



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1561208 B

(45) 授权公告日 2010. 11. 10

(21) 申请号 02814995. 5

H · E · 布罗克迈耶

(22) 申请日 2002. 07. 30

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(30) 优先权数据

代理人 周承泽

60/309, 196 2001. 07. 31 US

60/382, 155 2002. 05. 20 US

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/33 (2006. 01)

2004. 01. 30

A61K 31/555 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2002/024212 2002. 07. 30

US 5698546 A, 1997. 12. 16, 实施例和权利要求.

(87) PCT申请的公布数据

W02003/011277 EN 2003. 02. 13

US 5583131 A, 1996. 12. 10, 权利要求和实施例.

(73) 专利权人 阿诺麦德股份有限公司

US 5021409 A, 1991. 06. 04, 实施例和权利要求.

地址 加拿大不列颠哥伦比亚

(72) 发明人 G · J · 布里德杰 M · J · 阿伯拉罕姆

审查员 林冠

G · W · 亨森 R · T · 麦克法兰德

G · B · 凯兰德拉 D · C · 戴尔

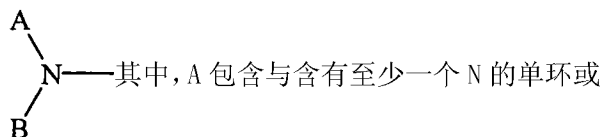
权利要求书 1 页 说明书 26 页 附图 1 页

(54) 发明名称

活化祖细胞 / 干细胞的方法

(57) 摘要

描述了用与趋化因子受体 CXCR4 结合的化合物升高动物受试者祖细胞和干细胞数目的方法。优选的此类化合物具有下式的结构 Z-键合基 -Z' (1) 或其药学上可接受的盐其中, Z 含有 9-32 个环元素的环状多胺, 其中有 3-8 个是氮原子, 所述氮原子被至少 2 个碳原子相互分隔, 且其中所述杂环可任意含有氮原子以外的其它杂原子和 / 或可以和其它的环系统稠合; 或 Z 具有式



双环稠合的系统, 且 B 是 H 或有 1-20 个原子的有机部分, Z' 可以按上面 Z 定义的形式, 或者可具有式 -N(R)-(CR2)_n-X 其中, 每个 R 独立为 H 或直链、支链或环烷基 (1-6C), n 是 1 或 2, X 是芳环, 包括杂芳环, 或是硫醇; “键合基” 代表键、亚烷基 (1-6C) 或包括芳基, 稠芳基, 包含在亚烷基链中的氧原子, 或者可包含酮基或氮原子或硫原子。

1. 有效量的 1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷或其药学上可接受的盐用于制备提高受试者外周血中祖细胞和 / 或干细胞数目的药物的用途。

2. 如权利要求 1 所述的用途,其中,所述盐是盐酸盐。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,所述化合物或其药学上可接受的盐与巨噬细胞炎性蛋白和 / 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合使用。

4. 如权利要求 3 所述的用途,所述化合物或其药学上可接受的盐与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合使用。

活化祖细胞 / 干细胞的方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 根据 35 U.S.C. § 119(e), 本申请要求提交于 2001 年 7 月 31 日的美国临时申请序列号 No. 60/309, 196 和提交于 2002 年 5 月 20 日的美国临时申请序列号 No. 60/382, 155 的优先权。在此将这些申请的内容并入以供参考。

技术领域

[0003] 本发明属于治疗法和药物化学领域。更具体的, 本发明涉及通过给予某些多胺而在受试者中动员祖细胞 / 干细胞的方法。

背景技术

[0004] 血细胞在维持动物, 包括人类健康和生存方面发挥重要作用。白血细胞包括嗜中性粒细胞, 巨噬细胞, 嗜曙红细胞和嗜碱细胞 / 肥大细胞以及免疫系统的 B 和 T 细胞。白血细胞通过造血系统经集落刺激因子 (CSF) 和各种细胞因子对造血组织中干细胞和祖细胞的作用而不断被更新。编码这些生长因子的核苷酸序列已经被克隆和测序。其中了解得最清楚的可能是粒细胞集落刺激因子 (G-CSF), 它被证明可通过刺激白血细胞和祖细胞产生 (外周血干细胞活化) 而抵消化学治疗的负面作用。关于这种因子造血作用的讨论可在, 例如, 美国专利 5, 582, 823 中找到, 在此将其并入以供参考。

[0005] 已报道其它一些因子也可升高人类和动物受试者的白血细胞和祖细胞。这些试剂包括粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白细胞介素 -1 (IL-1)、白细胞介素 -3 (IL-3)、白细胞介素 -8 (IL-8)、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3 融合蛋白)、巨噬细胞炎性蛋白、干细胞因子、促血小板生成素和生长相关癌基因, 它们可单独使用或联合使用 (Dale, D. 等, *Am. J. of Hematol.* (1998) 57 :7-15 ; Rosenfeld, C. 等, 骨髓移植 (Bone Marrow Transplantation) (1997) 17 :179-183 ; Pruijt, J. 等, *Cur. Op. in Hematol.* (1999) 6 : 152-158 ; Broxmeyer, H. 等, *Exp. Hematol.* (1995) 23 :335-340 ; Broxmeyer 等, 血细胞, 分子和疾病 (Blood Cell, Molecules and Diseases) (1998) 24 :14-30 ; Glaspy, J. 等, *Cancer Chemother. Pharmacol.* (1996) 38 (同上) :S53-S57 ; Vadhan-Raj, S. 等, *Ann. Intern. Med.* (1997) 126 :673-81 ; King, A. 等, *Blood* (2001) 97 :1534-1542 ; Glaspy, J. 等, *Blood* (1997) 90 :2939-2951)。

[0006] 尽管内源生长因子有药理作用, 但熟知的将蛋白质和肽用作药品的缺点是需要在这些生长因子中加入小分子试剂。另一方面, 这些小分子必需对需要大量产生的蛋白质和肽有利。

[0007] 近年来, 在一系列美国专利和申请中描述了许多环状多胺抗病毒剂。这些专利, 美国专利 5, 021, 409 ; 6, 001, 826 ; 5, 583, 131 ; 5, 698, 546 ; 和 5, 817, 807, 在此将其并入以供参考。同样列入参考的有 PCT 申请 WO 00/02870 (基于 1998 年 7 月 8 日提交的申请) 和 WO 01/44229 (基于 1999 年 12 月 17 日提交的申请), 其中描述了其它化合物。这些申请描述了这些环状多胺抗病毒剂的结构特征。

[0008] 许多非环状胺抗病毒剂的结构特征已经描述在一系列美国申请中,这些申请现在已作为 PCT 申请被公开。这些申请,WO 00/56729(基于 2000 年 3 月 24 日提交的申请);WO 02/22600(基于 2000 年 9 月 15 日和 20 日提交的申请);WO 02/22599(基于 2000 年 9 月 15 日和 22 日提交的申请)以及 2002 年 5 月 2 日公布的 WO 02/34745,在此将其全文并入以供参考。

[0009] 此外,已经证实的制造这些环状多胺化合物的方法描述在美国专利 5,612,478;5,756,728;5,801,281;和 5,606,053 和 PCT 出版物 W002/26721(基于 2000 年 9 月 29 日提交的申请)。这些美国文献也在此全文并入以供参考。

[0010] 我们已经发现,并描述在 PCT 出版物 W002/58653(基于 2000 年 2 月 1 日提交的申请),上述申请中描述的一些多胺抗病毒剂有增加白血细胞数的作用。现在发现,上述申请中描述的这些多胺抗病毒剂还有增加祖细胞和 / 或干细胞的作用。

[0011] 血细胞的产生和成熟是一个复杂的过程。成熟的血细胞来自特定造血组织(包括骨髓)中的造血前体细胞(祖细胞)和干细胞。在这些环境中,造血细胞增殖并分化,然后进入循环。趋化因子受体 CXCR4 及其天然配体基质细胞衍生因子-1(SDF-1)似乎在这一过程中十分重要(可参见 Maekawa, T. 等, *Internal Med.* (2000) 39 :90-100; Nagasawa, T. 等, *Int. J. Hematol.* (2000) 72 :408-411)。CXCR4 或 SDF-1 敲除小鼠具有造血缺陷的报告(Ma, Q. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998) 95 :9448-9453; Tachibana, K. 等, *Nature* (1998) 393 :591-594; Zou, Y-R. 等, *Nature* (1998) 393 :595-599) 可证实这一点。已知 CD34⁺ 祖细胞表达 CXCR4 并需要骨髓基质细胞制造的 SDF-1 以进行化学吸引(chemoattraction)和移植(Peled, A. 等, *Science* (1999) 283 :845-848),在体外,SDF-1 对 CD34⁺ 细胞(Aiuti, A. 等, *J. Exp. Med.* (1997) 185 :111-120; Viardot, A. 等, *Ann. Hematol.* (1998) 77 :194-197) 和祖细胞 / 干细胞(Jo, D-Y. 等, *J. Clin. Invest.* (2000) 105 :101-111) 有趋化现象。SDF-1 还是其它一些更忠实的祖细胞和成熟血细胞的重要的化学吸引剂(chemoattractant),它通过 CXCR4 受体发出信号,这些细胞包括 T- 淋巴细胞和单核细胞(Bleul, C. 等, *J. Exp. Med.* (1996) 184 :1101-1109),原 - 和前 -B 淋巴细胞(Fedyk, E. R. 等, *J. Leukoc. Biol.* (1999) 66 :667-673; Ma, Q. 等, *Immunity* (1999) 10 :463-471) 和巨核细胞(Hodohara, K. 等, *Blood* (2000) 95 :769-775; Riviere, C. 等, *Blood* (1999) 95 :1511-1523; Majka, M. 等, *Blood* (2000) 96 :4142-4151; Gear, A. 等, *Blood* (2001) 97 :937-945; Abi-Younes, S. 等, *Circ. Res.* (2000) 86 :131-138)。

[0012] 因此,总之,SDF-1 似乎能够控制带有 CXCR4 受体的细胞的定位和分化,无论这些细胞是干细胞(即 CD34⁺ 细胞)和 / 或祖细胞(它可根据特定刺激形成特定类型的集落;可以是 CD34⁺ 或 CD34⁻) 或是进一步分化的细胞。

[0013] 最近,人们把注意力集中在用于自体同源干细胞移植的外周血祖细胞库中活化的 CD34⁺ 细胞数目上。CD34⁺ 群体被认为是主要负责改善化学治疗后恢复时间的成分,这种细胞更可能负责长期移植和造血作用的恢复(Croop, J. M. 等, *骨髓移植* (2000) 26 :1271-1279)。CD34⁺ 细胞再移植(re-engraft) 的机制可能是由于 SDF-1 对 CXCR4 表达细胞的趋化作用(Voermans, C. *Blood*, 2001, 97, 799-804; Ponomaryov, T. 等, *J. Clin. Invest.* (2000) 106 :1331-1339)。最近,成人造血干细胞显示能够恢复小鼠受损的心脏组织(Jackson, K. 等, *J. Clin. Invest.* (2001) 107 :1395-1402; Kocher, A. 等, *Nature Med.*

(2001)7:430-436)。

[0014] 因此,可假定 CXCR4 受体对控制细胞定位和分化是非常重要的。

[0015] 应用上述文献不是要承认上述内容为相关的现有计数。所有关于这些文件的数据的声明或关于内容的表述是基于申请人可获得的信息,且不对这些文件的数据或内容的正确性负责。此外,本申请提到的所有文献在此全文并入以供参考。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及治疗动物受试者,尤其是兽类和人类受试者,以增加祖细胞和 / 或干细胞数目的方法。所述祖细胞和 / 或干细胞可被收获并用于细胞移植。本发明方法采用的多胺包括上述专利和申请中描述的那些,这些专利和申请已被并入这里以供参考。

[0018] 因此,一方面,本发明涉及升高受试者祖细胞和 / 或干细胞数目的方法,所述方法包括给予所述受试者一定量的式 (1) 的化合物或其药物组合物,所述量可有效升高祖细胞和 / 或干细胞水平。在一个实施方案中,骨髓祖细胞和 / 或干细胞被活化以进行心肌修复。

[0019] 本发明的方法还包括用式 (1) 的化合物在体外处理细胞群体并将经过处理的群体导入相容的受试者。式 (1) 的化合物可单独使用或和其它化合物和组合物一起使用以增加外周血中干细胞和 / 或祖细胞的数目。也可能导致骨髓中白血细胞数增加。

[0020] 在另一方面,本发明涉及含有式 (1) 的化合物的药物组合物,它被用于影响受试者祖细胞和 / 或干细胞的升高。

[0021] 式 (1) 的化合物:

[0022] Z -键合基 $-Z'$ (1)

[0023] 其中, Z 含有 9-32 个环元素的环状多胺,其中有 2-8 个是氮原子,所述氮原子被至少 2 个碳原子相互分隔,且其中所述杂环可任意含有氮原子以外的其它杂原子和 / 或可以和其它的环系统稠合;

[0024] 或 Z 具有式

[0025] 其中, A 包含与含有至少一个 N 的单环或双环稠合的系统,且 B 是 H 或有 1-20 个原子的有机部分,

[0026] Z' 可以按上面 Z 定义的形式,或者可具有式

[0027] $-N(R)-(CR_2)_n-X$

[0028] 其中,每个 R 独立为 H 或直链、支链或环烷基 (1-6C),

[0029] n 是 1 或 2, 和

[0030] X 是芳环,包括杂芳环,或是硫醇;

[0031] “键合基”代表键、亚烷基 (1-6C) 或包括芳基,稠芳基,包含在亚烷基链中的氧原子,或者可包含酮基或氮原子或硫原子。

[0032] 下面讨论本发明化合物的优选形式。

[0033] 附图简述

[0034] 图 1 显示了获得来自骨髓的前体以在给予 $G-CSF$ 后用 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷 (AMD3100) 和巨噬细胞炎性蛋白处理。

[0035] 进行本发明的模式

[0036] 对本发明有用的化合物通常具有上述式 (1) 的结构。一些实施方案是优选的;包括上述美国专利和其它专利文件中提到的那些。

[0037] 上述专利文件中描述的环状多胺和非环状胺抗病毒剂可通过抑制 CXCR4 而抑制 HIV 复制, CXCR4 是融合和进入 T- 向 (T-tropic) (?) HIV 品系所需要的共 - 受体, 并可抑制天然配体趋化因子 SDF-1 介导的结合和信号传导。不希望局限于任何理论, 式 (1) 的化合物, 它抑制 SDF-1 与 CXCR4 结合, 可通过这种抑制使干细胞和 / 或祖细胞增加。增加血液中的干细胞和 / 或祖细胞有助于治疗以减轻对骨髓有不良作用的疗法的影响, 这种疗法如可导致白血病的疗法。抑制化学治疗和放射治疗的副作用。式 (1) 的化合物还可增加骨髓移植的成功率, 加快伤口愈合和烧伤治疗, 并有助于受损器官组织的恢复。它们还可抵御白血病中常见的细菌感染。式 (1) 的化合物被用于活化和收获 CD34+ 细胞, 它可和其它活化因素一起使用或单独使用。所获得的细胞被用于需要干细胞移植的治疗。

[0038] 当用作这里时, 属于“祖细胞”是指可响应某种刺激形成分化的造血细胞或骨髓细胞的细胞。可根据样品中的细胞形成各种类型集落形成单位的能力来判断祖细胞的存在, 例如包括 CFU-GM (粒细胞 - 巨噬细胞集落形成单位); CFU-GEMM (多潜能集落形成单位); BFU-E (红细胞爆裂型集落形成单位); HPP-CFC (高增殖性潜在集落形成细胞); 或可在培养基中用已知方法获得的其它类型的分化集落。

[0039] 当用作这里时, “干”细胞是祖细胞分化较少的形式。通常, 这种细胞通常是 CD34 阳性的。然而, 一些干细胞不含有这种标记。可用荧光激活细胞分选仪 (FACS) 测定这些 CD34+ 细胞, 因此可用这种技术评定它们在样品中的存在情况。

[0040] 通常, CD34+ 细胞仅以低水平在血液中存在, 但大量存在于骨髓。而其它类型的细胞, 如内皮细胞和肥大细胞也可能表示这种标记, CD34 被认为是干细胞存在的指标。

[0041] 通常, 在式 (1) 的化合物中, Z 和 Z' 的优选实施方案是含有 9-24 个碳的环状多胺部分, 其中包括 3-5 个氮原子。特别优选的是 1, 5, 9, 13- 四氮杂环十六烷; 1, 5, 8, 11, 14- 五氮杂环十六烷; 1, 4, 8, 11- 四氮杂环十四烷; 1, 5, 9- 三氮杂环十二烷; 1, 4, 7, 10- 四氮杂环十二烷等, 包括与其它芳环或杂芳环稠合的环状多胺和 / 或在环中含有氮原子外的杂原子的环状多胺。含有稠合的其它环状系统或一个或多个其它杂原子的环状多胺的例子描述在美国专利 5, 698, 546 和 WO 01/44229, 并入上文以供参考。同样优选的有

[0042] 3, 7, 11, 17- 四氮杂二环 (13. 3. 1) 十七烷 -1 (17), 13, 15- 三烯;

[0043] 4, 7, 10, 17- 四氮杂二环 (13. 3. 1) 十七烷 -1 (17), 13, 15- 三烯;

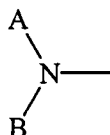
[0044] 1, 4, 7, 10- 四氮杂环十四烷; 1, 4, 7- 三氮杂环十四烷; 和

[0045] 4, 7, 10- 三氮杂二环 (13. 3. 1) 十七烷 -1 (17), 13, 15- 三烯。

[0046] 当 Z' 不是 Z 中定义的环状多胺时, 其优选的实施方案如美国专利 5, 817, 807 所述, 也在此将其并入以供参考。

[0047] 优选的形式中

[0048] Z 具有式



[0049] 其中, A 包括单环或双环的稠环系统, 含有至少一个 N, B 是 H 或有 1-20 个原子的有机部分, 如上述 WO 00/56729; WO 02/22600; WO 02/34745; 和 WO 02/22599 所述, 在此将其并入以供参考。

[0050] 键合基部分的优选形式包括以下这些, 其中键合基是键, 或其中键合基包括侧翼

连接有亚烷基,优选亚甲基部分的芳香部分。优选的连接基团包括侧翼连接有亚甲基的 1,3-亚苯基,2,6-吡啶,3,5-吡啶,2,5-噁吩,4,4'-(2,2'-二噻啶);2,9-(1,10-邻二氮杂菲)等。特别优选的键合基是 1,4-亚苯基-二-(亚甲基)。

[0051] 特别优选的式(1)的化合物的例子包括 2,2'-二环磺酸盐(bicyclam);6,6'-二环磺酸盐;这些实施例列在美国专利 5,021,409 和 6,001,826,尤其是 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷,它列在美国专利 5,583,131,在这里称为 AMD3100。

[0052] 其它优选的实施方案包括

[0053] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶;

[0054] 7,7'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂二环-[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯;

[0055] 7,7'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯;

[0056] 1,1'-[1,3-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷;

[0057] 1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷;

[0058] 1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷;

[0059] 1,1'-[1,3-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷;

[0060] 11,11'-(1,2-丙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0061] N-[4-(1,4,7-三氮杂环四-癸烷)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶;

[0062] N-[7-(4,7,10-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶;

[0063] N-[7-(4,7,10,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶;

[0064] N-[4-[4,7,10,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶;

[0065] 3,3'-(二-1,5,9,13-四氮杂环十六烷);

[0066] 3,3'-(二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷),亚甲基(或聚亚甲基)二-1-N-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0067] 3,3'-二-1,5,9,13,-四氮杂环十六烷;

[0068] 3,3'-二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷;

[0069] 5,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0070] 2,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0071] 2,6'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0072] 11,11'-(1,2-乙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0073] 11,11'-(1,2-丙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0074] 11,11'-(1,2-丁二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0075] 11,11'-(1,2-戊二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

[0076] 11,11'-(1,2-己二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷;

- [0077] 3,3'-二-1,5,9,13-四氮杂环十六烷；
- [0078] 3,3'-二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷；
- [0079] 5,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0080] 2,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0081] 2,6'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0082] 11,11'-(1,2-乙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0083] 11,11'-(1,2-丙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0084] 11,11'-(1,2-丁二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0085] 11,11'-(1,2-戊二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0086] 11,11'-(1,2-己二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0087] 1,1'-[1,3-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷；
- [0088] 1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四-氮杂环十四烷；
- [0089] 1,1'-[3,3'-二亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0090] 11,11'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,11-四氮杂环十四烷；
- [0091] 1,11'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0092] 1,1'-[2,6-吡啶-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0093] 1,1-[3,5-吡啶-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0094] 1,1'-[2,5-噻吩-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0095] 1,1'-[4,4'-(2,2'-二吡啶)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0096] 1,1'-[2,9-(1,10-邻二氮杂菲)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0097] 1,1'-[1,3-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷；
- [0098] 1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,10-四氮杂环十四烷；
- [0099] 1,1'-[5-硝基-1,3-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0100] 1,1'-[2,4,5,6-四氯-1,3-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0101] 1,1'-[2,3,5,6-四氟-1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0102] 1,1'-[1,4-亚萘基-二-(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0103] 1,1'-[1,3-亚苯基二-(亚甲基)]二-1,5,9-三氮杂环十二烷；
- [0104] 1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-1,5,9-三氮杂环十二烷；
- [0105] 1,1'-[2,5-二甲基-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0106] 1,1'-[2,5-二氯-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0107] 1,1'-[2-溴-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0108] 1,1'-[6-苯基-2,4-吡啶二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；
- [0109] 7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯；

- [0110] 7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二[15-氯-3,7,11,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯];
- [0111] 7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二[15-甲氧基-3,7,11,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯];
- [0112] 7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂二环[13.3.1]-十七烷-13,16-三烯-15-酮;
- [0113] 7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂二环[13.3.1]-十七烷-1(17),13,15-三烯;
- [0114] 8,8'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-4,8,12,19-四氮杂二环[15.3.1]十九烷-1(19),15,17-三烯;
- [0115] 6,6'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,9,15-四氮杂二环[11.3.1]十五烷-1(15),11,13-三烯;
- [0116] 6,6'-[1,3-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,9,15-四氮杂二环[11.3.1]十五烷-1(15),11,13-三烯;
- [0117] 17,17'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,14,17,23,24-六氮杂三环[17.3.1.1^{8,12}]二十四烷-1(23),8,10,12(24),19,21-六烯;
- [0118] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基-甲基)吡啶;
- [0119] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-N-甲基-2-(氨基-甲基)吡啶;
- [0120] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-4-(氨基-甲基)吡啶;
- [0121] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-3-(氨基-甲基)吡啶;
- [0122] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-(2-氨基-甲基-5-甲基)吡嗪;
- [0123] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基-乙基)吡啶;
- [0124] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基-甲基)噻吩;
- [0125] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基-乙基)硫醇;
- [0126] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-氨基-苄胺;
- [0127] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-4-氨基-苄胺;
- [0128] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-4-(氨基-乙基)咪唑;
- [0129] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-苄胺;
- [0130] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-嘌呤;
- [0131] N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-4-苯基哌嗪;

- [0132] N-[4-(1,4,7-三氮杂环四-癸基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0133] N-[7-(4,7,10,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0134] N-[7-(4,7,10-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0135] N-[4-[4,7,10-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0136] N-[1-(1,4,7-三氮杂环四-癸基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0137] N-[4-[4,7,10,17-四氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0138] N-[3-(3,6,17-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0139] N-[3-(3,6,17-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,3-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0140] N-[4-(4,7,17-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0141] N-[7-(4,7,17-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0142] N-[6-(3,6,9-三氮杂二环[11.3.1]十五烷-1(15),11,13-三烯基)-1,3-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0143] N-[7-(4,10,17-三氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0144] N-[4-(1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0145] N-[7-(4,10-二氮杂二环[13.3.1]十七烷-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0146] N-[4-(11-氟-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0147] N-[4-(11,11-二氟-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0148] N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四-2-酮)-基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0149] N-[12-(5-氧杂-1,9-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0150] N-[4-(11-氧杂-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0151] N-[4-(11-硫杂-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；

- [0152] N-[4-(11-磺胺氧代-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0153] N-[4-(11-磺胺酰(sulfoxo)-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0154] N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四-3-酮)-基)]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基)吡啶；
- [0155] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0156] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0157] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-7-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0158] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺；
- [0159] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1-萘基)-1,4-苯二甲胺；
- [0160] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0161] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(2-吡啶基甲基)氨基]乙基]-N'-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0162] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1H-咪唑基-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0163] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0164] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1H-咪唑基-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺；
- [0165] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯基-5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0166] N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯基-5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0167] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-5-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0168] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-5-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0169] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0170] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(2-氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0171] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-4-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0172] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-喹啉基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0173] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-(2-萘酚基)氨基乙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0174] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(S)-(2-乙酰氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0175] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(S)-(2-乙酰氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四

氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0176] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[3-((2-萘基甲基)氨基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0177] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-(S)-吡咯烷基(pyrollidiny1)甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0178] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-(R)-吡咯烷基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0179] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[3-吡啶基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0180] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-吡咯基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0181] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-噁吩基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺

[0182] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-噁唑基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0183] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-呋喃基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0184] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(苯基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0185] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-氨基乙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0186] N-(2-吡啶基甲基)-N'-3-吡咯烷基-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺

[0187] N-(2-吡啶基甲基)-N'-4-哌啶基-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0188] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(苯基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0189] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺;

[0190] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺;

[0191] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺;

[0192] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(7-甲氧基-3,4-二氢萘基)-1-(氨基)-4-苯甲酰胺;

[0193] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6-甲氧基-3,4-二氢萘基)-1-(氨基)-4-苯甲酰胺;

[0194] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺;

[0195] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(8-羟基-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺;

[0196] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(8-羟基-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺;

- [0197] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(8-氟-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺；
- [0198] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(8-氟-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺；
- [0199] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-7-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0200] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-7-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0201] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(2-萘基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0202] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-(异丁基氨基)乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0203] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(2-吡啶基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0204] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(2-呋喃基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0205] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-胍基乙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0206] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[二-[(2-甲氧基)苯基甲基]氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0207] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1H-咪唑基-4-基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0208] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1H-咪唑基-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0209] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-(苯基脲基)乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0210] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[[N''-(正-丁基)羧酰胺基]甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0211] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(羧酰胺基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0212] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[[N''-苯基)羧酰胺基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0213] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(羧甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0214] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(苯基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0215] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1H-苯并咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0216] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺(氢溴酸盐)；
- [0217] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5-硝基-1H-苯并咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四

氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0218] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(1H)-5-氮杂苯并咪唑基-2-基甲基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0219] N-(2-吡啶基甲基)-N-(4-苯基-1H-咪唑基-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0220] N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0221] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯并噁唑基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0222] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(反-2-氨基环己基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0223] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯基乙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0224] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(3-苯基丙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0225] N-(2-吡啶基甲基)-N'-(反-2-氨基环戊基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0226] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-甘氨酸胺；

[0227] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-(L)-丙氨酸胺；

[0228] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-(L)-天冬氨酸(aspartamide)；

[0229] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-吡嗪氨酸；

[0230] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-(L)-脯氨酸胺；

[0231] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-(L)-赖氨酸胺；

[0232] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-苯甲氨酸；

[0233] N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-吡啶氨酸；

[0234] N'-苄基-N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-尿素；

[0235] N'-苯基-N-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-尿素；

[0236] N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[细菌吡啶-9-基]-4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯甲氨酸；

- [0237] N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-4-[[(2-吡啶基甲基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺 ;
- [0238] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0239] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N'-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚 [细菌吡啶-9-基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0240] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N'-(6,7-二氢-5H-环戊 [细菌吡啶-7-基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0241] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0242] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N'-[(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基) 甲基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0243] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N'[(6,7-二氢-5H-环戊 [细菌吡啶-7-基] 甲基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0244] N-(2-吡啶基甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0245] N-(2-吡啶基甲基)-N-[2-(4-甲氧基苯基) 乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0246] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-1,4-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基) 苯二甲胺 ;
- [0247] N-[(2,3-二甲氧基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0248] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N-[1-(N''-苯基-N''-甲基脲基)-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺 ;
- [0249] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N-[N''-对-甲苯磺酰苯基丙氨酰基)-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺 ;
- [0250] N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-N-[1-[3-(2-氯苯基)-5-甲基-异噁唑-4-酮基]-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺 ;
- [0251] N-[(2-羟基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚 [细菌吡啶-9-基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0252] N-[(4-氰基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚 [细菌吡啶-9-基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0253] N-[(4-氰基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0254] N-[(4-乙酰胺基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 ;
- [0255] N-[(4-苯氧基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚 [细菌吡啶-9-基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0256] N-[(1-甲基-2-羧酰胺基) 乙基]-N,N'-二 (2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺 ;
- [0257] N-[(4-苄氧基苯基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚 [细菌吡啶-9-基]-1,4-苯二甲胺 ;
- [0258] N-[(噻吩-2-基) 甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚 [细菌吡啶-9-基]-1,4-苯二甲胺 ;

- [0259] N-[1-(苄基)-3-吡咯烷基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；
- [0260] N-[[1-甲基-3-(吡啶-3-基)]丙基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；
- [0261] N-[1-(苄基)乙基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；
- [0262] N-[(3,4-亚甲基二羟苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0263] N-[1-苄基-3-羧甲基-4-哌啶基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；
- [0264] N-[(3,4-亚甲基二羟苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0265] N-(3-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0266] N-[[1-甲基-2-(2-甲苄基)羧酰胺基]乙基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；
- [0267] N-[(1,5-二甲基-2-苄基-3-吡啶啉酮-4-基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0268] N-[(4-丙氧苄基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0269] N-(1-苄基-3,5-二甲基吡啶啉-4-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0270] N-[1H-咪唑基-4-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；
- [0271] N-[(3-甲氧基-4,5-亚甲基二羟苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0272] N-[(3-氰基苄基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0273] N-[(3-氰基苄基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0274] N-(5-乙基噻吩-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0275] N-(5-乙基噻吩-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0276] N-[(2,6-二氟苄基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0277] N-[(2,6-二氟苄基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0278] N-[(2-二氟甲氧基苄基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；
- [0279] N-(2-二氟甲氧基苄基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；
- [0280] N-(1,4-苯并二恶烷-6-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环

庚 [b] 吡啶 -9- 基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0281] N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-N-[1-(N''- 苯基 -N''- 甲基脲基)-4- 哌啶基]-1,4- 苯二甲胺 ;

[0282] N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-N-[N''- 对 - 甲苯磺酰苯基丙氨酰基)-4- 哌啶基]-1,4- 苯二甲胺 ;

[0283] N-[1-(3- 吡啶羧酰胺基)-4- 哌啶基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0284] N-[1-(环丙基羧酰胺基)-4- 哌啶基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0285] N-[1-(1- 苯基环丙基羧酰胺基)-4- 哌啶基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0286] N-(1,4- 苯并二恶烷 -6- 基甲基)-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0287] N-[1-[3-(2- 氯苯基)-5- 甲基 - 异恶唑 -4- 羧酰胺基]-4- 哌啶基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0288] N-[1-(2- 硫代甲基吡啶 -3- 羧酰胺基)-4- 哌啶基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0289] N-[(2,4- 二氟苯基) 甲基]-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0290] N-(1- 甲基吡咯 -2- 基甲基)-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0291] N-[(2- 羟基苯基) 甲基]-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0292] N-[(3- 甲氧基 -4,5- 亚甲基二羟苯基) 甲基]-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0293] N-(3- 吡啶基甲基)-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0294] N-[2-(N''- 吗啉代甲基)-1- 环戊基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0295] N-[(1- 甲基 -3- 哌啶基) 丙基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0296] N-(1- 甲基苯并咪唑基 -2- 基甲基)-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0297] N-[1-(苄基)-3- 吡咯烷基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0298] N-[[1-(苯基 -3-(N''- 吗啉代)) 丙基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0299] N-[1-(异 - 丙基)-4- 哌啶基]-N, N' - 二 (2- 吡啶基甲基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0300] N-[1-(乙氧羰基)-4- 哌啶基]-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹啉基)-1,4- 苯二甲胺 ;

[0301] N-[(1- 甲基 -3- 吡啶基) 丙基]-N'-(2- 吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -8- 喹

啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0302] N-[1-甲基-2-(N",N"-二乙基羧酰胺基)乙基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺;

[0303] N-[(1-甲基-2-苯基磺酰基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0304] N-[(2-氯-4,5-亚甲基二羟苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0305] N-[1-甲基-2-[N"- (4-氯苯基)羧酰胺基]乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0306] N-(1-乙酰氧基吡啶-3-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0307] N-[(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0308] N-(3-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

[0309] N-[(8-羟基)-2-喹啉基甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0310] N-(2-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0311] N-[(4-乙酰胺基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0312] N-[1H-咪唑基-2-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺;

[0313] N-(3-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0314] N-(2-噻唑基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0315] N-(4-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0316] N-[(5-苄氧基)苯并[b]吡咯-3-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺;

[0317] N-(1-甲基咪唑-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

[0318] N-[(4-甲基)-1H-咪唑基-5-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺;

[0319] N-[[(4-二甲基氨基)-1-萘基(naphthalenyl)]甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺;

[0320] N-[1,5-二甲基-2-苯基-3-吡啶酮-4-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺;

[0321] N-[1-[(1-乙酰-2-(R)-脯氨酸基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙

基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0322] N-[1-[2-乙酰胺基苯甲酰-4-哌啶基]-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0323] N-[(2-氰基-2-苯基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

[0324] N-[(N"-乙酰色氨酸基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0325] N-[(N"-苯甲酰缬氨酸基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0326] N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

[0327] N-(4-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0328] N-(1-甲基苯并咪唑(benzimidazol)-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

[0329] N-[1-丁基-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0330] N-[1-苯甲酰-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0331] N-[1-(苄基)-3-吡咯烷基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0332] N-[(1-甲基)苯并[b]吡咯-3-基甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0333] N-[1H-咪唑基-4-基甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

[0334] N-[1-(苄基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺；

[0335] N-[1-甲基苯并咪唑基-2-基甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺；

[0336] N-[(2-苯基)苯并[b]吡咯-3-基甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺；

[0337] N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

[0338] N-(3-甲基-1H-吡啶-5-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,3-苯二甲胺；

[0339] N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,3-苯二甲胺；

[0340] N-[(2-乙氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基)-1,3-苯二甲胺；

[0341] N-(苄氧基乙基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,3-苯二甲胺;

[0342] N-[(2-乙氧基-1-萘基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,3-苯二甲胺;

[0343] N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,3-苯二甲胺;

[0344] 1-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]胍];

[0345] N-(2-吡啶基甲基)-N-(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,4-苯二甲胺;

[0346] 1-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]高哌嗪];

[0347] 1-[[3-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]高哌嗪];

[0348] 反和顺-1-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-3,5-哌啶二胺];

[0349] N,N'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-(2-噻啶基)哌嗪;

[0350] 1-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-1-(2-吡啶基)甲胺];

[0351] 2-(2-吡啶基)-5-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉];

[0352] 1-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-3,4-二氨基吡咯烷];

[0353] 1-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-3,4-二乙酰氨基吡咯烷];

[0354] 8-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂-3-噁二环[4.3.0]壬烷];和

[0355] 8-[[4-[[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂二环[4.3.0]壬烷。

[0356] 合成对本发明有用的化合物的方法描述在上面并入供参考的美国专利和申请中。

[0357] 如上所述, AMD3100 是 CXCR4 趋化因子受体的拮抗剂 (Gerlach 等, J. Biol. Chem. (2001) 276 :14153-14160)。这种化合物干扰衍生自 SDF-1 的骨髓基质细胞与干细胞上的 CXCR4 结合, 这会导致造血干细胞从骨髓释放进入循环 (Broxmeyer 等, Blood(2001) 98 : 811a(abstract))。在位于西雅图的华盛顿大学中进行的第 1 阶段的研究中, 80 μ g/kg 单剂量的 AMD-3100 使 WBC 计数达到 17,000/ μ l, 并在 6 小时得到了增加 6 倍的循环 CD34+ 祖细胞/干细胞值 (Liles 等, Blood 2001 98 :737a(摘要))。在另一项最近的研究中, 小鼠被注射 rhG-CSF 和重组大鼠干细胞因子 (rrSCF) 以大量激活骨髓干细胞进入循环, 然后我们诱导心脏病发作。联用 rrSCF 和 rhG-CSF 使循环干细胞数在注射 5 天后达到峰值。注射 27 天后, 与对照相比, 治疗组的存活率增加了 68%。此时用再生的心肌替换死亡组织, 与对照相比, 所有被测功能参数都得到了改善 (Orlic 等, PNAS(2001) 98 :10344-10349)。

[0358] 本发明的化合物可被制成前药形式, 即受到保护的形式, 它可在给予受试者后释放出本发明的化合物。通常, 保护基在体液 (如血液) 中被水解从而释放出活性化合物或在体内被氧化或还原以释放出活性化合物。关于前药的讨论可在 Smith 和 Williams 的《药物设计原则介绍 (Introduction to the Principles of Drug Design)》, Smith, H. J. ; Wright, 第二版, London (1988) 中找到。

[0359] 本发明的化合物, 当它们是多胺时, 可以其酸加成盐或其金属络合物的形式给予。合适的酸加成盐包括适合生物的无机酸, 包括 HCl、HBr、硫酸、磷酸等, 和有机酸如乙酸、丙

酸、丁酸等,以及含有一个以上羧基的酸如草酸、戊二酸、己二酸等的盐。通常,在生理 pH 下,本发明的化合物可以呈酸加成盐形式。特别优选的是盐酸盐。此外,当制成纯化形式时,所述化合物也可作为水合物被结晶。

[0360] 本发明的化合物可作为单一的活性成分给予、作为各种式 (1) 的化合物的混合物给予和 / 或与其它对治疗或营养有用的活性成分混合给予,其它成分如抗生素、维生素、药草浸液、消炎药、葡萄糖、解热药、镇痛药、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白细胞介素 -1 (IL-1)、白细胞介素 -3 (IL-3)、白细胞介素 -8 (IL-8)、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3 融合蛋白)、巨噬细胞炎性蛋白、干细胞因子、促血小板生成素、生长相关癌基因或化学疗法等。

[0361] 可用此领域熟知的常规加工技术将本发明的化合物制成用于动物受试者的形式。适合以特定模式施用以及适合通常以式 (1) 表示的那些化合物的制剂可在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版本, Mack Publishing Company, Easton, PA 中找到。

[0362] 优选地,所述化合物是通过注射给予的,更优选通过静脉注射给予,但也可以通过皮下注射或腹膜内注射等方法给予。其它肠道外给药途径包括肌肉内注射和关节内注射。为静脉内或肠道用药,所述化合物可以根据需要和赋形剂一起被制成合适的液体形式。所述组合物可包含脂质体或其它合适的载体。为静脉内注射,可用标准制剂如 Hank 溶液使所述溶液等渗。

[0363] 除注射外,也可采用其它给药途径。所述化合物可被制成片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉末剂或其它适合口服给药的形式。通过使用合适的赋形剂,也可利用栓剂或鼻内喷雾通过粘膜给予这些化合物。使用合适的渗透剂并控制释放速度透皮给药也是有效的。

[0364] 所选制剂和给药途径应根据各个受试者、将被治疗的受试者的症状、通常还要根据主治医生的判断而确定。

[0365] 式 (1) 的化合物的合适的剂量范围应根据这些情况变化,但通常,所给予的化合物约为每千克体重 $0.1 \mu\text{g}$ -5mg; 优选约为每千克体重 $1 \mu\text{g}$ -300 μg ; 更优选约为每千克体重 $10 \mu\text{g}$ -100 μg 。因此,对于通常为 70kg 的人类受试者,剂量范围约为 $0.7 \mu\text{g}$ -350mg; 优选约为 $700 \mu\text{g}$ -21mg; 更优选约为 $700 \mu\text{g}$ -7mg。与静脉内给药相比,当通过口服或透皮给予化合物时,剂量可以较高。

[0366] 当静脉内给药或透皮给药时,所述化合物可以一次推注剂量给予,一段时间给予一次,或以多剂量给予。

[0367] 除了直接给予受试者外,式 (1) 的化合物还可用于体外处理过程以制造细胞培养物,这种细胞培养物然后被用来补充受试者的血细胞。体外处理可在获自外周血或骨髓的自体同源细胞或来自相匹配供体的同种异体移植物上进行。所述化合物或式 (1) 的化合物,单独是或与其它试剂 (如巨噬细胞炎性蛋白) 结合,的浓度也是优化给药途径时要考虑的因素。

[0368] 对本发明的方法反应良好的受试者包括医学受试者和动物受试者,通常包括人类患者。对本发明的方法有效的其它受试者有猫类、狗类、大型动物、鸟类如鸡类等。通常,任何受试者都可从祖细胞和 / 或干细胞增加中受益,或者,其祖细胞和 / 或干细胞将进行干细胞移植的受试者也适合本发明的方法。

[0369] 用本发明的方法将改善或从中受益的症状通常包括造血疾病,如化学治疗或放射

治疗导致的再生障碍性贫血,白血病,药物诱导性贫血和造血不足。本发明的方法也可用于提高免疫抑制治疗中以及这以后的移植的成功率,且对伤口愈合和处理细菌感染发炎更加有效。本发明的方法还可用于治疗免疫受损 (immunocompromised) 的患者或免疫系统被削弱的患者。典型的症状,用本发明的方法可减轻或从中受益,包括受到逆转录病毒感染的受试者,更特别的是受到人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的受试者。因此,本发明的方法可广泛用于这些症状,这些症状中,受试者祖细胞和 / 或干细胞增加是有益的,或者,收获祖细胞和 / 或干细胞以随后进行干细胞移植是有益的。

[0370] 还可给予本发明的化合物以通过激活骨髓干细胞而使心肌再生。

[0371] 现在已经大致描述了本发明,应该理解,通过参考以下实施例将更容易理解本发明,这些实施例是以例举方式提出的,除非特别指出,它不是要限制本发明的范围。

[0372] 实施例 1

[0373] 升高小鼠的祖细胞水平

[0374] 测量了皮下 (s. c.) 给予 C3H/H3J 小鼠 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷 (AMD3100) 后每毫升血液中粒细胞巨噬细胞 (CFU-GM)、红细胞爆裂型 (BFU-E) 和多能 (CFU-GEMM) 祖细胞的数目。刺激祖细胞以在体外形成集落,加入 1U/ml rhu Epo, 50ng/ml rhu SLF, 5% 体积 / 体积商陆促分裂原小鼠脾细胞条件培养基 (PWMSM) 和 0.1mM 氯高铁血红素。培养后将平板记分 7 天。

[0375] 单 s. c. 注射 5mg/Kg 后 AMD3100 激活的祖细胞数目的时间依赖效应显示在表 1 中。

[0376] 表 1

[0377]

| | 每毫升血液的绝对祖细胞数 甲基纤维素培养基 | | |
|---------------|--------------------------|-------|----------|
| | CFU-GM | BFU-E | CFU-GEMM |
| 对照 | 289.8 | 49.4 | 25.8 |
| AMD3100: 15" | 791.6 | 134.5 | 90.4 |
| AMD3100: 30" | 1805.5 | 209.3 | 113.5 |
| AMD3100: 120" | 828.7 | 102.3 | 47.6 |

[0378] 为测量剂量依赖效应,通过单剂量 s. c. 注射以 1, 2.5, 5 和 10mg/Kg 的剂量给予 AMD3100,并在注射 1 小时后测量,结果显示在表 2。

[0379] 表 2

[0380]

| | 每毫升血液的绝对祖细胞数 甲基纤维素培养基 | | |
|-------------------|--------------------------|-------|----------|
| | CFU-GM | BFU-E | CFU-GEMM |
| 盐水 | 188.1 | 16 | 19 |
| AMD3100: 10mg/kg | 825.6 | 120.5 | 79.8 |
| AMD3100: 5mg/kg | 608.4 | 92.8 | 69.5 |
| AMD3100: 2.5mg/kg | 687.6 | 98.9 | 70.6 |
| AMD3100: 1mg/kg | 424 | 62 | 27.1 |

[0381] 与时间 0 相比变化的倍数

[0382]

| 时间 | 细胞数 甲基纤维素培养基 | | |
|-----|-----------------|-------|----------|
| | GM | BFU-E | CFU-GEMM |
| 15" | 2.73 | 2.72 | 3.51 |
| 30" | 6.23 | 4.24 | 4.41 |
| 2' | 2.86 | 2.07 | 1.85 |

[0383] 小鼠祖细胞的最大激活是用 2.5-10mg/kg 剂量的 AMD3100,并在注射 0.25-2 小时后观察到,如上表 2 所示。

[0384] 实施例 2

[0385] 和 MIP-1 α 和 G-CSF 一起活化小鼠祖细胞

[0386] 在有或没有给予 rhu G-CSF 时测定与小鼠 (mu) 巨噬细胞炎性蛋白 (MIP-1 α) 联合的 AMD3100 激活祖细胞的能力。已知 MIP-1 α 可激活小鼠和人类的祖细胞 (Broxmeyer, H. E. 等, 血细胞, 分子和疾病 (Blood Cell, Molecules, and Diseases) (1998)24(2) : 14-30)。

[0387] 将小鼠随机分组以接受对照稀释药 (盐水) 或 G-CSF, 剂量为每只小鼠 2.5 μ g, 每天两次, 连续两天, 通过 s. c. 注射。最后一次注射盐水或 G-CSF 11 小时后, 将小鼠分组以接受 i. v. 给予的总剂量为 5 μ g 的 MIP-1 α 、s. c. 给予的总剂量为 5mg/Kg 的 AMD3100 或相同剂量的 MIP-1 α 和 AMD3100 的联合。一小时后杀死小鼠并测量每毫升血液中祖细胞是数目。这些数据总结在图 1。

[0388] 当与小鼠 (mu) 巨噬细胞炎性蛋白 (MIP)-1 α 结合时, AMD3100 对激活祖细胞的作用更强, 它们都是在加入 rhu G-CSF 或对照稀释药 (盐水) 11 小时后并在评定血液 1 小时前给予的。

[0389] 实施例 3

[0390] 祖细胞水平的临床升高

[0391] 在此研究中使用了 5 名健康的人类志愿者, 其最初的白血细胞计数为 4,500-7,500 细胞 /mm³。在无菌条件下对每个患者皮下 (s. c.) 注射给予 80 μ g/kg 溶于 0.9% 盐水的 AMD3100 (即 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷), 来自 10mg/mL 的 AMD3100 的盐水储备溶液。在给予剂量前和给予剂量后 24 小时内的各个时间通过导管收集血样。

[0392] 对血样评价总白血细胞, CD34 阳性祖细胞 (通过 FACS 分析) 占总白血细胞的比例, 以及每毫升的绝对数目和粒细胞巨噬细胞 (CFU-GM)、红细胞爆裂型 (BFU-E) 和多能 (CFU-GEMM) 祖细胞的循环状况。

[0393] 如表 3 和 4 所示, 给予 AMD3100 使人类志愿者的白血细胞数 CD34 阳性祖细胞增加, 在给药后 6 小时达到最大值。

[0394] 表 3

[0395] AMD3100 导致各个志愿者的白血细胞活化 ($\times 10^3$ WBC' s).

[0396]

| ID | 筛 | 基线 | 处理 | | | | | | |
|----|------|------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|
| | | | 30 分钟 | 1 Hr | 2 Hr | 4 Hr | 6 Hr | 9 Hr | Day 2 |
| P1 | 7.4 | 6.41 | 8.02 | 14.8 | 21.4 | 23.2 | 26.2 | 22.3 | 7.07 |
| P2 | 6.04 | 5.45 | 6.53 | 8.93 | 13.5 | 18.00 | 19.2 | 19.6 | 8.03 |
| P3 | 4.38 | 5.8 | 7.14 | 9.28 | ND | 18.10 | 17.9 | 18.4 | 4.98 |
| P4 | 5.08 | 5.31 | 4.37 | 7.38 | 12.4 | 14.6 | 15.8 | 13.9 | 4.98 |
| P5 | 4.53 | 5.02 | 6.08 | 8.43 | ND | 16.90 | 19.3 | 19.00 | 4.57 |

[0397] 表 4

[0398] AMD3100 导致 CD34 阳性细胞活化,以占个体志愿者总 WBC 的比例表示

[0399]

| ID | 基线 | 处理 | | | | |
|----|-----|------|------|------|------|-------|
| | | 1 Hr | 3 Hr | 6 Hr | 9 Hr | Day 2 |
| P1 | .07 | .04 | .07 | .11 | .11 | .08 |
| P2 | .08 | .06 | .08 | .13 | .11 | .12 |
| P3 | .07 | .16 | .06 | ND | .11 | .07 |
| P4 | .05 | .07 | .09 | .09 | .1 | .1 |
| P5 | .12 | .12 | .13 | .2 | .2 | .16 |

[0400] 还分析了 AMD3100 活化的这些祖细胞。

[0401] 测量了被 s. c. 注射 AMD3100 的正常供体中每毫升血液中未分离的和低密度 (Fico-hypaque 分离的) 有核细胞的绝对数,以及每毫升血液中粒细胞巨噬细胞 (CFU-GM)、红细胞爆裂型 (BFU-E) 和多能 (CFU-GEMM) 祖细胞的绝对数和循环状态。在注射前和注射 AMD3100 后 1, 3, 6, 9 和 24 小时测定上述参数。所有祖细胞结果都是基于 3 个培养平板每次测定每个时刻的记分。

[0402] 用 1 单位 (U)/ml 重组人 (rhu) 红细胞生成素、100U/ml rhu 粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 100U/ml rhu 白细胞介素 -3 (IL-3) 和 50ng/ml rhu 钢因子 (steel factor) (SLF = 干细胞因子 (SCF)) 刺激细胞以得到祖细胞数和循环状态, 甲基纤维素培养基中 CFU-GM, BFU-E 和 CFU-GEMM 的数目。还在用 100U/ml rhu GM-CSF 和 50ng/ml rhu SLF 刺激的琼脂培养基中评价了 CFU-GM。为进行这两种测定, 在 5% CO₂ 和低 (5%) O₂ 强度的潮湿空气中培养 14 天后对集落评分。用上述高特异性氚示踪腺苷杀死技术 (high specific activity tritiated thymidine killtechnique) (Broxmeyer, H. E. 等, Exp. Hematol. (1989) 17 :455-459) 测量祖细胞的循环状态。

[0403] 结果首先给出了与注射前 (=时间 (T)0) 的数目相比, 所有 5 种供体第 1, 3, 6, 9 和 24 小时时有核细胞和祖细胞绝对数目的平均变化倍数, 见表 5-7。

[0404] 下表中,

[0405] STD- 标准差

[0406] STE- 标准误差

- [0407] PBL-US- 外周血 (未分离的)
- [0408] PBL-LD- 外周血 (低密度 (Ficoll 分离的))
- [0409] P- 用 2 截尾 (2tai led)t 试验得到的显著性
- [0410] 表 5
- [0411] 与时间 = 0 相比变化的倍数 (平均 5 名供体)
- [0412]

| | 有核细胞结构 | | | | | | | | | |
|------|--------|------|------|--------|-------|--------|------|------|--------|-------|
| | PBL-US | | | | | PBL-LD | | | | |
| | MEAN | STD | STE | %CHG | P | MEAN | STD | STE | %CHG | P |
| T=0 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | |
| T=1 | 1.69 | 0.00 | 0.00 | 68.6% | 0.017 | 1.86 | 0.00 | 0.00 | 86.2% | 0.000 |
| T=3 | 2.80 | 0.51 | 0.23 | 180.2% | 0.000 | 2.86 | 0.28 | 0.12 | 185.6% | 0.000 |
| T=6 | 3.26 | 0.61 | 0.27 | 225.8% | 0.000 | 3.66 | 0.43 | 0.19 | 266.3% | 0.001 |
| T=9 | 3.09 | 0.69 | 0.31 | 209.4% | 0.000 | 3.64 | 1.18 | 0.53 | 264.3% | 0.001 |
| T=24 | 1.07 | 0.65 | 0.29 | 7.0% | 0.553 | 1.05 | 1.19 | 0.53 | 4.6% | 0.815 |

- [0413] 表 6
- [0414]

| | 甲基纤维素培养基 | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----------|------|------|---------|-------|-------|------|------|--------|-------|----------|------|------|--------|-------|
| | CFU-GM | | | | | BFU-E | | | | | CFU-GEMM | | | | |
| | MEAN | STD | STE | %CHG | P | MEAN | STD | STE | %CHG | P | MEAN | STD | STE | %CHG | P |
| T=0 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | |
| T=1 | 4.77 | 0.00 | 0.00 | 376.7% | 0.001 | 1.99 | 0.00 | 0.00 | 98.9% | 0.002 | 2.32 | 0.00 | 0.00 | 131.8% | 0.000 |
| T=3 | 13.66 | 1.56 | 0.70 | 1266.5% | 0.001 | 3.21 | 0.50 | 0.22 | 221.3% | 0.004 | 4.33 | 0.44 | 0.20 | 332.5% | 0.000 |
| T=6 | 21.71 | 5.78 | 2.58 | 2070.6% | 0.000 | 6.01 | 1.25 | 0.56 | 500.5% | 0.006 | 10.07 | 0.59 | 0.27 | 907.2% | 0.002 |
| T=9 | 10.47 | 5.09 | 2.28 | 947.3% | 0.000 | 4.34 | 2.99 | 1.34 | 334.4% | 0.000 | 5.25 | 4.54 | 2.03 | 425.4% | 0.014 |
| T=24 | 1.56 | 3.01 | 1.34 | 55.5% | 0.005 | 1.26 | 1.02 | 0.46 | 26.3% | 0.194 | 1.53 | 3.04 | 1.36 | 53.2% | 0.199 |

- [0415] 表 7
- [0416]

| | 琼脂培养基 | | | | |
|------|-------|------|------|---------|-------|
| | MEAN | STD | STE | %CHG | P |
| T=0 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | |
| T=1 | 2.81 | 0.00 | 0.00 | 180.8% | 0.001 |
| T=3 | 8.54 | 0.75 | 0.34 | 754.1% | 0.000 |
| T=6 | 17.93 | 1.62 | 0.72 | 1692.8% | 0.000 |
| T=9 | 10.25 | 4.57 | 2.04 | 924.9% | 0.000 |
| T=24 | 2.08 | 2.06 | 1.03 | 108.3% | 0.073 |

- [0417] 以下显示各个单独供体与 T = 0 的水平相比变化的倍数,如表 8-10 所示。
- [0418] 表 8
- [0419] 与时间 = 0 相比各个个体患者 (P) 变化的倍数
- [0420]

| | 有核细胞结构 | | | | | | | | | |
|------|--------|------|------|------|------|--------|------|------|------|------|
| | PBL-US | | | | | PBL-LD | | | | |
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| T=0 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| T=1 | 2.54 | 1.38 | 1.38 | 1.36 | 1.76 | 2.07 | 1.99 | 1.48 | 1.66 | 2.10 |
| T=3 | 3.55 | 2.74 | 2.02 | 2.46 | 3.23 | 2.83 | 3.25 | 2.17 | 2.82 | 3.20 |
| T=6 | 3.97 | 2.94 | 2.74 | 2.60 | 4.04 | 4.07 | 3.90 | 2.27 | 2.78 | 5.30 |
| T=9 | 3.27 | 3.30 | 2.69 | 2.24 | 3.96 | 3.65 | 4.43 | 2.47 | 2.48 | 5.17 |
| T=24 | 1.21 | 1.43 | 0.96 | 0.77 | 0.99 | 1.01 | 1.71 | 0.79 | 0.60 | 1.12 |

- [0421] 表 9
- [0422] 祖细胞
- [0423]

| 甲基纤维素培养基 | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|----------|------|------|------|------|-------|
| CFU-GM | | | | | BFU-E | | | | | CFU-GEMM | | | | | |
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| T=0 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| T=1 | 5.09 | 5.33 | 3.70 | 6.87 | 2.84 | 2.58 | 1.48 | 2.30 | 1.46 | 2.13 | 2.07 | 2.26 | 2.22 | 1.96 | 3.07 |
| T=3 | 7.12 | 17.02 | 15.07 | 20.72 | 8.40 | 5.13 | 1.98 | 2.61 | 2.60 | 3.75 | 4.25 | 3.47 | 4.34 | 5.14 | 4.43 |
| T=6 | 14.66 | 23.66 | 20.99 | 28.54 | 20.39 | 9.14 | 3.87 | 4.54 | 3.34 | 9.35 | 7.47 | 9.35 | 6.52 | 9.10 | 17.92 |
| T=9 | 6.26 | 12.51 | 9.42 | 14.08 | 10.09 | 5.43 | 4.61 | 3.71 | 2.93 | 5.05 | 2.64 | 7.09 | 2.47 | 4.52 | 9.55 |
| T=24 | 1.10 | 1.91 | 1.43 | 1.51 | 1.83 | 1.06 | 1.88 | 1.14 | 0.79 | 1.44 | 1.12 | 2.62 | 0.89 | 0.98 | 2.25 |

[0424] 表 10

[0425]

| 琼脂培养基 CFU-GM | | | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| T=0 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| T=1 | 3.05 | 3.74 | 1.67 | 2.71 | 2.87 |
| T=3 | 8.88 | 9.49 | 7.47 | 10.46 | 6.40 |
| T=6 | 17.77 | 24.01 | 14.04 | 13.07 | 20.75 |
| T=9 | | 10.28 | 7.72 | 10.22 | 12.78 |
| T=24 | | 3.69 | 1.13 | 1.30 | 2.20 |

[0426] 每毫升血液中五名供体 (P1, P2, P3, P4 和 P5) 实际的有核细胞数和祖细胞数以及祖细胞的循环状态 (=处于细胞周期 DNA 合成 (S) 阶段的祖细胞比例) 显示在表 11 和 12 中。

[0427] 表 11

[0428]

| | CFU-GM | | BFU-E P1 | | CFU-GEM M | | CFU-GM | | BFU-E P2 | | CFU-GEM M | |
|------|------------|----------|-------------|----------|------------|----------|------------|----------|-------------|----------|------------|----------|
| | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 |
| T=0 | 247 | 6% | 261 | 0% | 127 | 6% | 273 | 0% | 410 | 2% | 120 | 0% |
| T=1 | 1259 | 1% | 674 | 0% | 264 | 0% | 1455 | 0% | 608 | 3% | 272 | 6% |
| T=3 | 1760 | 1% | 1340 | 13% | 540 | 7% | 4646 | 2% | 809 | 0% | 418 | 0% |
| T=6 | 3624 | 0% | 2388 | 0% | 949 | 0% | 6540 | 0% | 1502 | 0% | 1126 | 0% |
| T=9 | 1547 | 2% | 1418 | 11% | 335 | 0% | 3416 | 0% | 1886 | 0% | 854 | 4% |
| T=24 | 271 | 0% | 278 | 0% | 142 | 0% | 521 | 3% | 768 | 2% | 316 | 0% |

[0429]

| | CFU-GM | | BFU-E P3 | | CFU-GEM M | | CFU-GM | | BFU-E P4 | | CFU-GEM M | |
|------|------------|----------|-------------|----------|------------|----------|------------|----------|-------------|----------|------------|----------|
| | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 |
| T=0 | 281 | 0% | 351 | 0% | 140 | 0% | 138 | 0% | 460 | 0% | 101 | 0% |
| T=1 | 1040 | 0% | 808 | 0% | 312 | 0% | 947 | 0% | 672 | 0% | 199 | 0% |
| T=3 | 4233 | 1% | 915 | 0% | 610 | 0% | 2857 | 5% | 1195 | 9% | 519 | 0% |
| T=6 | 5895 | 0% | 1593 | 0% | 916 | 0% | 3936 | 0% | 1533 | 0% | 920 | 8% |
| T=9 | 2647 | 0% | 1302 | 0% | 347 | 0% | 1942 | 0% | 1348 | 0% | 457 | 0% |
| T=24 | 402 | 0% | 402 | 0% | 97 | 0% | 208 | 5% | 362 | 3% | 99 | 0% |

[0430]

| | CFU-GM | | BFU-E P5 | | CFU-GEM M | |
|------|------------|----------|-------------|----------|------------|----------|
| | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 |
| T=0 | 169 | 0% | 343 | 1% | 55 | 0% |
| T=1 | 481 | 0% | 730 | 0% | 169 | 0% |
| T=3 | 1423 | 5% | 1288 | 3% | 244 | 0% |
| T=6 | 3454 | 0% | 3208 | 1% | 987 | 0% |
| T=9 | 1710 | 0% | 1731 | 0% | 526 | 0% |
| T=24 | 310 | 0% | 495 | 0% | 124 | 0% |

[0431] 表 12

[0432]

| | 琼脂培养基 CFU-GM | | 琼脂培养基 CFU-GM | | 琼脂培养基 CFU-GM | | 琼脂培养基 CFU-GM | | 琼脂培养基 CFU-GM | |
|------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| | P1 | | P2 | | P3 | | P4 | | P5 | |
| | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 | 每毫升的绝对祖细胞数 | 祖细胞的循环状态 |
| T=0 | 233 | 6% | 100 | 0% | 140 | 0% | 124 | 0% | 104 | 0% |
| T=1 | 710 | 0% | 376 | 0% | 234 | 0% | 336 | 0% | 298 | 3 |
| T=3 | 2070 | 0% | 953 | 1 | 1049 | 0% | 1299 | 0% | 664 | 0% |
| T=6 | 4142 | 0% | 2409 | 3 | 1972 | 3 | 1623 | 0% | 2153 | 1 |
| T=9 | | | 1032 | 0% | 1085 | 0% | 1268 | 0% | 1326 | 0% |
| T=24 | | | 371 | 0% | 159 | 0% | 162 | 0% | 229 | 0% |

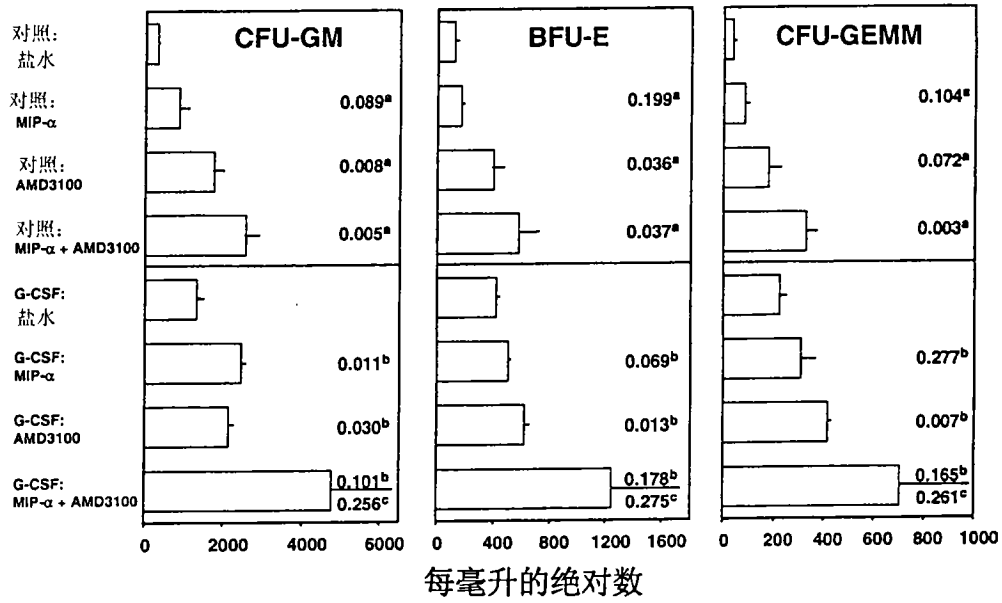
[0433] 上述 5 名供体的结果与将 AMD3100 注射进人类供体受试者后 6 小时看到祖细胞循环水平的最大增加倍数非常吻合。在注射 AMD3100 前和注射后 1,3,6,9 和 24 小时祖细胞处于慢循环或非循环状态。

[0434] 实施例 4

[0435] 活化骨髓干细胞以进行心肌修复

[0436] 将成年大鼠麻醉并进行开胸术。左冠状动脉的下降段被结扎且未被灌注。结扎动物 4-6 小时内注射有限稀释的 AMD-3100 或 AMD-3100 加 rhG-CSF。对照大鼠未用试剂处理。用超声波心动描计术和 MRI 以一周的间隔监测动物。手术后 2、6-12 周停止试验。在杀死动物的那天,分析左心室 - 末端舒张压、左心室 - 收缩压和左心室压力的升降速度的血液动力学功能。然后使心脏处于心舒期并通过腹部大动脉灌注以从心肌的血管中冲出残余的血液。然后用 10% 的福尔马林灌注心脏。通过固定的心脏制造一些切片,然后将这些切片植入石蜡并横切。将横切片染色并用光学显微镜分析以确定经过处理的动物和对照动物的梗死的大小。在手术后两周取出心脏的组织切片并用对不成熟的正在发展的肌细胞和血管蛋白质特异的抗体进行染色,并用共焦显微镜分析。免疫组织化学分析包括鉴定转录因子和肌细胞发展早期表达的表面标记。试验结果显示,在诱导心缺血后数小时内给予试剂 AMD-3100,同时给予 rhG-CSF 或不给,这种试剂可迅速活化骨髓干细胞,将使心脏改变和疤痕形成停止,并将使死亡的心肌再生。

骨髓祖细胞
(显著性)



a=对照/盐水的 P-值
 b=G-CSF/盐水的 P-值
 c=对照/MIP-1 α +AMD3100 的 P-值

图 1