル、tert-ブチルチオメチル等が挙げられる。

RおよびR¹における「アリーールチオアルキル」のアリーール部は上記「アリーール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリーールチオアルキルとしては、例えば、フェニルチオメチル、1-ナフチルチオメチル、2-ナフチルチオメチル、3-フェニルチオプロピル、2-(1-
20 ナフチル) チオエチル、2-(2-ナフチル) チオエチル、3-(1-ナフチル) チオプロピル、3-(2-ナフチル) チオプロピル等が挙げられる。

RおよびR¹における「ヘテロアリーールチオアルキル」のヘテロアリーール部は上記「ヘテロアリーール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなヘテロアリーールチオアルキルとしては、例えば、2-ピロ
25 リルチオメチル、2-ピリジルチオメチル、3-ピリジルチオメチル、4-ピリジルチオメチル、2-チエニルチオメチル、2-(2-ピリジル) チオエチル、2-(3-ピリジル) チオエチル、2-(4-ピリジル) チオエチル、3-(2-

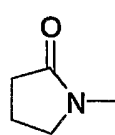
ーピロリル) チオプロピル等が挙げられる。

RおよびR¹における「アリールアルキルチオアルキル」のアリールアルキル部は上記「アリールアルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリールアルキルチオアルキルとしては、例
5 えば、ベンジルチオメチル、フェネチルチオメチル等が挙げられる。

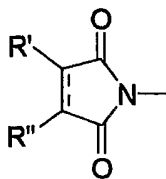
RおよびR¹における「ヘテロアリールアルキルチオアルキル」のヘテロアリールアルキル部は上記「ヘテロアリールアルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなヘテロアリールアルキルチオアルキルとしては、例えば、2-ピロリルメチルチオメチル、2-ピリジル
10 メチルチオメチル、3-ピリジルメチルチオメチル、4-ピリジルメチルチオメチル、2-チエニルメチルチオメチル等が挙げられる。

RおよびR¹における「フタルイミドアルキル」のアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなフタルイミドアルキルとしては、例えば、フタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル等が挙げられる。

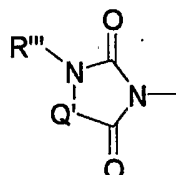
15 RおよびR¹における-(CH₂)₁-AにおけるAは、窒素原子で結合している含窒素ヘテロ環であり、例えば、次のような基が挙げられる。



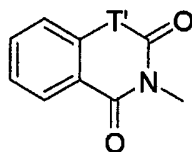
(i)



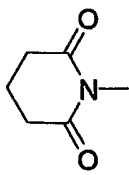
(ii)



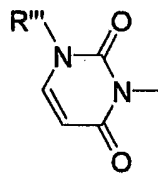
(iii)



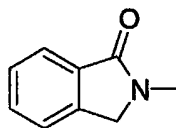
(iv)



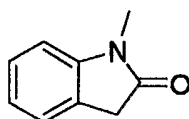
(v)



(vi)



(vii)



(viii)

[式中、 --- はR' およびR'' がそれぞれ水素である場合は単結合であり、R' およびR'' が一緒になって環を形成する場合は二重結合であり、R' は水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、

5 Q' は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低級アルキル) $-$ 、 $-\text{C}$ (低級アルキル) $_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}$ (低級アルキル) $-$ または $-\text{O}-$ を表し、および
T' は $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}$ (低級アルキル) $-$ を表す。]

当該含窒素ヘテロ環としては、例えば、2-オキソ-1-ピロリジニル、2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル、1, 2-ジメチル-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル、3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル、3, 4, 4-トリメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル、2-メチル-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-4-イル、3-メチル-2, 4, 5-トリオキソ-1-イミダゾリジニル、2, 5-ジオキソ-3-フェニル-1-イミダゾリジニルおよび2, 6-ジオキソピペリジノ等が好ましく、式 (ii) および (iii) の環、特に1, 2-ジメチル-

3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル、3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニルまたは3, 4, 4-トリメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニルが特に好ましい。

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、例えば、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル（但し、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキルのアルキル部に置換することはない）、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシル、 $-COOR_a$ [R_a は低級アルキル、アリールアルキルまたはアリールを示す。]で表される基、カルバモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、グアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アリールアルキルオキシアルキル等から選ばれる1個以上の置換基により置換されていてもよい。ここで、「低級アルキル」、「アリールアルキル」および「アリール」は前記と同様である。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「アルコキシ」とは、炭素数1~6の直鎖状または分岐状のアルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

「アルキルチオ」におけるアルキル部は上記「低級アルキル」と同様であり、このようなアルキルチオとしては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ等が挙げられる。

「アシルオキシ」とは、炭素数2~6の直鎖状または分岐状のアルカノイルオキシであり、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

「アリーールアルキルオキシアルキル」のアリーールアルキル部は上記「アリーールアルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリーールアルキルオキシアルキルとしては、例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル等が挙げられる。

5 R^{10} および R^{11} が隣接する窒素原子と一緒に形成する「置換されていてもよいヘテロ環」は、炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を有し、環内にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、環を構成する炭素原子に関し、オキソによって置換されていてもよい4～7員環基であり、さらにはこれらヘテロ環を構成する隣接する2つの炭素原子を利用してベンゼン環等の芳香環が縮環してもよい。この
10 ようなヘテロ環には、例えばアゼチジノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、2-オキソ-1-キナゾリニル等が挙げられる。

15 なお、当該ヘテロ環が1-ピペラジニルの如く、環内にさらなるヘテロ原子として窒素原子を含有する場合、当該窒素原子上には低級アルキル（前記と同様）、アリーールアルキル（前記と同様）、ヘテロアリーールアルキル（前記と同様）、アリーール（前記と同様）、ヘテロアリーール（前記と同様）、 $-COOR_a$ （ R_a は前記と同様）で表される基またはアシルが置換していてもよい。ここで、アシルとは $-COR_a$ で表される基であり、 R_a は前記と同様である。

20 R^{12} における天然または天然以外の α -アミノ酸の特性基とは、 $H_2N-CH(R^{30})-COOH$ で示される天然または天然以外の α -アミノ酸中の基 R^{30} である。天然の α -アミノ酸から誘導される特性基の例は以下の通りであり、括弧内に対応するアミノ酸を示す：水素（グリシン）、メチル（アラニン）、イソプロピル（バリン）、イソブチル（ロイシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、
25 p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、ヒドロキシメチル（セリン）、メルカプトメチル（システイン）、1-ヒドロキシエチル（スレオニン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキ

シエチル（グルタミン酸）、2-インドリルメチル（トリプトファン）、4-イ
ミダゾリルメチル（ヒスチジン）、4-アミノブチル（リジン）、3-グアニジ
ノプロピル（アルギニン）。天然以外の α -アミノ酸から誘導される特性基の例
は以下の通りであり、括弧内に対応する天然以外のアミノ酸を示す：エチル（ α -
5 -アミノ-n-酪酸）、n-プロピル（ α -アミノ-n-ペンタン酸）、n-ブ
チル（ α -アミノ-n-ヘプタン酸）、n-ヘプチル（ α -アミノ-n-ノナン
酸）、シクロヘキシルメチル（シクロヘキシルアラニン）、フェニル（ α -アミ
ノフェニル酢酸）、2-フェニルエチル（ホモフェニルアラニン）、1-ナフ
チル（ α -アミノ-1-ナフチル酢酸）、2-ナフチル（ α -アミノ-2-ナフ
10 チル酢酸）、フェネチル（ α -アミノ-3-フェニルブタン酸）、 α -メチルベ
ンジル（ β -メチルフェニルアラニン）、 α , α -ジメチルベンジル（ β , β -
ジメチルフェニルアラニン）等が挙げられる。

R¹²に存在する任意の（反応性）官能基は、ペプチド化学において知られてい
る方法で保護することができる。例えば、アミノ基はtert-ブトキシカルボ
15 ニル、ベンジルオキシカルボニルまたはイソボルニルオキシカルボニル基、ある
いはフタルイミド基の形態で保護することができる。カルボキシル基はメチル、
エチル、tert-ブチル、ベンジル等の形態で保護することができる。ヒドロ
キシ基はtert-ブチル、ベンジル、またはテトラヒドロピラニルエーテルの
形態で、またはアセテートの形態で保護することができる。メルカプト基は、t
20 ert-ブチル、ベンジル、または同様な基により保護することができる。

Xにおける「水酸基の保護基」としては、例えば、アリールアルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、シリル（例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジ
メチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等）、2-テトラヒドロピラ
ニル等が挙げられる。当該アリールアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、
25 例えば、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、
トリフルオロメチル、低級アルキル（但し、アリールアルキルのアルキル部に置
換することはない）、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オ

キソ、フェニル、アリーールアルキル、カルボキシル、 $-COOR_a$ [R_a は低級アルキル、アリーールアルキルまたはアリーールを示す。] で表される基、カルバモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、グアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アリーールアルキルオキシアルキル等から選ばれる1個
5 以上の置換基を有していてもよい。本発明の化合物における水酸基の保護基としては、シリル、2-テトラヒドロピラニル、ベンジル等が好ましい。

Zにおける「アルキレン」とは、炭素数1~6のメチレン鎖を示し、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンあるいはペンチレン等が挙げられる。

Zにおける「フェニレン」とは、 $-C_6H_4-$ で表される2価の芳香族炭化水素基を表し、例えば1, 2-, 1, 3-あるいは1, 4-フェニレンが挙げられる。
10

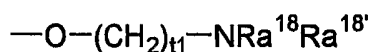
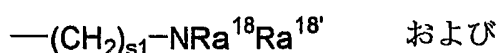
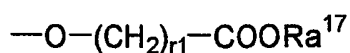
Zにおける「ナフタレン」とは、 $-C_{10}H_6-$ で表される2価の芳香族炭化水素基を表し、例えば1, 2-, 1, 4-, 1, 5-, 2, 5-, あるいは2, 8-ナフタレン等が挙げられる。

前記Zにおけるフェニレンおよびナフタレンは、例えば、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシスルホニル、ヒドロキシスルホニルオキシ等から選ばれる1個以上の置換基により置換されていてもよい。ここで「低級アルキル」、「アルコキシ」および「アシルオキシ」は前記と同様である。
15

R_a^3 、 R_a^4 、 R_a^{11} 、 R_a^{12} および $R_a^{12'}$ における「アルキル」、「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」は、例えば、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル（但し、アルキル、およびシクロアルキルアルキルのアルキル部に置換することはない）、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキシ、
20 フェニル、アリーールアルキル、カルボキシル、 $-COOR_a$ [R_a は低級アルキル、アリーールアルキルまたはアリーールを示す。] で表される基、カルバモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、グアニジノ、ヒドロキシ
25

スルホニルオキシ、アリアルアルキルオキシアルキル等から選ばれる1個以上の置換基により置換されていてもよい。ここで、「低級アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「アシルオキシ」、「アリアルアルキル」、「アリアル」および「アリアルアルキルオキシアルキル」は前記と同様である。

5 また $R a^{12}$ および $R a^{12'}$ における「アリアル」は、



[式中、 $R a^{17}$ は水素、低級アルキル（上記と同様）またはアリアルアルキル（上記と同様）を示し、

10 $R a^{18}$ および $R a^{18'}$ は同一または異なってもよく、それぞれ水素または低級アルキル（上記と同様）を示し、または

$R a^{18}$ および $R a^{18'}$ は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

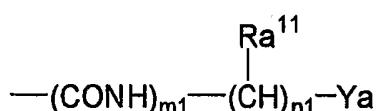
$r 1$ は1～6の整数を示し、

$s 1$ は0～6の整数を示し、

15 $t 1$ は1～6の整数を示す] からなる群より選ばれる置換基により置換されていてもよい。

$R a^3$ および $R a^4$ 、 $R a^{12}$ および $R a^{12'}$ 、または R^{18} および $R^{18'}$ が隣接する窒素原子と一緒に形成する「置換されていてもよいヘテロ環」とは、前記 R^{10} および R^{11} における「置換されていてもよいヘテロ環」と同様である。

20 $R a^3$ および $R a^4$ が



で表される基である場合、それらは同一の基であっても異なる基であってもよい。

またR a³におけるR a¹²とR a⁴におけるR a¹²は、同一であっても異なってもよく、R a³におけるR a^{12'}とR a⁴におけるR^{12'}は同一であっても異なってもよい。

5 Z aにおける「炭素数2～4のアルキレン」は、炭素数2～4の直鎖状または分岐状のアルキレンであり、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、1, 1-ジメチルエチレン等が挙げられる。

Q b¹およびQ b²における「芳香族炭化水素環」としては、ベンゼン環、ナフタレン環、またはオルト融合した二環式の炭化水素環で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデン等）等が挙げられる。
10 好ましくはベンゼン環である。

Q b¹およびQ b²における「芳香族ヘテロ環」としては、炭素原子および1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する5～6員環、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式芳香族ヘテロ環、特にベンゼン環と縮合したベンゾ誘導体が挙げられる。芳香族ヘテロ環としては、
15 例えば、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-
20 -トリアジン、1, 2, 3-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、1, 2, 5-オキサチアジン、1, 2, 6-オキサチアジン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、チアナフテン、イソチアナフテン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、イソインドール、インドール、インダゾール、イソキノリン、キノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノ
25 リン、ベンゾオキサジン等が挙げられる。好ましくは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピリジンである。

R b¹³およびR b¹⁸における「ハロゲン」、「低級アルキル」、「アルコキ

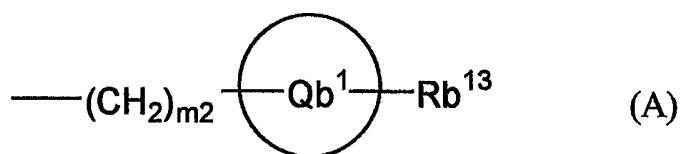
シ」、「アルキルチオ」、「アシルオキシ」、「アリールアルキル」および「アリールアルキルオキシアルキル」は前記と同様である。

5 Rb^{14} および Rb^{15} 、または Rb^{19} および Rb^{20} が隣接する窒素原子と一緒に
なって形成する「置換されていてもよいヘテロ環」とは、前記 R^{10} および R^{11}
における「置換されていてもよいヘテロ環」と同様である。

Rb^{14} および Rb^{15} 、または Rb^{19} および Rb^{20} が隣接する窒素原子と一緒に
なって形成する「置換されていてもよいヘテロ環」の好適な例としては、1-
ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノおよび4位の窒素原子が低級アルキルで
置換されていてもよい1-ピペラジニルが挙げられる。

10 本発明の式 (IX) において、より好ましい態様は次の通りである。

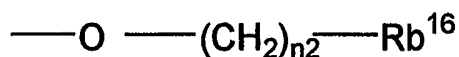
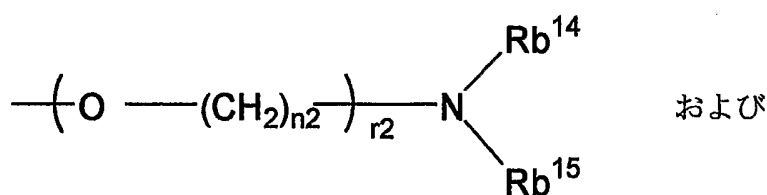
(i) Rb^3 が式 (A)



(式中、 Qb^1 はベンゼン環を示し、

$m2$ は0~3のいずれかの整数を示し、

15 Rb^{13} はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは式



で表される基を示す

(式中、 $n2$ は1~5のいずれかの整数を示し、

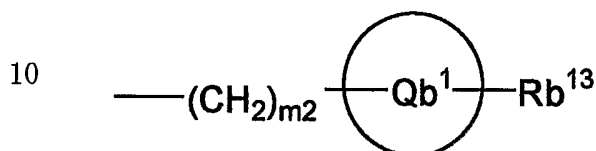
$r2$ は0~2のいずれかの整数を示し、

20 Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、

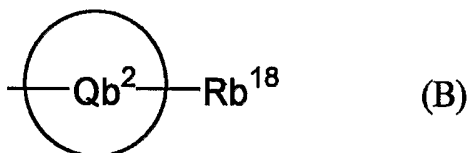
アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R b¹⁴およびR b¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b¹⁶は(ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す) で表される基であり、かつY bがフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、チアゾリル、フェニル、アルコキシフェニル、または-NR b¹⁹R b²⁰ (式中、R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれアルキルを示す) で置換されたフェニルであるか、または

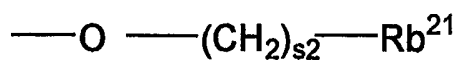
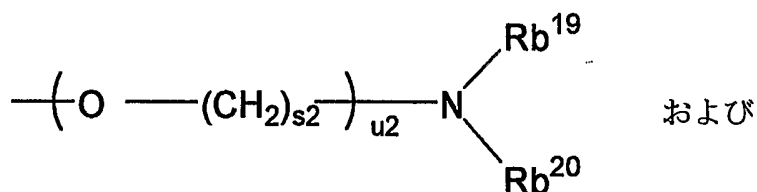
(i i) R b³がアルキルまたは



(式中、Q b¹はベンゼン環を示し、m 2は0~3のいずれかの整数を示し、R b¹³は水素を示す) で表される基であり、かつY bが式 (B)



15 (式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



(式中、s 2は1~5のいずれかの整数を示し、

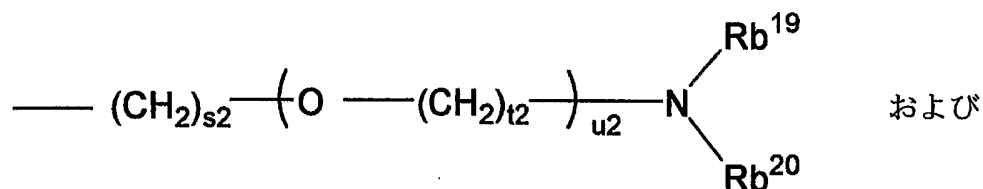
u₂ は1または2のいずれかの整数を示し、

Rb¹⁹およびRb²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルまたはアリアルを示し、または

5 Rb¹⁹およびRb²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb²¹はアリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQb²はフラン環を示し、

Rb¹⁸はアリアルアルキルオキシアルキルまたは



10 (式中、s₂およびt₂は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

u₂は0~2のいずれかの整数を示し、

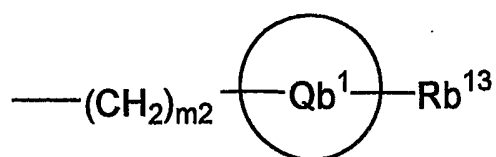
Rb¹⁹およびRb²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルまたはアリアルを示し、または

15 Rb¹⁹およびRb²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb²²は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示す) で表される基である。

本発明の式 (IX) において、特に好ましい態様は次の通りである。

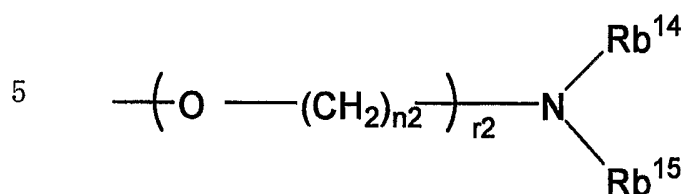
20 (a) Rb³が



(式中、Q b¹はベンゼン環を示し、

m 2は1を示し、

R b¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは式



で表される基を示す

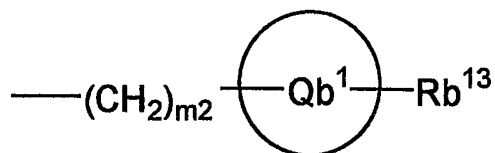
(式中、n 2は1～5のいずれかの整数を示し、

r 2は1または2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁴およびR b¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素またはアル
10 キルを示し、または

R b¹⁴およびR b¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい(ヘテロ
環を形成してもよい)で表される基であり、かつY bがフリル、チエニル、ピ
ロリル、ピリジル、チアゾリル、フェニル、アルコキシフェニル、または-NR
b¹⁹R b²⁰(式中、R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、そ
15 れぞれアルキルを示す)で置換されたフェニルである。

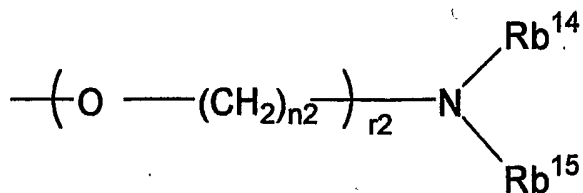
(b) R b³が



(式中、Q b¹はベンゼン環を示し、

m 2は1を示し、

20 R b¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは式



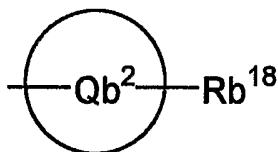
で表される基を示す

(式中、 $n2$ は1～5のいずれかの整数を示し、

$r2$ は1を示し、

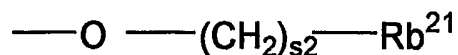
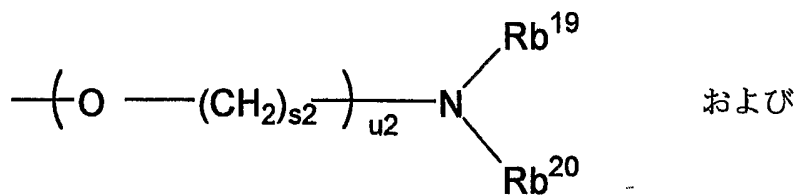
- 5 Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なってもよく、それぞれ水素またはアルキルを示す) で表される基であり、かつ Y がフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、チアゾリル、フェニル、アルコキシフェニル、または $-\text{NRb}^{19}\text{Rb}^{20}$ (式中、 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれアルキルを示す) で置換されたフェニルである。

- 10 (c) Rb^3 がアルキルまたはベンジルであり、かつ Yb が式



(式中、 Qb^2 はベンゼン環を示し、

Rb^{18} は



- 15 (式中、 $s2$ は1～5のいずれかの整数を示し、

$u2$ は1または2のいずれかの整数を示し、

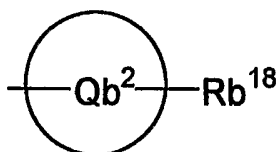
Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素またはアル

キルを示し、または

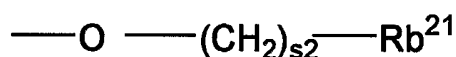
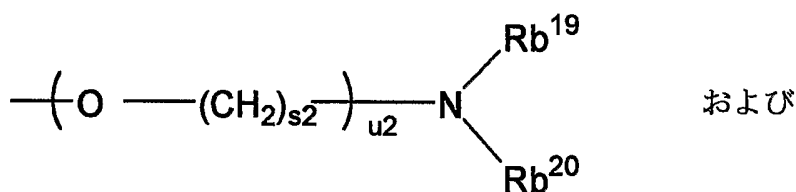
R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b²¹はフェニルまたはピリジルを示す) から選ばれる基を示す) で表される基
5 である。

(d) R b³がアルキルまたはベンジルであり、かつY bが式



(式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



10 (式中、s 2は1~5のいずれかの整数を示し、

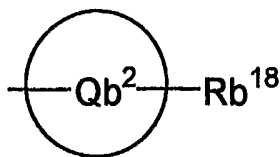
u 2は1を示し、

R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素またはアルキルを示し、または

R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよい1-ピロリジニル、ピ
15 ペリジノ、モルホリノおよび4位の窒素原子が低級アルキルで置換されていてもよい1-ピペラジニルから選ばれるヘテロ環を形成してもよく、

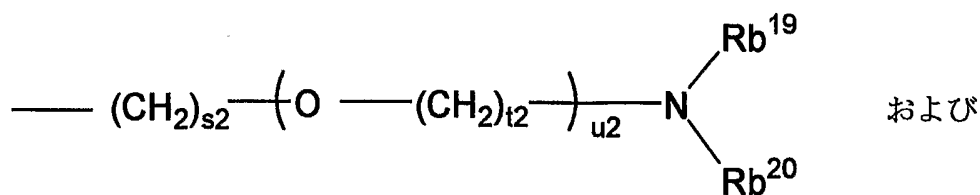
R b²¹はフェニルまたはピリジルを示す) から選ばれる基を示す) で表される基
である。

(e) R b³がアルキルまたはベンジルであり、かつY bが式



(式中、Q b ²はフラン環を示し、

R b ¹⁸はフェニルアルキルオキシアルキルまたは



5 (式中、s 2およびt 2は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

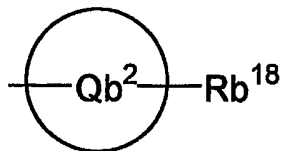
u 2は0~2のいずれかの整数を示し、

R b ¹⁹およびR b ²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素またはアルキルを示し、または

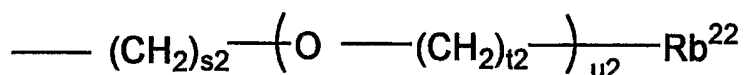
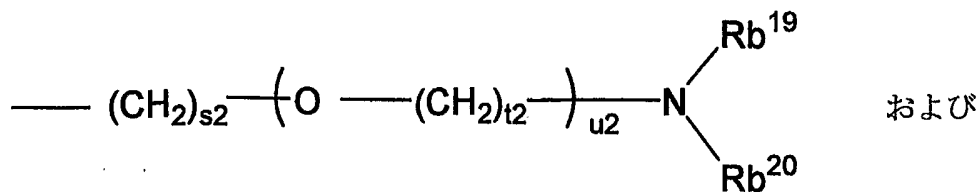
10 R b ¹⁹およびR b ²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b ²²は水酸基を示す) から選ばれる基を示す) で表される基である。

(f) R b ³がアルキルまたはベンジルであり、かつY b が式



15 (式中、Q b ²はフラン環を示し、R b ¹⁸はベンジルオキシメチルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

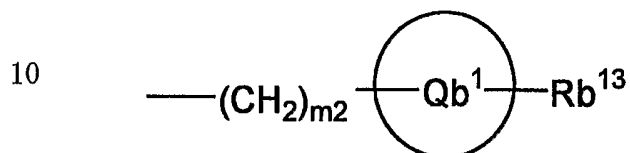
u_2 は0または1のいずれかの整数を示し、

- 5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素またはアルキルを示し、

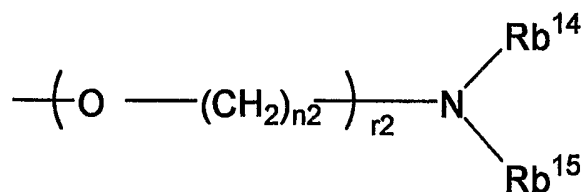
Rb^{22} は水酸基を示す) から選ばれる基を示す) で表される基である。

本発明における、別の好ましい態様としては、次のものが挙げられる。

Rb^3 における式



で表される基の好ましい例としては、 Qb^1 がベンゼン環であり、 Rb^{13} が水素、グアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシまたは式



で表される基

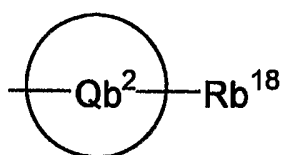
- 15 (式中、 n_2 は1~5のいずれかの整数を示し、
 r_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

R b ¹⁴およびR b ¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれアルキルを示し、
または

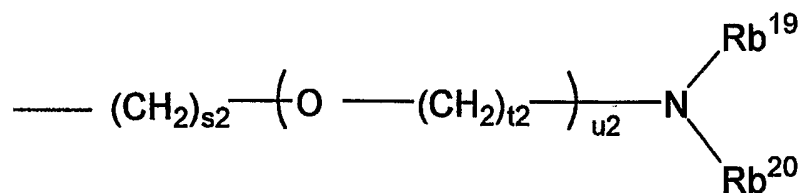
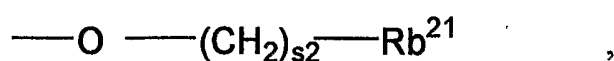
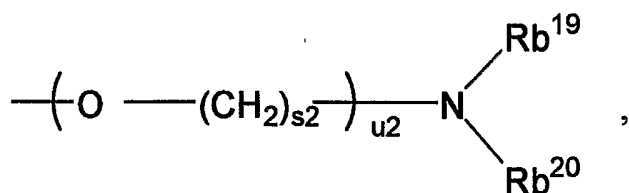
R b ¹⁴およびR b ¹⁵は隣接する窒素原子と一緒になって置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい) である基が挙げられる。

- 5 より好ましい例としては、Q b ¹がベンゼン環であり、R b ¹³が水素である基が挙げられる。

Y b における式



- 10 で表される基の好ましい例としては、Q b ²がベンゼン環、またはピロール、フラン、チオフェン、チアゾールおよびピリジンから選ばれる芳香族ヘテロ環であり、R b ¹⁸が水素または式



および



から選ばれる基

(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1～5のいずれかの整数を示し、

u_2 は0～2のいずれかの整数を示し、

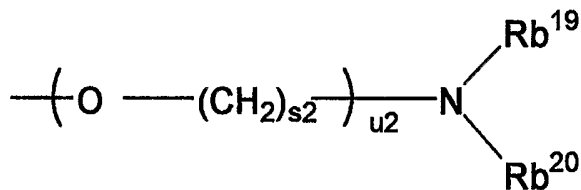
Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれアルキルを示し、
5 または

Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

Rb^{21} はアリールまたはヘテロアリールを示し、

Rb^{22} は水酸基を示す)である基が挙げられる。

- 10 より好ましい例としては、 Qb^2 がベンゼン環、またはピロール、フラン、チオフェン、チアゾールおよびピリジンから選ばれる芳香族ヘテロ環であり、 Rb^1 ⁸が水素または式



で表される基

- 15 (式中、 s_2 は1～5のいずれかの整数を示し、
 u_2 は0～2のいずれかの整数を示し、
 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれアルキルを示し、
または
 Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい)である基が挙げられる。
20

式(I)、(VI)、(VII)、(VIII)および(IX)で表されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩は、不斉炭素を有する場合があるので、光学活性体もしくはラセミ体として存在することができ、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、

ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩がさらに付加的な不斉炭素を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができ、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

5 また、ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩は、多形 (p o l y m o r p h i s m) を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができ、さらに、溶媒和物として存在することができる。

従って、本発明は、前記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物（水和物を含む）、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。光学活性体、ラセミ体およびジアステレオマーも本発明の範囲
10 に包含される。

式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) で表されるヒドロキサム酸誘導体の薬理学上許容される塩としては、例えば、アルカリ金属塩（リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩）、アルカリ土類金属塩（カルシウム、マグネシウム等との塩）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基（トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、メグルミン等）との塩、天然 α -アミノ酸（アラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、リジン、アルギニン等）との塩等が挙げられる。
15

また、その他の薬理学上許容される塩としては、例えば、無機酸付加塩（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩）、アミノ酸（グルタミン酸、アスパラギン酸等）との塩等が挙げられる。さらに、結晶化
20 のためにシュウ酸を用いて塩とすることもできる。

式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) で表されるヒ

ドロキサム酸誘導体の好ましい態様としては、遊離酸あるいは薬理学上許容される塩が挙げられ、両形態において結晶化が可能であり、任意の誘導体およびその異性体を高純度かつ大量に製造することができる。

式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩の好ましい態様としては、式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) において、R または R¹ がフタルイミドメチルであるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII) および (IX) において、R² がイソブチルであるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式 (VI) において、R³ が水素であるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式 (VI) において、R⁴ が NHCH₃ または NHC₆H₅ であるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式 (VII) において、R¹² がベンジルであるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式 (VII) において、R⁶ が水素であるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩等が挙げられる。

本発明のヒドロキサム酸誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該ヒドロキサム酸誘導体の薬理学上許容される塩、溶媒和物（水和物を含む）も、公知の方法により製造できる。さらに、当該ヒドロキサム酸誘導体の各種異性体等も、公知の方法により製造できる。

本発明のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容される塩は、哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ブタ、サル等）に対して、優れた虚血再灌流障害の予防または治療作用を有し、かつ低毒性である。

したがって、本発明のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容される塩は、虚血再灌流障害の予防または治療剤および臓器保存剤として有用である。

本発明のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容される塩を医薬品として用いる場合、薬理学上許容される担体等を用いて、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、クリーム剤、エアロゾル剤等の形態で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。とりわけ、当該ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容される塩は水溶性に優れているので、注射剤、点眼剤、点鼻剤、点滴用剤等の水溶性医薬組成物を調製するのに好適である。

本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴などを含むものである。注射用製剤、例えば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で公知の方法で調製されうる。その無菌注射用製剤は、また、例えば水溶液などの製剤上許容される非経口投与可能な希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。使用可能な希釈剤あるいは溶剤として許容されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などが挙げられる。さらに、通常、溶剤または懸濁化溶媒として、無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、本発明の趣旨に反しない限り、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、例えば、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類が挙げられる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な低刺激性の補形剤、例えばココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造できる。

経口投与用の固形投与剤形としては、上記した粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような剤形において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラ

ーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤形は、また慣用のさらに別の添加物を含んでもよい。別の添加物としては、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パフューム剤などが挙げられる。錠剤およびピル剤は、さらに腸溶性コーティングすることもできる。

経口投与用の液剤としては、医薬として許容されるシロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などが挙げられる。これらは、当該分野で通常用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでもよい。

上記製剤中には当該ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容される塩を有効量配合する。

当該ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容される塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に静脈内投与する場合、 $0.001 \sim 1,000 \text{ mg/kg}$ 体重/日、好ましくは $0.005 \sim 250 \text{ mg/kg}$ 体重/日を、一日1～数回に分けて投与する。

本発明の虚血再灌流障害の予防または治療剤は、移植手術において、ドナー、レシピエント、またはドナーとレシピエントの両方に投与することができる。例えば、臓器摘出手術前または手術中にドナーに投与することができる。投与方法としては、静脈内または動脈内に注射または持続投与する方法、摘出する臓器に注入する方法などが挙げられる。本発明の虚血再灌流障害の予防または治療剤は、臓器移植手術前、手術中または手術後にレシピエントに投与することができる。移植手術後にレシピエントに投与する場合、移植臓器の再灌流前、再灌流と同時に、または再灌流後に投与することができる。投与方法としては、静脈内または動脈内に注射または持続投与する方法、移植した臓器に注入する方法などが挙げられる。例えば、肺移植手術後のレシピエントに投与する場合、 $0.0001 \sim$

100mg/kg体重/時の速度で、再灌流の開始から0.5～150時間にわたって静脈内に持続投与する方法が挙げられる。

5 本発明において、虚血再灌流障害には、臓器移植手術において移植臓器の虚血後の再灌流により生じる臓器の障害が含まれる。さらに臓器移植手術以外の虚血後の再灌流により生じる臓器の障害も含まれる。本発明において、移植臓器は、特に限定されないが、例えば、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、小腸、眼球などが挙げられる。本発明は、好ましくは、肺移植後の肺虚血再灌流障害の予防または治療に適用することができる。

10 本発明の臓器保存剤は、保存液の形態であっても、あるいは粉末、錠剤または顆粒などの固体製剤の形態であって適当な溶液に溶解して使用する態様であってもよいが、好ましくは保存液の形態である。保存液の形態の臓器保存剤は、ヒドロキサム酸誘導体(I)を生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、クエン酸緩衝液などの生理的に許容される緩衝液や等張化液に溶解して調製することができる。

15 好ましくは、本発明の臓器保存剤は、臓器保存液として臨床的に使用されている保存液にヒドロキサム酸誘導体(I)を溶解することにより調製することができる。臨床的に使用されている臓器保存液としては、Euro-Collins液、UW液(商品名ViaSpan)、Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate(HTK)液、Low potassium dextran(LPD)液、EP-4液、St. Thomas液、Collins液、Sachs液、Celsior液、Belzer液などを使用することができる。

20 本発明の臓器保存剤中のヒドロキサム酸誘導体(I)の濃度は、保存液の形態の場合、通常、0.001～100mg/ml、好ましくは0.02～20mg/ml、より好ましくは0.1～10mg/mlである。

25 本発明の臓器保存剤のpHは生理的に許容される範囲に調整すればよく、通常、pH2～8、好ましくはpH3～7である。

本発明の臓器保存剤は、さらに、製薬上許容される添加剤、希釈剤、賦形剤、

安定化剤、等張化剤、緩衝剤などを含有してもよい。

本発明の臓器保存剤は、他の薬効成分を含有してもよい。他の薬効成分としては、ヘパリン、抗凝固剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、抗酸化剤、抗炎症剤、抗生物質などが挙げられる。

5 本発明の臓器保存剤は、ドナーから摘出した臓器の保存液として使用することができる。保存液として使用する方法としては、摘出した臓器を保存液に浸漬する方法、摘出した臓器に保存液を灌流させる方法が挙げられる。本発明の臓器保存剤は、移植手術時の移植臓器の洗浄液としても使用することができる。移植手術には、ドナーからの臓器の摘出手術、レシピエントへの臓器の移植手術が含ま
10 れる。臓器保存剤を保存液または洗浄液として使用する場合、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ に冷却した状態で使用する。

本発明の臓器保存剤が使用される臓器は、特に限定されず、例えば、心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸、血管、皮膚、角膜、眼球などが挙げられる。好ましくは移植肺の保存液または洗浄液として使用される。

15 本発明のスクリーニング方法によれば、被験物質のTNF α 遊離阻害活性（TACE阻害活性）を指標とすることにより、虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングすることができる。

詳細には、TNF α 遊離阻害活性の測定系で、被験物質の存在下および非存在下での遊離TNF α 量を測定する。被験物質非存在下での遊離TNF α 量と被験物質の存在下での遊離TNF α 量を比較する。TNF α 遊離阻害活性を有する被
20 験物質を選択することにより、虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングすることができる。

TNF α 遊離阻害活性の測定方法は、特に限定されず、*in vivo*または
*in vitro*の測定方法を用いることができる。*in vitro*の測定方法
25 としては、例えば、WO99/40063またはWO99/61412に記載のmonocyte系培養細胞であるTHP-1細胞からのTNF α 遊離に対する阻害活性を測定する方法 [参考：Nature 370, 218-220(1994)]、LPS処理し

たヒト全血のTNF α 遊離に対する阻害活性を測定する方法 [参考: Lymphokine Res 8, 141-146(1989)] などが挙げられる。

5 本発明のスクリーニング方法では、動物臓器移植モデルにおいて、血中TNF α 量を指標とすることにより、虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングすることができる。

10 詳細には、動物臓器移植モデルにおいて、移植した臓器の再灌流後のレシピエント動物の血中TNF α 量を、被験物質を投与したレシピエント動物および被験物質を投与しないレシピエント動物について測定する。被験物質を投与したレシピエント動物におけるTNF α 量が、被験物質を投与しないレシピエント動物におけるTNF α 量と比較して抑制されている被験物質を選択することにより、虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングすることができる。

15 肺虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングする場合は、動物肺移植モデルにおいて、レシピエント動物の血中または肺胞洗浄液(BAL)中のTNF α 量を、被験物質を投与したレシピエント動物および被験物質を投与しないレシピエント動物について測定する。被験物質を投与したレシピエント動物におけるTNF α 量が、被験物質を投与しないレシピエント動物におけるTNF α 量と比較して抑制されている被験物質を選択することにより、肺虚血再灌流障害の予防または治療剤をスクリーニングすることができる。

20 本発明のスクリーニング方法において使用される動物臓器移植モデルは、臓器移植の分野で使用されている動物モデルであれば、特に限定されない。例えば、心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸、眼球などの各種臓器の移植動物モデルを使用することができる。好ましくは動物肺移植モデルを使用することができる。

25 動物臓器移植モデルに使用される動物は、特に限定されず、イヌ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ブタ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ウマ、ハムスター、スナネズミ、フェレット、ネコなどを使用することができる。

レシピエント動物に被験物質を投与する時期は、特に限定されず、移植臓器の再灌流前、再灌流と同時に、または再灌流後等任意の時期に被験物質を投与する

ことができる。好ましくは、再灌流と同時に、または再灌流直後に被験物質をレシピエント動物に投与する。被験物質の投与時間は、特に限定されないが、再灌流の開始から0.5～24時間にわたる持続投与が好ましい。被験物質の投与方法としては、静脈内または動脈内に注射または持続投与する方法が挙げられる。

5 血中またはBAL中のTNF α 量の測定方法は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。例えば、後記実験例に記載するような抗TNF α 抗体を用いるイムノアッセイ法などが挙げられる。

再灌流後0.5～24時間の時点で、レシピエント動物から血漿、移植臓器などのTNF α 測定用サンプルを採取することが、虚血再灌流障害の程度を評価する上で好ましい。

10 移植肺の肺胞洗浄液(BAL)は常法に従って採取することができる。例えば、後記実験例に記載するような、カニューレを気管に挿入し、生理食塩水で気管、肺胞を洗浄する方法などが挙げられる。

本発明のスクリーニング方法では、TNF α 量の他にも、BAL中の白血球数、肺微小血管透過性の指標、肺胞上皮透過性の指標を用いることにより、肺移植後の肺虚血再灌流障害を評価することができる。肺微小血管透過性の指標および肺胞上皮透過性の指標は、レシピエント動物に標識物質で標識したトレーサーを投与し、血漿、肺組織またはBAL中のトレーサー量を測定することによって算出することができる。標識トレーサーとしては、例えば、¹²⁵I標識ヒト血清アルブミン、⁵¹Cr標識自家赤血球などを使用することができる。

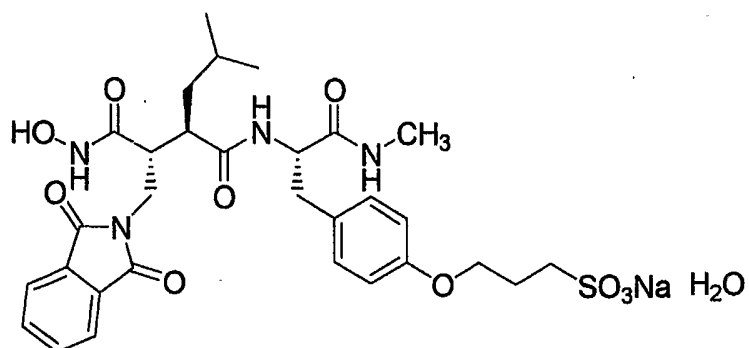
実施例

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の実験例および製剤例で使用した化合物Aは次の化合物である。

25 化合物A：3-[4-((2S)-2-[(2R)-2-[(1R)-1-ヒドロキシカルバモイル-2-フタルイミドエチル]-4-メチルペンタノイル]アミノ-2-メチルカルバモイルエチル)フェノキシ]プロパンスルホネート ナ

トリウム塩 1水和物



実験例 1

実験方法

5 近交系 Lewis ラット (10 週齢, 体重 300 ~ 350 g) をドナー、レシ
 ピエント双方に使用し、同所性左肺移植を行った。

ドナー肺の摘出のため、ドナー動物は、ネンブタール (40 mg/kg) の腹
 腔内投与により麻酔した。その後、人工換気 (oral intubation,
 respiratory rate 60/minute, tidal vo
 10 lume 10 ml/kg, PEEP 2 cm H₂O, FiO₂ 0.

4) 下において、以下のような術式で移植肺を摘出した。すなわち、胸骨正中切
 開し、ヘパリン (1000 U/kg) を心注した。14G カテーテルを右心室か
 ら主肺動脈に挿入し、左房脱血のため、左心耳切開し、0℃ の臓器保存液 (10
 0 ml/kg) を 18 cm H₂O の圧格差で主肺動脈から注入した。infl
 15 a te の状態で気管を結紮切離し、心肺を en-bloc に摘出した。摘出肺 5
 葉のうち、肺右下葉及び後尾葉は、保存前肺とした。肺右上葉、中葉及び左葉は、
 trimming 後、冷却した臓器保存液 (50 ml) に、吻合までの 6 時間、
 4℃ で単純浸漬保存した。肺右上葉及び中葉は、保存後肺とし、左葉を移植肺と
 して用いた。尚、臓器保存液 (ドナーに注入する臓器保存液を含む) として、肺
 20 移植対照群では Euro-Collins 液を用い、化合物 A 群では、化合物 A
 (1 mg/ml) を含有する Euro-Collins 液を用いた。

レシピエント側も同様に、ネンブタール（40 mg / kg）の腹腔内投与により麻酔した。人工換気下において、以下のような術式で肺移植を実施した。すなわち、左側方切開により、肺左葉を摘出した（レシピエント摘出肺）。cuffing techniqueを用いて、上記の移植肺と肺動脈・肺静脈・左主気管支を吻合した後、血流を再開し閉胸した。麻酔より覚醒した動物は、室内気で解剖時まで飼育した。再灌流後3時間目に透過性トレーサーとして¹²⁵I 標識ヒト血清アルブミン37 kBqを、再灌流3時間50分後に肺血液トレーサーとして⁵¹Cr 標識自家赤血球10 kBqを尾静脈より静注した。再灌流4時間後にラットを犠牲死させ、血漿及び肺胞洗浄液（BAL）の回収、肺損傷の評価を行った。化合物A群には、生理食塩水に溶解した化合物Aの溶液を3 mg / kg / hrの速度で尾静脈より持続投与した。肺移植対照群および偽手術群には、同容量の生理食塩水を投与した。化合物Aの溶液または生理食塩水の投与は、再灌流の開始直後から4時間にわたって、SYRINGE INFUSION PUMPを用い、尾静脈より0.75 ml / hrの速度で持続投与した。

15 評価項目は、以下のとおりである。

I. 血中及びBAL中のTNF α量

II. BAL中の細胞数および白血球像（好中球、単球、リンパ球）

III. 肺内水分量の指標：

Wet to Dry ratio (W/D ratio) = 肺湿重量 / 肺乾燥重量

20 IV. 肺微小血管透過性の指標：

Dry Tissue-Plasma ratio (Dry T/P ratio)

$$= \frac{\text{血液を除外した肺乾燥組織 1g あたりの } ^{125}\text{I カウント}}{\text{血漿 1g あたりの } ^{125}\text{I カウント}}$$

V. 肺胞上皮透過性の指標：

BAL-Plasma ratio (B/P ratio)

$$= \frac{\text{肺洗浄液 (BAL) 1ml あたりの } ^{125}\text{I カウント}}{\text{血漿 1ml あたりの } ^{125}\text{I カウント}}$$

VI. 肺病理組織像

血中およびBAL中のTNF α 量の測定

- 5 96穴マイクロプレートに、0.02% NaN₃ (リン酸緩衝食塩水 (PBS) 中) で100倍希釈した抗TNF α モノクローナル抗体を100 μ l/well加え、4 $^{\circ}$ Cで一晩以上インキュベートを行う。ブロッキング緩衝液 (PBS中の5%スキムミルク) 400 μ lで一回洗浄後、ブロッキング緩衝液400 μ l/wellを加えて4 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートを行う。反応液を除き、PBS
- 10 中の1%スキムミルクで5倍希釈したサンプルもしくは標品 (standard rTNF α) を100 μ l/well加え、37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートを行う。次に洗浄緩衝液 (0.01% Tween20 / 0.9% NaCl) で4回洗浄後、PBS中の1%スキムミルクで10000倍希釈した抗TNF α ポリクローナル抗体を100 μ l/well加えて37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベ
- 15 トを行う。次に洗浄緩衝液で4回洗浄後、PBS中の1%スキムミルクで10000倍希釈した抗IgG-HRP (horseradish peroxidase) conjugateを100 μ l/well加え、37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートを行う。次に洗浄緩衝液で4回洗浄後、基質 (OPD) 溶液を100 μ l/well加えて遮光下室温にて30分間放置する。最後に反応停止液を1
- 20 00 μ l/well加え、490nmでの吸光度を、プレートリーダーを用いて測定する。各サンプル中のTNF α 濃度は、standard rTNF α を用いて作成した検量線より算定する。

BALの採取および白血球数の測定

動物を放血致死させ、気管にカニューレを挿入する。次に、装着した気管カニューレを介して37℃に加温した0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)含有生理食塩液5mLを気道内に注入し、その後吸引する操作を4回繰り返して洗浄する。この洗浄を2回行い、全量を10mLにする。10mLに満たなかったサンプルは、さらに不足分を気道内に注入し、吸引操作を1回行ったものを加えて、全量を10mLにし、これをBALとする。

採取したBALは直ちに4℃で150×g、10分間遠心し、沈殿した細胞を1mLの生理食塩液に浮遊させる。この細胞浮遊液10μLに140μLのチュルク液を加えて染色し、血球計算盤を用いて、BAL中の全白血球数を顕微鏡下で測定する。次に、サイトスピン3TMを用いて室温にて4分間遠心し、塗抹標本を作製する。この標本をDiff-Quick染色し、好中球数およびその他の細胞を顕微鏡下に100~300個カウントする。得られた成績は、BAL中に存在する総細胞数として表す。

15

表1

実験群

群	臓器保存液	再灌流後 薬物投与量	投与経路	投与時間	例数
肺移植対照群	Euro-Collins液	生理食塩水	i. v.	4hr	10
化合物A群	Euro-Collins液 (化合物A 1mg/ml含有)	化合物A 3mg/kg/hr	i. v.	4hr	10
偽手術群	—	生理食塩水	i. v.	4hr	5

統計学的処理

肺移植対照群と偽手術群との比較および肺移植対照群と化合物群との比較には、Student's t-testを行い、危険率5%以下のものを有意と判断した。

20

実験結果

肺移植対照群において、血中および移植肺BAL中のTNFα量は増加した。

化合物A群では、TNF α 量が偽手術群レベルまで低下した（図1および2）。また、移植肺におけるBAL中の白血球浸潤も化合物A群では著明に抑制された（図3）。

5 肺移植対照群において、肺内水分量の指標（W/D ratio）は著明に増加した。化合物A群では、W/D ratioの増加は有意に抑制された（図4）。

肺移植対照群において、肺損傷重症度を最も忠実に反映する肺微小血管透過性の指標（Dry T/P ratio）は著明に増加した。化合物A群では、Dry T/P ratioの増加は有意に抑制された（図5）。

10 肺移植対照群において、肺損傷重症度を最も忠実に反映する肺胞上皮透過性の指標（B/P ratio）は著明に増加した。化合物A群では、B/P ratioの増加は有意に抑制された（図6）。

また、病理組織学的にも、化合物A群では、肺胞内への赤血球の流入が抑制されており、肺損傷が軽減されていることが示された（図7）。

15 以上の結果より、化合物Aは、移植肺の保存液への添加または再灌流後のレシピエントへの投与により、肺移植後の虚血再灌流による急性肺障害を著明に軽減することが示された。

20 肺移植後の虚血再灌流障害における肺損傷は二相性であり、再灌流30分後に好中球非依存的な小さな肺損傷が起こり、再灌流4時間後に好中球依存性の大きな肺損傷が起こる。

本発明における肺移植後虚血再灌流の急性肺障害の評価方法は、再灌流後4時間における好中球依存的な肺障害ピーク時における評価が可能である。また、アイソトープで標識されたトレーサーを用いることで、肺損傷重症度を最も忠実に反映する指標である肺微小血管透過性および肺胞上皮透過性の鋭敏な評価が可能である。

25 肺移植後虚血再灌流の急性肺障害におけるTNF α の関与は、これまで一定の見解が得られていなかったが、肺損傷重症度を最も忠実に反映する上記評価方法

を用いた結果、TNF α 抑制作用を有する薬剤は、急性肺障害の軽減に繋がることが示唆された。すなわち、TNF α 抑制作用を有する薬剤は、急性期の再灌流障害を軽減することにより、移植後患者の救命が期待できる。

5 また、移植保存液に関しては、化合物Aの添加により、6時間の保存下でも急性肺障害が著明に軽減された。すなわち、化合物Aを含有する臓器保存液は、長時間の虚血状態でも再灌流後の障害を軽減できる可能性があり、臨床上、m a r g i n a l g r a f tの救済という観点において大きな意義がある。

製剤例 1

以下の成分を含有する錠剤を常法により製造した。

10	成分	錠剤あたり
	化合物A	10 mg
	ラクトース	125 mg
	コーンスターチ	75 mg
	タルク	4 mg
15	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	全重量	215 mg

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセルを常法により製造した。

	成分	カプセルあたり
20	化合物A	10 mg
	ラクトース	165 mg
	コーンスターチ	20 mg
	タルク	5 mg
	カプセル1個分重量	200 mg

製剤例 3

以下の成分を含有する軟膏剤を常法により製造した。

成分	用量
化合物A	0.2 g
5 白色ワセリン	97.8 g
流動パラフィン	2 g
<hr/>	
全重量	100 g

製剤例 4

以下の成分を含有する注射剤を常法により製造した。

成分	用量
化合物A	0.2 g
塩化ナトリウム	0.9 g
注射用蒸留水	適量
<hr/>	
全重量	100 g

15 製剤例 5

以下の成分を含有する点眼剤を常法により製造した。

成分	用量
化合物A	0.1 g
塩化ナトリウム	0.3 g
20 滅菌精製水	適量
<hr/>	
全重量	100 g

製剤例 6

Euro-Collins液に化合物Aを1mg/mlの濃度となるように添加して、臓器保存液を調製する。

25 産業上の利用可能性

本発明の虚血再灌流障害の予防または治療剤および予防または治療方法は、ドナー、レシピエント、またはドナーとレシピエントの両方に適用することにより、

虚血後の再灌流により生じる臓器障害を効果的に予防または軽減することが可能である。本発明を実施することにより、急性期の虚血再灌流障害が軽減され、移植後患者の救命が期待できる。

5 また、本発明の臓器保存剤および臓器保存方法は、移植臓器の保存に適用することにより、移植後の虚血再灌流障害を効果的に予防または軽減することが可能である。本発明を実施することにより、*m a r g i n a l g r a f t* (ドナーから摘出した *g r a f t* 肺のうち、遠隔輸送が必要で、虚血時間が延長し、移植に耐えうるかどうかぎりぎりの肺) の救済が可能となる。

10 さらに、本発明の虚血再灌流障害の予防または治療剤および予防または治療方法と臓器保存剤および臓器保存方法とを併用することにより、それぞれを単独で適用するよりもより向上した効果が得られる。

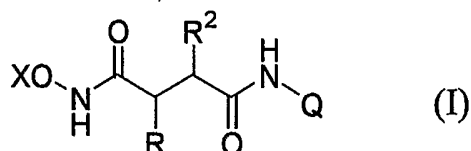
本発明のスクリーニング方法は、新規な虚血再灌流障害の予防または治療剤の提供に有用である。

15 本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 3 - 8 6 4 8 2 を基礎としておりその内容は本明細書にすべて包含される。

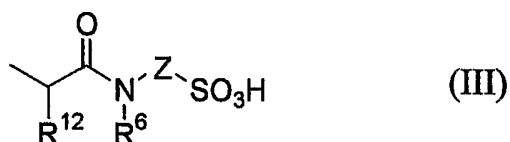
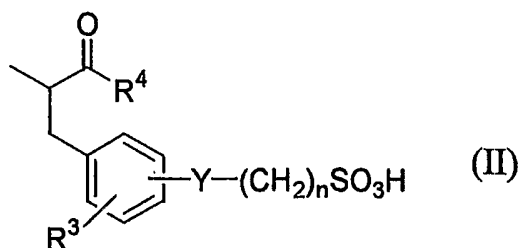
刊行物、特許文献等を含む、本明細書に引用されたすべての参考文献は、引用により、それらが個々に具体的に参考として援用されかつその内容全体が具体的に記載されているのと同程度まで、本明細書に援用される。

請求の範囲

1. 式 (I)



- 5 [式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、
Rは水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アリールアル
キル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロ
アリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリー
ルアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、アリールまたは
10 $-(\text{CH}_2)_1-\text{A}$ [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a)窒素原子
によって結合し、(b)該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子
として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有してい
てもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、
オキソによって置換され、および(d)ベンゾ縮合するか、または1以上の他の
15 炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、およ
び/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換さ
れていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、
R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアル
キル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、
20 Qは次の式 (I I) ~ (V) から選ばれる基を示す。



[式 (I I) において、

YはO、NR⁷ (R⁷はR²と同義) またはSを示し、

nは1～6のいずれかの整数を示し、

- 5 R³は水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノ基を示し、
- R⁴はOR⁸ (R⁸は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す。) またはNR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、
- 10 またはR¹⁰およびR¹¹は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。) で表される基を示す。

式 (I I I) において、

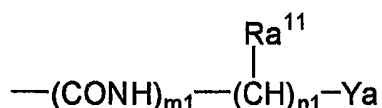
R¹²は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを示し、

5 Zは炭素数1～6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。

式(IV)において、

R^{a3}は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは



10 (式中、R^{a11}は水素、アルキル、アリールアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

Yaは-CO₂R^{a12}、-CONR^{a12}R^{a12'}または-COR^{a12}を示し

{R^{a12}およびR^{a12'}は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはアリ

15 ールを示し、またはR^{a12}およびR^{a12'}は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい}、

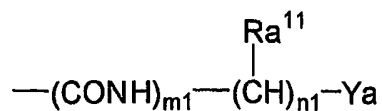
m1は0または1を示し、

n1は0～4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、

20 R^{a4}はアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO₂R^{a12}、-CO

- (CH₂)_{q1}-NR^{a12}R^{a12'} {q1は1または2を示し、R^{a12}およびR^{a12'}は前記と同義}、-CONH-Za-R^{a13} {Zaは炭素数2～4のアル

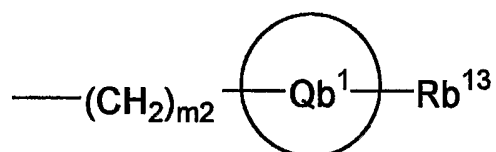
キレンを示し、R^{a13}は水酸基、アミノまたは-NR^{a12}R^{a12'} (R^{a12}およびR^{a12'}は前記と同義)を示す} または



(式中、R a¹¹、Y a、m 1 および n 1 は前記と同義) で表される基を示し、
 またはR a³およびR a⁴は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。

5 式 (V) において、

R b³は水素、アルキルまたは式

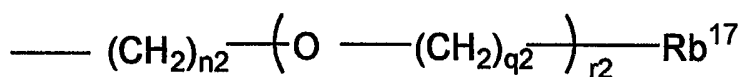
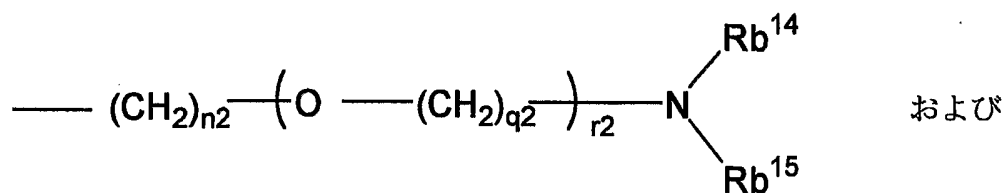
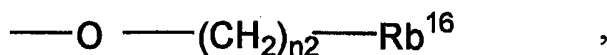
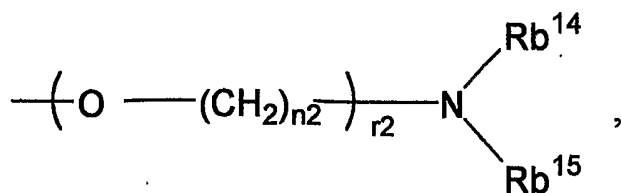


で表される基を示し

[式中、Q b¹は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

10 m 2 は 0 ~ 3 のいずれかの整数を示し、

R b¹³は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、アリーールアルキル、カルボキシ、-COOR a (R a は低級アルキル、アリーールアルキルまたはアリーールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 15 ニルオキシ、スルホ、アリーールアルキルオキシアルキルまたは



から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 および q_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

5 r_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

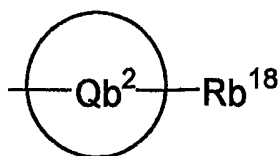
Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

Rb^{14} および Rb^{15} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

10 Rb^{16} はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示し、

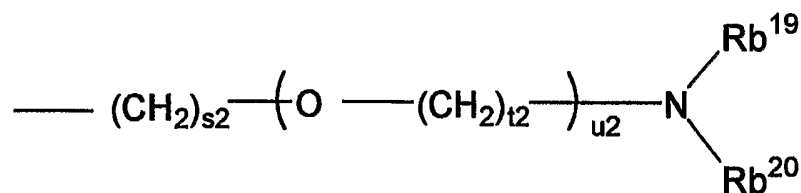
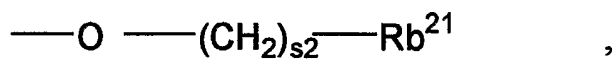
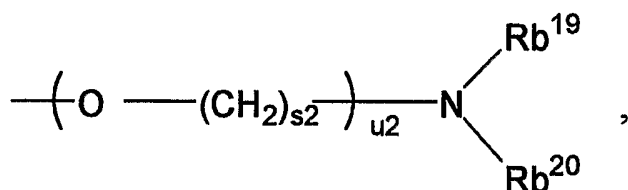
Rb^{17} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]、

Yb は式



で表される基を示す

- [式中、Q b ²は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、
 R b ¹⁸は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級
 5 アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、ア
 リールアルキル、カルボキシ、-COOR a (R aは低級アルキル、アリアルア
 ルキルまたはアリアルを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 ニルオキシ、スルホ、アリアルアルキルオキシアルキルまたは



および



- 10 から選ばれる基を示す

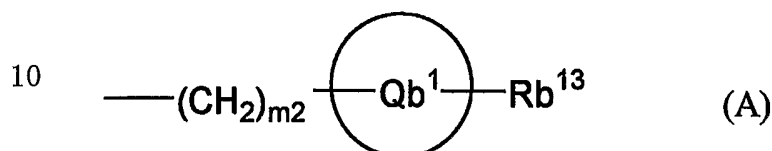
(式中、s 2およびt 2は同一または異なっていてもよく、それぞれ1~5のい
 ずれかの整数を示し、

u 2は0~2のいずれかの整数を示し、

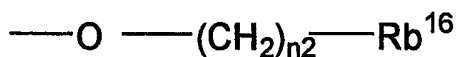
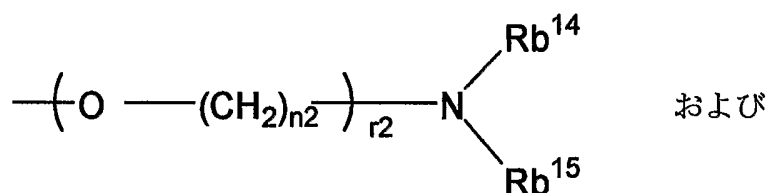
R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

- 5 R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示し、
R b²²は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]。

但し、(i) R b³が式 (A)



(式中、Q b¹はベンゼン環を示し、
m 2は0～3のいずれかの整数を示し、
R b¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは



- 15 から選ばれる基を示す

(式中、n 2は1～5のいずれかの整数を示し、

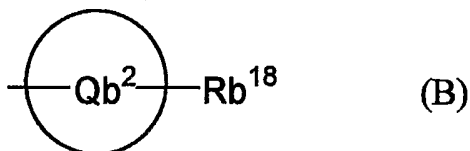
r 2は0～2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁴およびR b¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

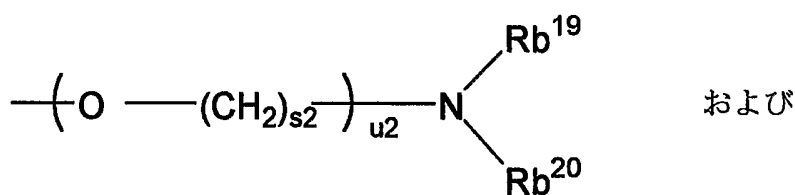
- 20 R b¹⁴およびR b¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ

環を形成してもよく、

R b¹⁶はヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す)) で表される基以外の基のとき、Y bは式 (B)



5 (式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



(式中、s 2は1～5のいずれかの整数を示し、

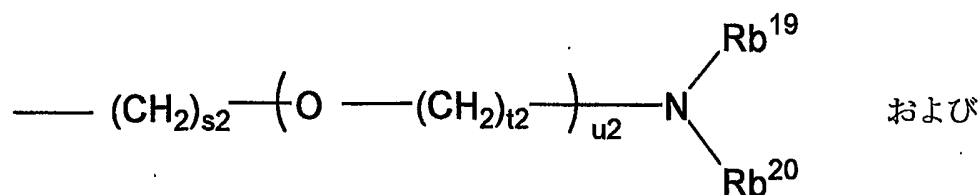
u 2は1または2のいずれかの整数を示し、

10 R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQ b²はフラン環を示し、

15 R b¹⁸はアリールアルキルオキシアルキルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

u_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

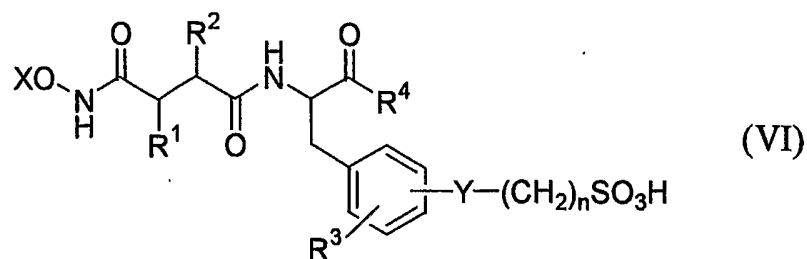
Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示

10 す)から選ばれる基を示す)で表される基を示す。

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい]]で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上

15 許容される塩を有効成分として含有する虚血再灌流障害の予防または治療剤。

2. 式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)

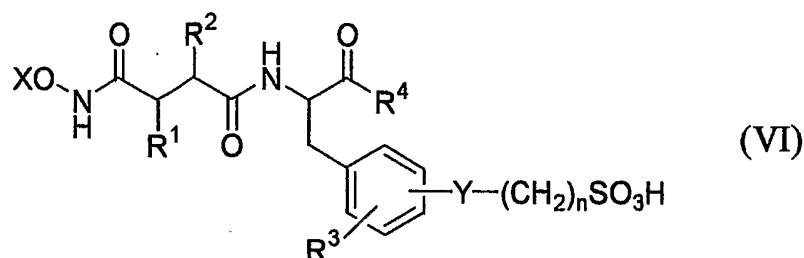


[式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは請求項1と同義）を示し、

X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項1と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項1に記載の予防または治療剤。

3. R^1 がフタルイミドメチルである、請求項2に記載の予防または治療剤。
4. R^2 がイソブチルである、請求項2または3に記載の予防または治療剤。
5. R^3 が水素である、請求項2～4のいずれかに記載の予防または治療剤。
6. R^4 が $NHCH_3$ または NHC_6H_5 である、請求項2～5のいずれかに記載の予防または治療剤。
7. 肺虚血再灌流障害の予防または治療剤である、請求項1～6のいずれかに記載の予防または治療剤。
8. 請求項1に記載の式(I)（式中の各記号は請求項1と同義）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を含有する臓器保存剤。

9. 式 (I) で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式 (VI)



5 [式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ (1およびAは請求項1と同義)を示し、

10 X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項1と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項8に記載の臓器保存剤。

10. 臓器が心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸または眼球である、請求項8または9に記載の臓器保存剤。

15 11. 臓器が肺である、請求項10に記載の臓器保存剤。

12. 保存液の形態である、請求項8～11のいずれかに記載の臓器保存剤。

20 13. 被験物質のTNF α 遊離阻害活性を測定することを含む、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法。

14. 動物臓器移植モデルにおいて、移植した臓器の再灌流後、

(1) 被験物質を投与したレシピエント動物の血中TNF α 量を測定する工程と、

(2) 被験物質を投与しないレシピエント動物の血中TNF α 量を測定する工程と、

(3) 工程(1)および(2)で得られたTNF α 量を比較する工程を含む、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法。

5

15. 動物肺移植モデルにおいて、移植した臓器の再灌流後、

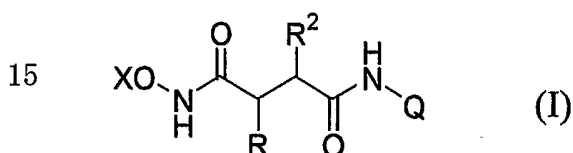
(1) 被験物質を投与したレシピエント動物の血中または肺胞洗浄液中のTNF α 量を測定する工程と、

10

(2) 被験物質を投与しないレシピエント動物の血中または肺胞洗浄液中のTNF α 量を測定する工程と、

(3) 工程(1)および(2)で得られたTNF α 量を比較する工程を含む、虚血再灌流障害の予防または治療剤のスクリーニング方法。

16. 有効量の式(I)



[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

Rは水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、アリールまたは

20

—(CH₂)₁—A [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a)窒素原子によって結合し、(b)該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有している

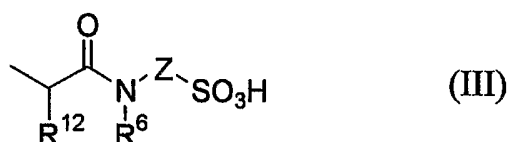
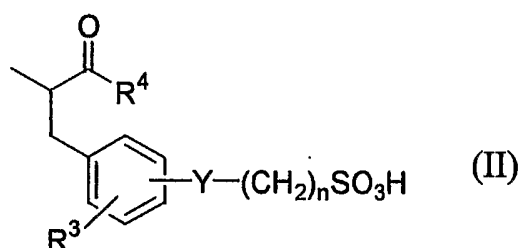
25

てもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d)ベンゾ縮合するか、または1以上の他の

炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、

5 R^2 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

Qは次の式 (I I) ~ (V) から選ばれる基を示す。



[式 (I I) において、

YはO、 NR^7 (R^7 は R^2 と同義) またはSを示し、

10 nは1~6のいずれかの整数を示し、

R^3 は水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノ基を示し、

R^4 は OR^8 (R^8 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール

アルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す。) または $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} および R^{11} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリー
 ルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、
 または R^{10} および R^{11} は隣接する窒素原子と一緒にあって置換されていてもよい
 5 ヘテロ環を形成してもよい。) で表される基を示す。

式 (III) において、

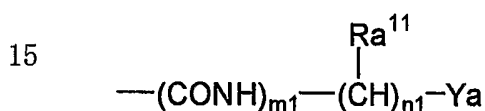
R^{12} は天然または天然以外の α -アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能
 基は保護されていてもよく、

R^6 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたは
 10 ヘテロアリールアルキルを示し、

Z は炭素数 1~6 のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。

式 (IV) において、

Ra^3 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロア
 ルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは



(式中、 Ra^{11} は水素、アルキル、アリールアルキルまたはアルキルチオアルキ
 ルを示し、

Ya は $\text{---CO}_2\text{Ra}^{12}$ 、 $\text{---CONRa}^{12}\text{Ra}^{12'}$ または ---CORa^{12} を示し

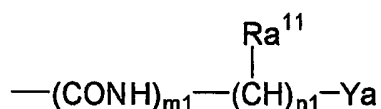
{ Ra^{12} および $\text{Ra}^{12'}$ は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アル
 20 キル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはアリ
 ールを示し、または Ra^{12} および $\text{Ra}^{12'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって置
 換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい}、

$m1$ は 0 または 1 を示し、

$n1$ は 0~4 のいずれかの整数を示す) で表される基を示し、

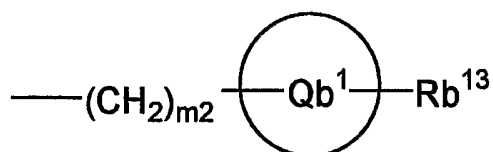
25 Ra^4 はアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、

シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2\text{Ra}^{12}$ 、 $-\text{CO}$
 $-(\text{CH}_2)_{q1}-\text{NRa}^{12}\text{Ra}^{12'}$ { $q1$ は1または2を示し、 Ra^{12} および $\text{Ra}^{12'}$
 $\text{Ra}^{12'}$ は前記と同義}、 $-\text{CONH}-\text{Za}-\text{Ra}^{13}$ { Za は炭素数2~4のアル
 キレンを示し、 Ra^{13} は水酸基、アミノまたは $-\text{NRa}^{12}\text{Ra}^{12'}$ (Ra^{12} およ
 5 び $\text{Ra}^{12'}$ は前記と同義)を示す} または



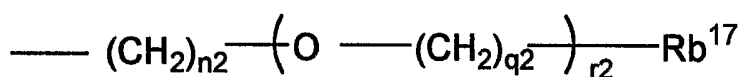
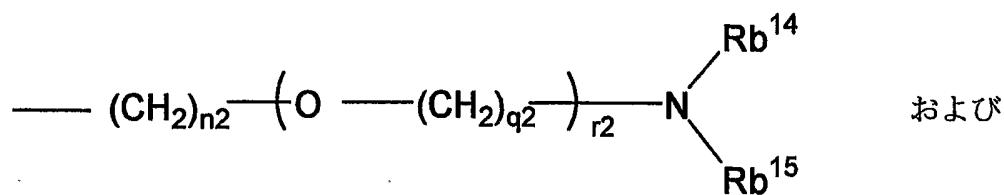
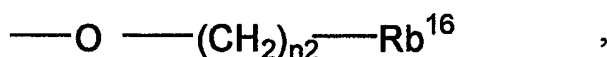
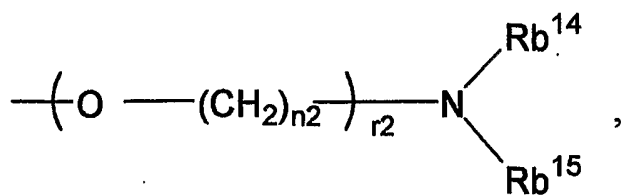
(式中、 Ra^{11} 、 Ya 、 $m1$ および $n1$ は前記と同義)で表される基を示し、
 または Ra^{13} および Ra^{14} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよ
 いヘテロ環を形成してもよい。

10 式(V)において、
 Rb^{13} は水素、アルキルまたは式



で表される基を示し

[式中、 Qb^1 は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、
 15 $m2$ は0~3のいずれかの整数を示し、
 Rb^{13} は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級
 アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、ア
 リールアルキル、カルボキシ、 $-\text{COORa}$ (Ra は低級アルキル、アリールア
 ルキルまたはアリールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 20 ニルオキシ、スルホ、アリールアルキルオキシアルキルまたは



から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 および q_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

5 r_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

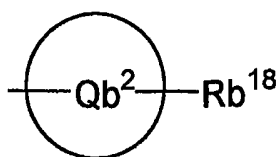
Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

Rb^{14} および Rb^{15} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

10 Rb^{16} はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示し、

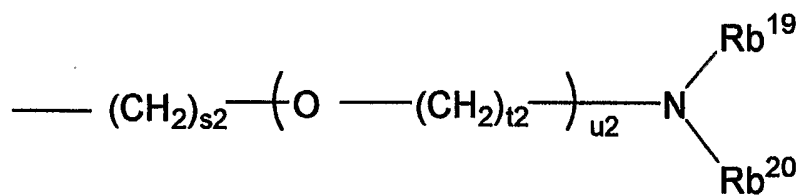
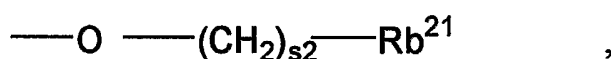
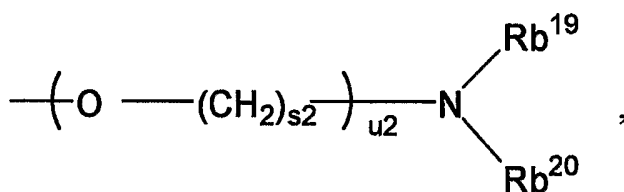
Rb^{17} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]、

Yb は式



で表される基を示す

〔式中、 Qb^2 は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、
 Rb^{18} は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級
 アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、ア
 5 リールアルキル、カルボキシ、 $-\text{COORa}$ (Ra は低級アルキル、アリアル
 アルキルまたはアリールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 ニルオキシ、スルホ、アリアルアルキルオキシアルキルまたは



10 から選ばれる基を示す

〔式中、 $s2$ および $t2$ は同一または異なっていてもよく、それぞれ1~5のい
 ずれかの整数を示し、

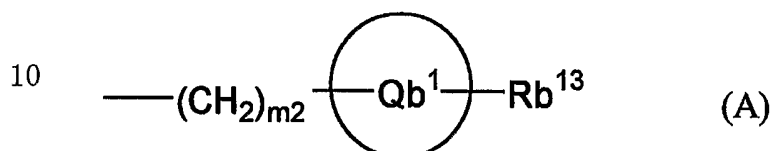
$u2$ は0~2のいずれかの整数を示し、

R b ¹⁹およびR b ²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R b ¹⁹およびR b ²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

5 R b ²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示し、

R b ²²は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]。

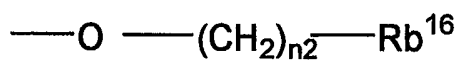
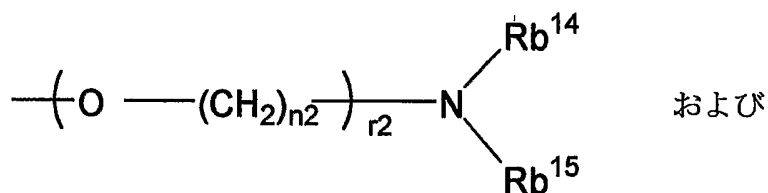
但し、(i) R b ³が式 (A)



(式中、Q b ¹はベンゼン環を示し、

m 2は0~3のいずれかの整数を示し、

R b ¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは



15 から選ばれる基を示す

(式中、n 2は1~5のいずれかの整数を示し、

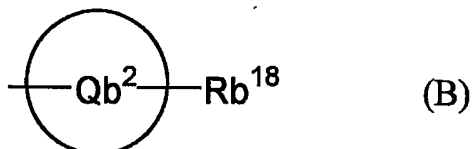
r 2は0~2のいずれかの整数を示し、

R b ¹⁴およびR b ¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

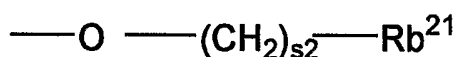
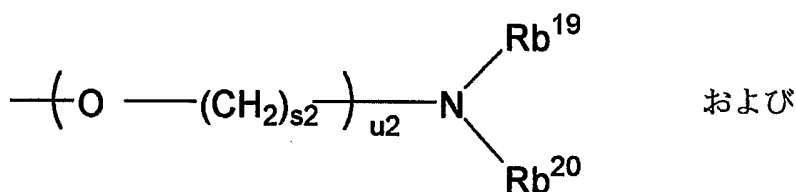
20 R b ¹⁴およびR b ¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ

環を形成してもよく、

R b¹⁶はヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す) で表される基以外の基のとき、Y bは式 (B)



5 (式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



(式中、s 2は1～5のいずれかの整数を示し、

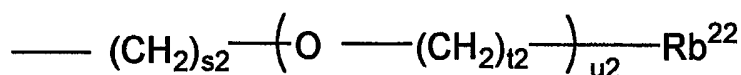
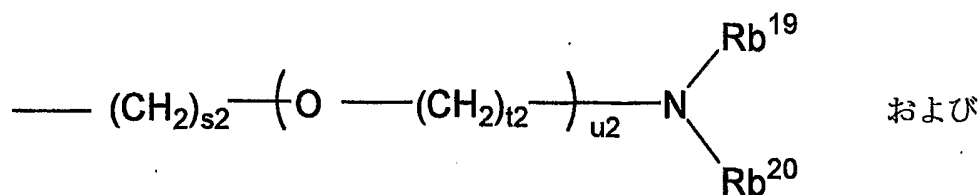
u 2は1または2のいずれかの整数を示し、

10 R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQ b²はフラン環を示し、

15 R b¹⁸はアリールアルキルオキシアルキルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

u_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

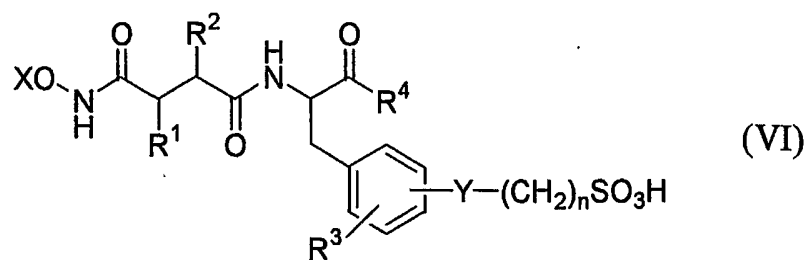
Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

10 Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示す) で表される基を示す。

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上

15 許容される塩をドナーまたはレシピエントに投与することを含む、虚血再灌流障害の予防または治療方法。

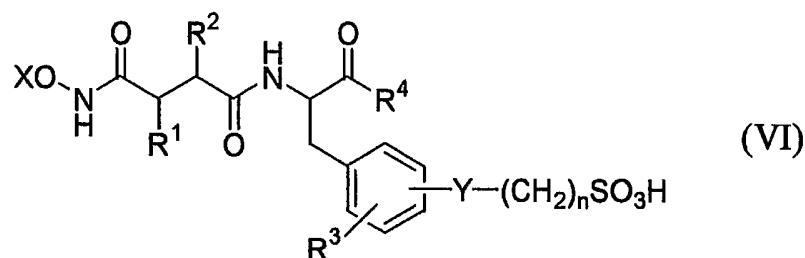
17. 式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)



- [式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは請求項1と同義）を示し、
- X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項1と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項16に記載の方法。
- 10 18. R^1 がフタルイミドメチルである、請求項17に記載の方法。
19. R^2 がイソブチルである、請求項17または18に記載の方法。
20. R^3 が水素である、請求項17～19のいずれかに記載の方法。
- 15 21. R^4 が $NHCH_3$ または NHC_6H_5 である、請求項17～20のいずれかに記載の方法。
22. 虚血再灌流障害が肺虚血再灌流障害である、請求項16～21のいずれかに記載の方法。
- 20 23. 請求項16に記載の式(I)（式中の各記号は請求項16と同義）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を、それを必要と

する対象に適用することを含む臓器の保存方法。

24. 式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式(VI)



- 5 [式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ (1およびAは請求項23と同義)を示し、
- 10 X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項23と同義]で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項23に記載の方法。

25. 臓器が心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸または眼球である、請求項23または24に記載の方法。

15

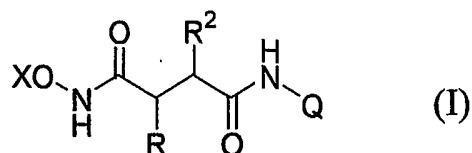
26. 臓器が肺である、請求項25に記載の方法。

27. 適用が式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩の投与である、請求項23～26のいずれかに記載の方法。

20

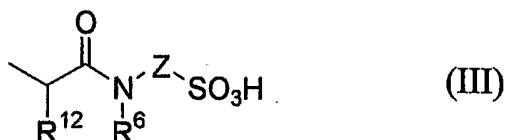
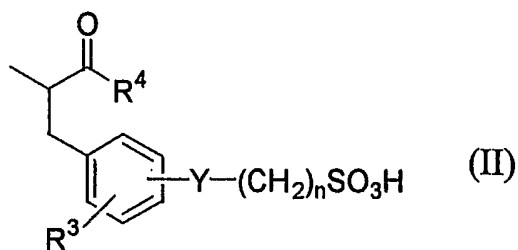
28. 適用が式(I)で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を含む溶液への臓器の浸漬である、請求項23～26のいずれかに記載の方法。

29. 虚血再灌流障害の予防または治療用の医薬製造における、式 (I)



[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

- 5 Rは水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリー
- 10 ルアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、アリールまたは $-(\text{CH}_2)_1-\text{A}$ [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a)窒素原子によって結合し、(b)該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有してい
- 15 てもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d)ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、
- R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、
- Qは次の式 (II) ~ (V) から選ばれる基を示す。



[式 (I I) において、

YはO、NR⁷ (R⁷はR²と同義) またはSを示し、

nは1～6のいずれかの整数を示し、

- 5 R³は水素、ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノ基を示し、
- R⁴はOR⁸ (R⁸は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す。) またはNR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、
- 10 またはR¹⁰およびR¹¹は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。) で表される基を示す。

式 (I I I) において、

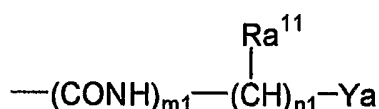
R¹²は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを示し、

5 Zは炭素数1～6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。

式(IV)において、

R^{a3}は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは



10 (式中、R^{a11}は水素、アルキル、アリールアルキルまたはアルキルチオアルキルを示し、

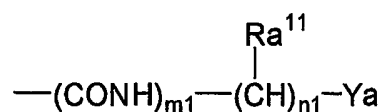
Yaは-CO₂R^{a12}、-CONR^{a12}R^{a12'}または-COR^{a12}を示し

{R^{a12}およびR^{a12'}は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはア
15 リールを示し、またはR^{a12}およびR^{a12'}は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい}、

m₁は0または1を示し、

n₁は0～4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、

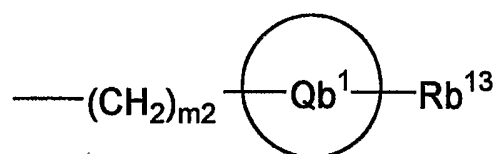
R^{a4}はアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、
20 シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO₂R^{a12}、-CO
-(CH₂)_{q1}-NR^{a12}R^{a12'} {q₁は1または2を示し、R^{a12}およびR^{a12'}は前記と同義}、-CONH-Za-R^{a13} {Zaは炭素数2～4のアル
キレンを示し、R^{a13}は水酸基、アミノまたは-NR^{a12}R^{a12'} (R^{a12}およびR^{a12'}は前記と同義)を示す} または



(式中、R a¹¹、Y a、m 1 および n 1 は前記と同義) で表される基を示し、
 またはR a³およびR a⁴は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。

5 式 (V) において、

R b³は水素、アルキルまたは式

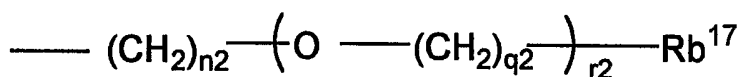
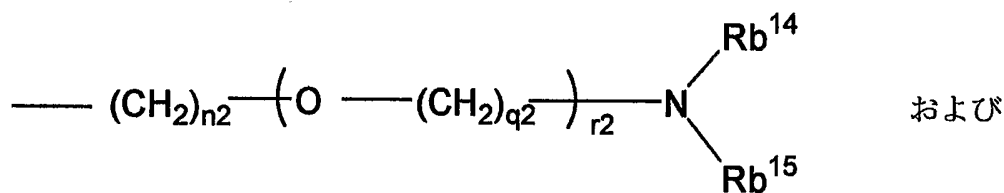
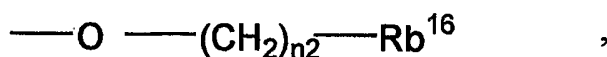
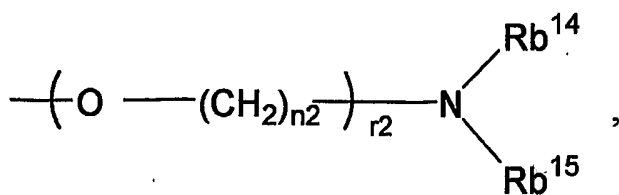


で表される基を示し

[式中、Q b¹は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、

10 m 2 は 0 ~ 3 のいずれかの整数を示し、

R b¹³は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、アリーールアルキル、カルボキシ、-COOR a (R a は低級アルキル、アリーールアルキルまたはアリーールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 15 ニルオキシ、スルホ、アリーールアルキルオキシアルキルまたは



から選ばれる基を示す

(式中、 n_2 および q_2 は同一または異なっていてもよく、それぞれ1~5のいずれかの整数を示し、

5 r_2 は0~2のいずれかの整数を示し、

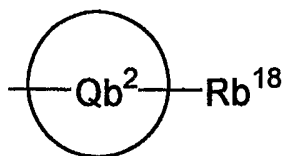
Rb^{14} および Rb^{15} は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

Rb^{14} および Rb^{15} は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

10 Rb^{16} はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示し、

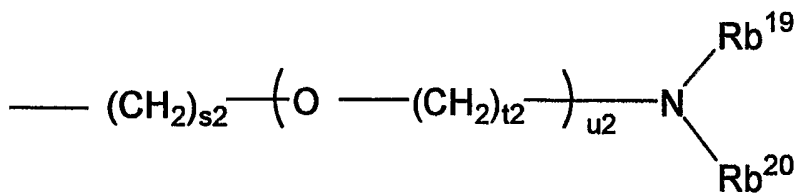
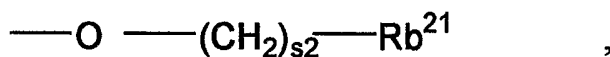
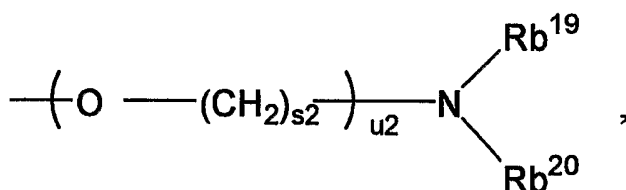
Rb^{17} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]、

Y_b は式

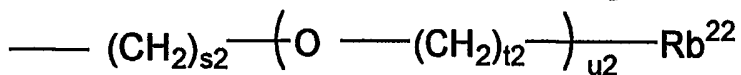


で表される基を示す

- [式中、Q b ² は芳香族炭化水素環または芳香族ヘテロ環を示し、
- R b ¹⁸ は水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級
- 5 アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、フェニル、ア
 リールアルキル、カルボキシ、-COOR a (R a は低級アルキル、アリアル
 アルキルまたはアリールを示す)、カルバモイル、グアニジノ、ヒドロキシスルホ
 ニルオキシ、スルホ、アリアルアルキルオキシアルキルまたは



および



- 10 から選ばれる基を示す

(式中、s 2 および t 2 は同一または異なっていてもよく、それぞれ 1 ~ 5 のい
 ずれかの整数を示し、

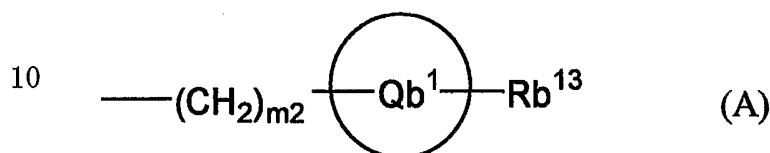
u 2 は 0 ~ 2 のいずれかの整数を示し、

R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

5 R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示し、

R b²²は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す)]。

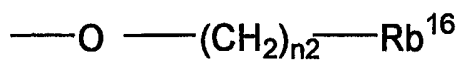
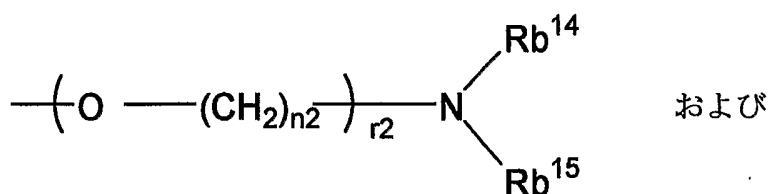
但し、(i) R b³が式 (A)



(式中、Q b¹はベンゼン環を示し、

m 2は0~3のいずれかの整数を示し、

R b¹³はグアニジノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたは



15 から選ばれる基を示す

(式中、n 2は1~5のいずれかの整数を示し、

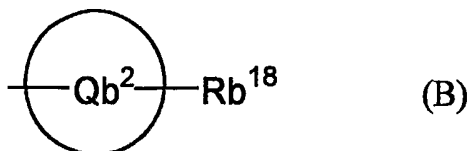
r 2は0~2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁴およびR b¹⁵は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または

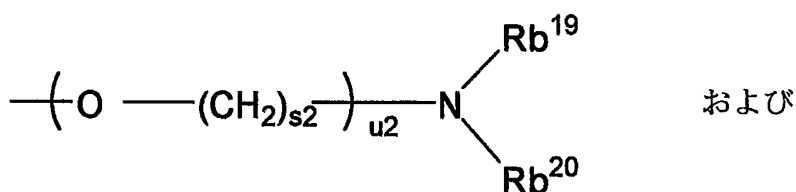
20 R b¹⁴およびR b¹⁵は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ

環を形成してもよく、

R b¹⁶はヒドロキシスルホニルオキシまたはスルホを示す) で表される基以外の基のとき、Y bは式 (B)



5 (式中、Q b²はベンゼン環を示し、R b¹⁸は



(式中、s 2は1～5のいずれかの整数を示し、

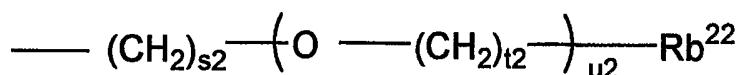
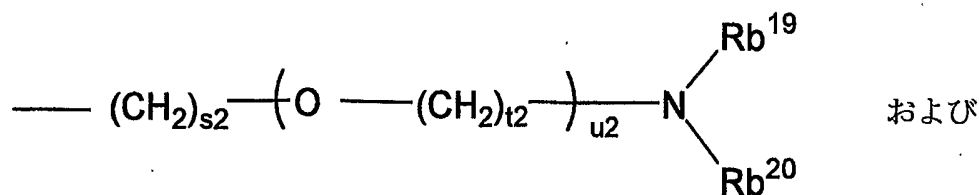
u 2は1または2のいずれかの整数を示し、

R b¹⁹およびR b²⁰は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、
10 アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

R b¹⁹およびR b²⁰は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

R b²¹はアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示す) から選ばれる基を示すか、またはQ b²はフラン環を示し、

15 R b¹⁸はアリールアルキルオキシアルキルまたは



(式中、 s_2 および t_2 は同一または異なってもよく、それぞれ 1~5 のいずれかの整数を示し、

u_2 は 0~2 のいずれかの整数を示し、

5 Rb^{19} および Rb^{20} は同一または異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはアリールを示し、または

Rb^{19} および Rb^{20} は隣接する窒素原子と一緒になって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、

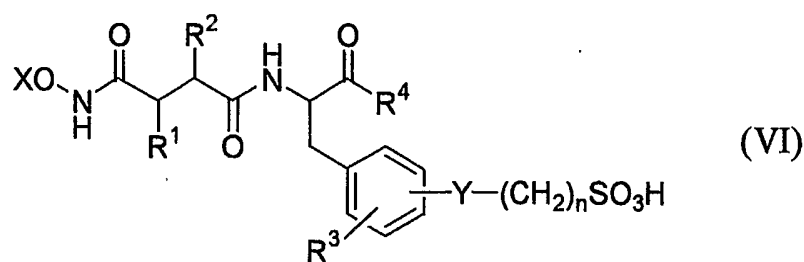
Rb^{22} は水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ、スルホまたはカルボキシを示

10 す) から選ばれる基を示す) で表される基を示す。

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい] で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上

15 許容される塩の使用。

30. 式 (I) で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式 (VI)



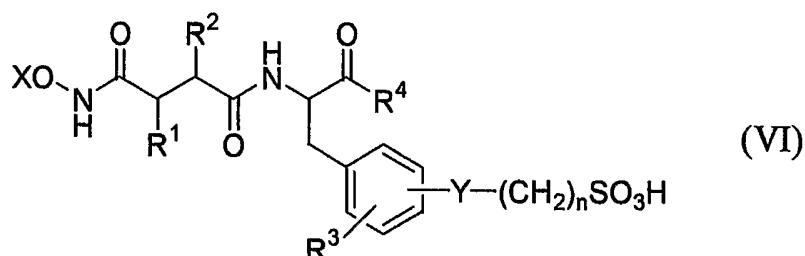
[式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ （1およびAは請求項29と同義）を示し、

X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項29と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項29に記載の使用。

31. R^1 がフタルイミドメチルである、請求項30に記載の使用。
32. R^2 がイソブチルである、請求項30または31に記載の使用。
33. R^3 が水素である、請求項30～32のいずれかに記載の使用。
34. R^4 が $NHCH_3$ または NHC_6H_5 である、請求項30～33のいずれかに記載の使用。
35. 虚血再灌流障害が肺虚血再灌流障害である、請求項29～34のいずれかに記載の使用。
36. 臓器保存用の医薬製造における、請求項29に記載の式(I)（式中の各記号は請求項29と同義）で表されるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学

上許容される塩の使用。

37. 式 (I) で表されるヒドロキサム酸誘導体が、式 (VI)



- 5 [式中、 R^1 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_1-A$ (1およびAは請求項36と同義)を示し、
- 10 X、 R^2 、Y、n、 R^3 および R^4 は請求項36と同義] で表されるヒドロキサム酸誘導体である、請求項36に記載の使用。

38. 臓器が心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、小腸または眼球である、請求項36または37に記載の使用。

15

39. 臓器が肺である、請求項38に記載の使用。

40. 医薬が保存液の形態である、請求項36～39のいずれかに記載の使用。

20

41. 請求項1に記載の虚血再灌流障害の予防または治療剤と該剤を虚血再灌流障害の予防または治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類とを含む商業的パッケージ。

42. 請求項8に記載の臓器保存剤と該剤を臓器の保存に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類とを含む商業的パッケージ。

図 1

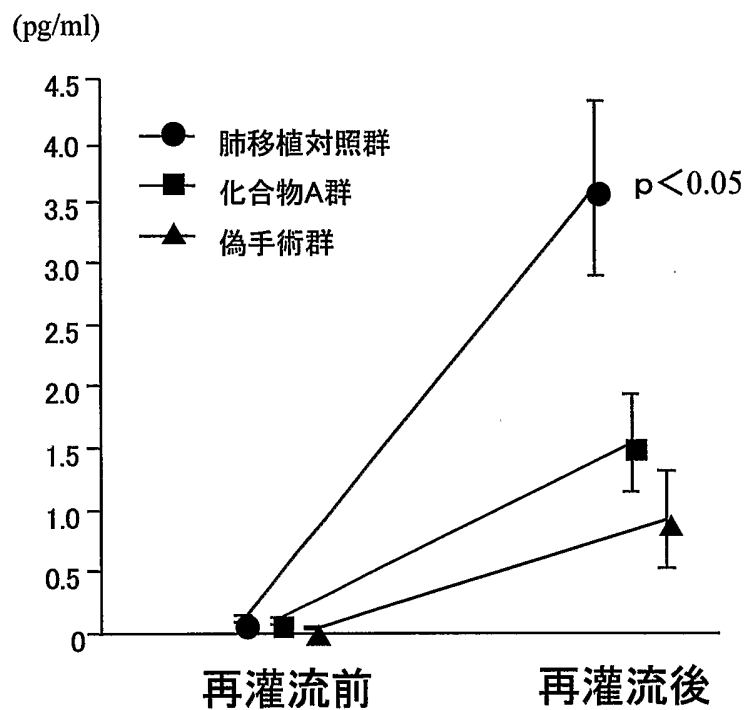


図 2

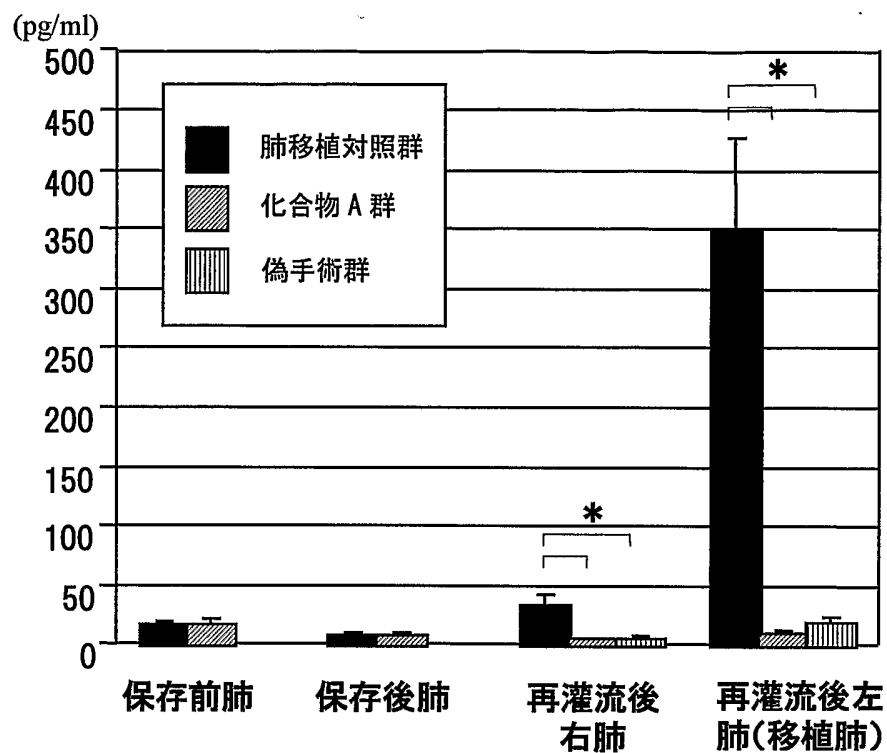


図3

(細胞数/μl)

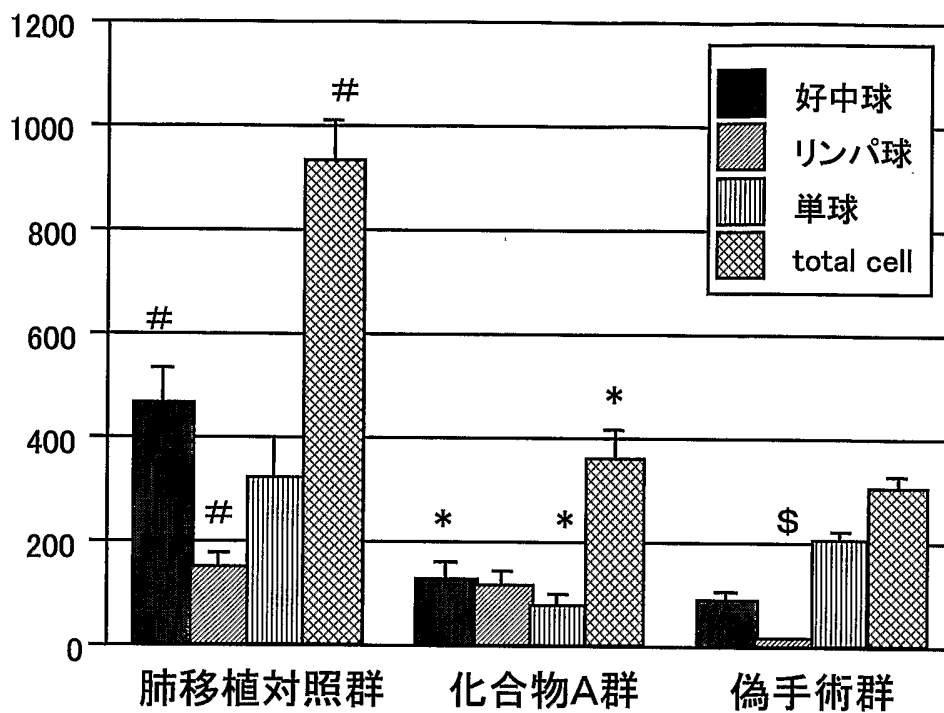


図4

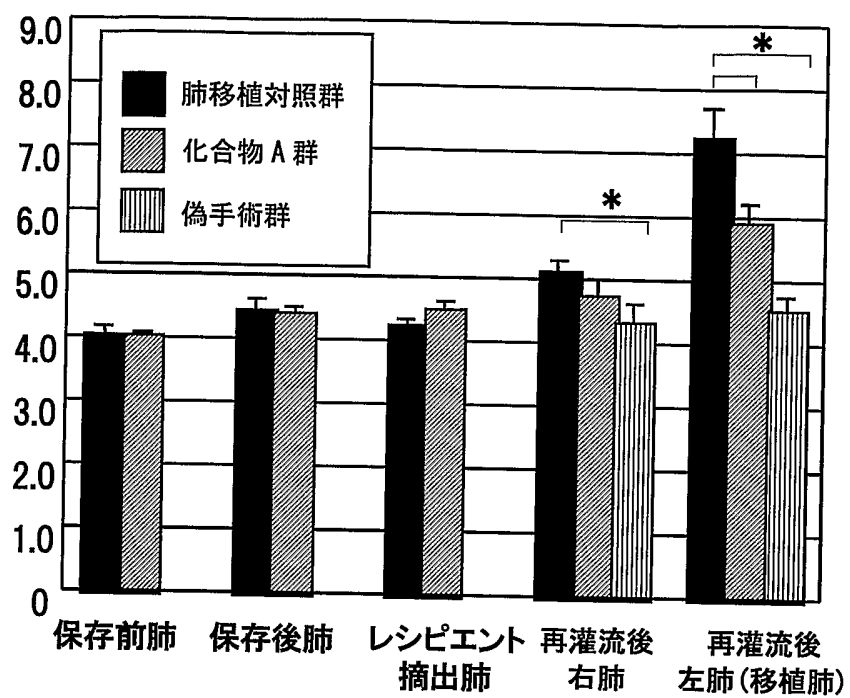


図 5

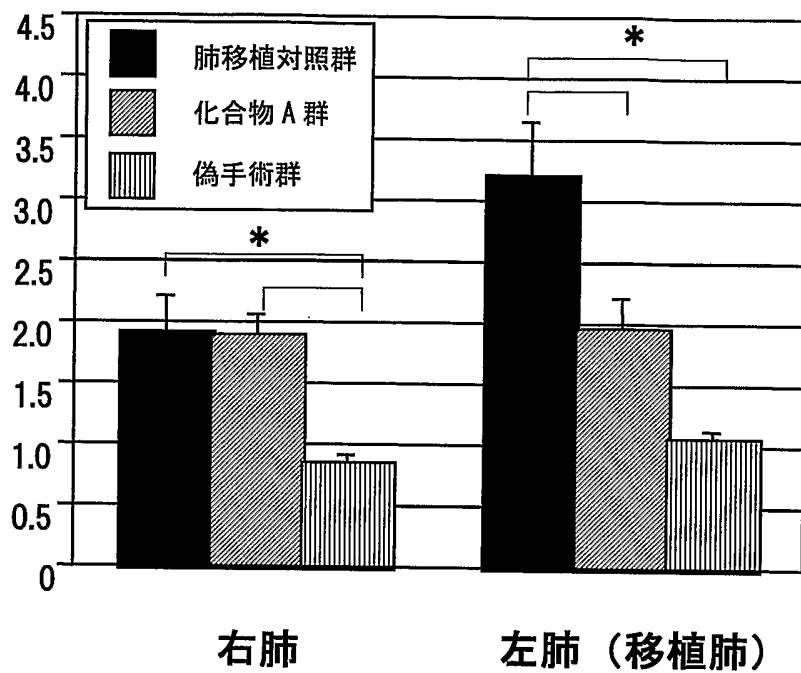


図 6

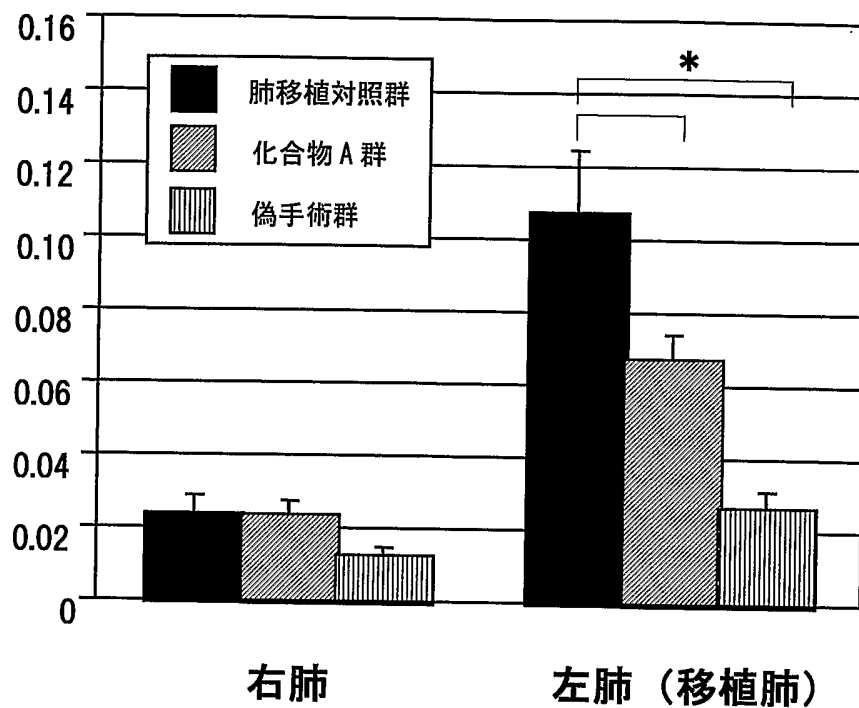
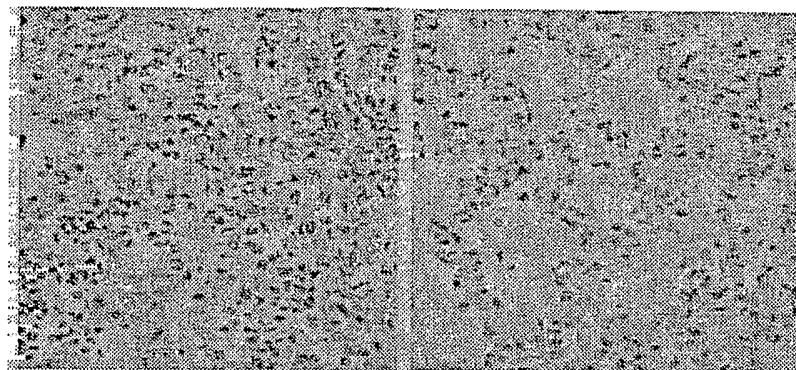


図 7



肺移植对照群

化合物A群

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/48, A61K31/4035, A61P9/00, A01N1/02, G01N33/15, 33/50

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/48, A61K31/4035, A61P9/00, A01N1/02, G01N33/15, 33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 10-504821 A (British Biotech Pharmaceuti- cals Ltd.), 12 May, 1998 (12.05.98), Full text & WO 96/06074 A1 & US 5763621 A & EP 777646 A1	13-15 1-7, 29-35, 41
Y	WO 02/06214 A1 (Welfide Corp.), 24 January, 2002 (24.01.02), Full text & CA 2415954 A & EP 1306367 A1 & AU 7276101 A	1-7, 29-35, 41

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 July, 2004 (07.07.04)Date of mailing of the international search report
27 July, 2004 (27.07.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004285

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 16-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16-22 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compound of the general formula (I) given in the international application is a known compound considered to have TNF α production inhibitory activity and be effective in treatments for sepsis, etc., as pointed out by the applicant in the description of this international application. Consequently, (i) the invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" and (ii) the invention relating to "an organ preservative", which each contains the compound, do not comply with the requirement of unity of invention.

(continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
That part of claims 1-7, 29-35, and 41 wherein Q in the formula (I) is the general formula (II); and claims 13-15.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004285

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

With respect to the general formula (I), the basic skeletal structure is not novel (see Box No. II of the international search report for the international publication No. 99/61412, which was cited by the applicant). Consequently, the inventions in which the compounds of the general formula (I) are used do not comply with the requirement of unity of invention. In view of the structure of the part Q in the general formula (I), it is adequate that the compounds be classified into

- (a) the case where Q is the general formula (II);
- (b) the case where Q is the general formula (III);
- (c) the case where Q is the general formula (IV), and
- (d) the case where Q is the general formula (V).

In the case where Q is the general formula (V) and Rb₃ therein is the formula (A) (in the description, page 82, line 10), then Yb is the formula (B) (in the description, page 83, line 4). In view of this, in the case (d), i.e., when Q is the general formula (V), it is adequate that the compounds be further classified into

- (1) the case where Rb is hydrogen or alkyl,
- (2) the case where Rb is the formula (A), and
- (3) the case where Rb is the following general formula (hereinafter referred to as general formula (3) which is not the formula (A).

(3)

To sum up, this international application involves the following twelve inventions.

I. An invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (II) (Claim 1)

II. An invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (III) (Claim 1)

III. An invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (IV) (Claim 1)

IV. An invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (V) and Rb in the general formula (V) is hydrogen or alkyl (Claim 1)

V. An invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (V) and Rb in the general formula (V) is the formula (A) (Claim 1)

VI. An invention relating to "a preventive or therapeutic agent for ischemia/reperfusion injury" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (V) and Rb in the general formula (V) is the general formula (iii) (Claim 1)

VII. An invention relating to "an organ preservative" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (II) (Claim 3)

VIII. An invention relating to "an organ preservative" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (III) (Claim 3)

IX. An invention relating to "an organ preservative" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (IV) (Claim 3)

X. An invention relating to "an organ preservative" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (V) and Rb in the general formula (V) is hydrogen or alkyl (Claim 3)

XI. An invention relating to "an organ preservative" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (V) and Rb in the general formula (V) is the formula (A) (Claim 3)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004285

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

XII. An invention relating to "an organ preservative" wherein Q in the general formula (I) is the general formula (V) and Rb in the general formula (V) is the general formula (3) (Claim 3)

Furthermore, the claims other than claim 1 and claim 3 each involves one or more of the inventions (I) to (XII) above depending on the contents.

<With Respect to Scope for Search>

The formula (I) given in the claims of this application involves a wide range of compounds. However, the compounds which are disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, claims 1-7, 29-35, and 41 of this application are not sufficiently supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, an international search for this application was made with respect to the compounds specified in, e.g., Examples, which are considered to be disclosed in the description, within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07D209/48, A61K31/4035, A61P9/00, A01N1/02, G01N33/15, 33/50

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07D209/48, A61K31/4035, A61P9/00, A01N1/02, G01N33/15, 33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 10-504821 A (ブリティッシュ バイオテック ファーマシュー ティカルズ リミテッド) 1998.05.12, 全文 & WO 96/06074 A1 & US 5763621 A & EP 777646 A1	13-15 1-7, 29-35, 41
Y	WO 02/06214 A1 (ヴェルフアイド株式会社) 2002.01.24, 全文 & CA 2415954 A & EP 1306367 A1 & AU 7276101 A	1-7, 29-35, 41

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.07.2004

国際調査報告の発送日 27.7.2004

国際調査機関の名称及びびあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 4C 8619
 關 政立
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 16-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

人の身体の治療による処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

国際出願の一般式 (I) の化合物は、出願人が本国際出願の明細書に開示するようにTNF α 産生阻害作用を有し、敗血症などの治療に有効であるとされている公知の化合物であるから、斯かる化合物を用いる

(イ) 「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明と

(ロ) 「臓器保存剤」に係る発明と

は、単一性の要件を満たさないものである。

また、一般式 (I) に関し、その基本骨格構造は新規ではない (出願人が引用する国際出願公開第99/61412号の国際調査報告の第II欄参照) から、一般式 (I) を用いる発明は、単一性の要件を満たさないものである。ここで、一般式 (I) のQ部分の構造に鑑みるならば、Qが、

(甲) 一般式 (II) の場合、

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求項1-7, 29-35, 41の発明のうち式(I)におけるQが式(II)であるもの及び請求項13-15の発明

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅲ欄の続き)

(乙) 一般式 (I I I) の場合、

(丙) 一般式 (I V) の場合、

(丁) 一般式 (V) の場合

とからなるものとするのが適切である。

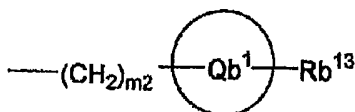
そして、一般式 (V) の場合には、さらに、その R b 3 が式 (A) (明細書第 8 2 頁第 1 0 行) である場合には、Y b は式 (B) (明細書第 8 3 頁第 4 行) であることに鑑みるならば、

(丁) 一般式 (V) の場合、

(あ) R b が水素、アルキル基である場合、

(い) R b が式 (A) ある場合

(う) R b が式 (A) 以外の次の一般式 (以下、一般式 (う) という) の場合



にさらに分けることが適当である。

まとめると、本国際出願には、以下の 1 2 発明が記載されている。

I 一般式 (I) で、Q が一般式 (I I) である「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明 (請求項 1)

II 一般式 (I) で、Q が一般式 (I I I) である「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明 (請求項 1)

III 一般式 (I) で、Q が一般式 (I V) である「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明 (請求項 1)

IV 一般式 (I) で、Q が一般式 (V) であり、一般式 (V) の R b が水素、アルキル基である「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明 (請求項 1)

V 一般式 (I) で、Q が一般式 (V) であり、一般式 (V) の R b が式 (A) である「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明 (請求項 1)

VI 一般式 (I) で、Q が一般式 (V) であり、一般式 (V) の R b が一般式 (う) である「虚血再灌流障害の予防または治療剤」に係る発明 (請求項 1)

VII 一般式 (I) で、Q が一般式 (I I) である「臓器保存剤」に係る発明 (請求項 3)

VIII 一般式 (I) で、Q が一般式 (I I I) である「臓器保存剤」に係る発明 (請求項 3)

IX 一般式 (I) で、Q が一般式 (I V) である「臓器保存剤」に係る発明 (請求項 3)

X 一般式 (I) で、Q が一般式 (V) であり、一般式 (V) の R b が水素、アルキル基である「臓器保存剤」に係る発明 (請求項 3)

X I 一般式 (I) で、Q が一般式 (V) であり、一般式 (V) の R b が式 (A) である「臓器保存剤」に係る発明 (請求項 3)

X II 一般式 (I) で、Q が一般式 (V) であり、一般式 (V) の R b が一般式 (う) である「臓器保存剤」に係る発明 (請求項 3)

なお、請求項 1、請求項 3 以外の請求項には、その内容に応じて、一または複数の上記 I ~ X II の発明が記載されている。

<調査範囲について>

本願請求の範囲に記載の式 (I) は広範囲の化合物を包含するものであるところ、明細書に PCT 第 5 条の意味における開示がなされているのは、そのうちのごくわずかな化合物についてのみである。

したがって、本願請求の範囲 1-7, 29-35, 41 は、PCT 第 6 条の意味における十分な裏付けを欠く。

よって、本願についての国際調査は、明細書に開示されていると認められる、実施例等の具体的化合物に基づき、合理的な範囲において行った。