

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-507567  
(P2010-507567A)

(43) 公表日 平成22年3月11日(2010.3.11)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/395</b> (2006.01)	A 61 K 31/395	4 C 084
<b>A61K 45/06</b> (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 086
<b>A61K 38/00</b> (2006.01)	A 61 K 37/02	
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
<b>A61P 35/00</b> (2006.01)	A 61 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-523960 (P2009-523960)	(71) 出願人	500579888 ジエンザイム・コーポレーション アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 142, ケンブリッジ, ケンダル ストリ ート 500
(86) (22) 出願日	平成19年8月7日 (2007.8.7)	(74) 代理人	100080816 弁理士 加藤 朝道
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月9日 (2009.4.9)	(74) 代理人	100098648 弁理士 内田 深人
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/075376	(72) 発明者	ブリッジャー、ゲーリー アメリカ合衆国 ワシントン 98225 ベリングハム エス. ガーデン ストリ ート 445
(87) 國際公開番号	W02008/019371		
(87) 國際公開日	平成20年2月14日 (2008.2.14)		
(31) 優先権主張番号	60/836,409		
(32) 優先日	平成18年8月7日 (2006.8.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】併用療法

## (57) 【要約】

【課題】 前駆体または幹細胞あるいはその両方のその動員を必要とする被験者の血流内への動員。

【解決手段】 少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの有効量を使用する。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

その動員を必要とする被験者の血流内に前駆体または幹細胞あるいはその両方を動員するための、少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの有効量の使用。

**【請求項 2】**

血流から動員された上記細胞の収穫をさらに含む、請求項1の使用。

**【請求項 3】**

生体外で収穫された上記細胞の培養をさらに含む、請求項2の使用。

**【請求項 4】**

収穫された上記細胞の被提供者である被験者への投与をさらに含む、請求項2の使用。

**【請求項 5】**

上記の被提供者である被験者が提供者である被験者と同一である、請求項4の方法。

**【請求項 6】**

CXCR4阻害剤がAMD3100である、請求項1の使用。

**【請求項 7】**

CXCR2作動薬がGRO またはその変形形態である、請求項1の使用。

**【請求項 8】**

造血悪性腫瘍または骨髄性悪性腫瘍を患う被験者における化学療法または放射線療法の効果を高めるための、少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの有効量の使用。

**【請求項 9】**

腫瘍がリンパ腫、骨髄腫または白血病である、請求項8の使用。

**【請求項 10】**

CXCR4阻害剤がAMD3100である請求項8の使用。

**【請求項 11】**

CXCR2作動薬がGRO タンパク質またはその変形形態である、請求項8の使用。

**【請求項 12】**

医薬品賦形剤または動物用賦形剤において少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの活性成分として含まれる組成物。

**【請求項 13】**

被験者の血流内に前駆細胞および/または幹細胞を動員するための、薬剤の製造における少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの有効量の使用。

**【請求項 14】**

CXCR4阻害剤がAMD3100である請求項13の使用。

**【請求項 15】**

CXCR2作動薬がGRO またはその変形形態である、請求項13または14の使用。

**【請求項 16】**

造血悪性腫瘍または骨髄性悪性腫瘍を患う被験者における化学療法または放射線療法の効果を高めるための、薬剤の製造における少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの有効量の使用。

**【請求項 17】**

CXCR4阻害剤がAMD3100である請求項16の使用。

**【請求項 18】**

CXCR2作動薬がGRO またはその変形形態である、請求項16または17の使用。

**【発明の詳細な説明】****【関連出願】****【0001】**

本出願は2006年8月7日に出願され、その全文が参照により本書に組み込まれた米国仮出

10

20

30

40

50

願第60/836,409号の利益を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は、治療薬および医薬品化学の分野に属する。より具体的には本発明は、併用療法を用いて前がん性の前駆細胞、または幹細胞あるいはその両方を含む前駆細胞／幹細胞を血流に急速に動員する方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

末梢血幹細胞移植 (PBSCT) は、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方が患者の血液から採取され、化学療法または放射線療法あるいはその両方を受けた患者（場合によっては提供者も含む）の免疫系を修復するために使用される新しい技術である。幹細胞を採取するには、末梢血中にこれらの細胞を動員するか、移動する必要がある。患者の免疫系の急速かつ持続的な回復により測定される当該移植成功を最も確かに予測させるものは、移植に利用できる幹細胞の数である。幹細胞の移植は、細胞が通常は同胞である健康な提供者から移植される同種移植か、細胞が患者から収集され化学療法後に再注入される自家移植のいずれかとして特徴付けることができる。

10

【0004】

骨髄前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を血流に動員する現在の方法には、G-CSF (Neupogen (登録商標))などの成長因子が使用されている。例えば、米国特許第5,582,823号を参照のこと。G-CSFは単独で、またはCytoxan (登録商標)などの化学療法薬を組み合わせて使用することができる。どちらの場合でも、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の動員には、およそ5~10日間のG-CSF治療が必要であり、骨の痛みまたは発熱性好中球減少症などの著しい副作用が伴う。

20

【0005】

アフェレーシスと呼ばれる幹細胞の収集には、最長4~5時間かかることがある。静脈管を用いて、患者の血液はアフェレーシス装置を介して継続的に循環され、患者に戻される。アフェレーシス装置は、異なる種類の血液と免疫細胞を分離する。幹細胞移植に向けて十分な量の幹細胞が収集されるまで、患者は複数のアフェレーシスセッションを行う必要がある場合もある。G-CSFが動員に使用される場合は、G-CSFの投与はアフェレーシスの実施日の間継続される。目標の幹細胞数が収集されると、移植に使用するまで保管される。

30

【0006】

幾つかの実施態様では、提供者／患者はがん治療のため化学療法を受ける。この治療はがんを破壊するだけでなく、免疫系にも深刻な損傷を与える。化学療法の後かつ患者の状態が安定した段階で、静脈内注入を介して保管しておいた幹細胞が患者に移植される。免疫系が回復する間、患者には感染症を予防すべく抗生物質および輸血が行われる。血液中に入ると、幹細胞は骨髄に移動する。11~30日間にわたり、これらの幹細胞の数は増加し、好中球などの血小板および免疫細胞を含む異なる種類の細胞が発達する。

【0007】

幹細胞提供者の役割を果たす大多数の患者は十分な量の細胞を提供するものの、移植に進む上での最低数の幹細胞を収集することができない患者も相当な数に上る。患者の60~75%が移植において最適な数の細胞を受け取っていないことが判明している (Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) 登録データ1998年~2002年)。その結果、これらの患者は十分な数の幹細胞を得るためにさらに幹細胞の収集セッションを経験しなければならない。これらの患者の多数では、抗生物質による治療、輸血および入院延長が必要となる深刻な感染症のリスクがより増大する。最悪の場合、一部の患者は免疫系が回復せず感染症により死亡する。

40

【0008】

白血球細胞および前駆細胞の循環を増大させる因子または薬剤は、移植が必要な患者に追加的な細胞を提供することができる。ヒトおよび動物の被験者中の白血球細胞の循環を増大させると報告されているかかる因子または薬剤には、AMD3100、顆粒球マクロファー

50

ジコロニー刺激因子 (GM-CSF) 、インターロイキン-1 (IL-1) 、インターロイキン-3 (IL-3) 、インターロイキン-8 (IL-8) 、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3融合タンパク質) 、マクロファージ炎症タンパク、幹細胞因子 (SCF) 、トロンボポエチン、flt3、ミエロポエチン、抗VLA-4抗体、抗VCAM-1および成長に関連した発がん遺伝子 (GRO) が挙げられる。これらは、単独の薬剤または組み合わせて使用できる (Dale, D. 他、Am. J. of Hematol. (1998) 57:7-15。Rosenfeld, C. 他、Bone Marrow Transplantation (1997) 17:179-183。Pruijt, J. 他、Cur. Op. in Hematol. (1999) 6:152-158。Broxmeyer, H. 他、Exp. Hematol. (1995) 23:335-340。Broxmeyer他、Blood Cells, Molecules and Diseases (1998) 24:14-30。Glaspy, J. 他、Cancer Chemother. Pharmacol. (1996) 38 (suppl) :S53-S57。Vadhan-Raj, S. 他、Ann. Intern. Med. (1997) 126:673-681。King, A. 他、Blood (2001) 97:1534-1542。Glaspy, J. 他、Blood (1997) 90:2939-2951。およびPapayannopoulou, T. 他、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:9647-9651)。

10

## 【0009】

ケモカイン受容体CXCR4およびその天然リガンド間質細胞由来の因子-1 (SDF-1) は、血液細胞の発達および成熟の過程において重要らしく、ここで成熟した血液細胞は骨髄を含む特定の造血組織に存在する造血前駆細胞 (前駆体) および幹細胞に由来する (検討には以下を参照。Maekawa, T. 他、Internal Med. (2000) 39:90-100。Nagashima, T. 他、Int. J. Hematol. (2000) 72:408-411)。このことは、CXCR4またはSDF-1ノックアウトマウスで造血の欠損が示された報告書により例示されている (Ma, Q. 他、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95:9448-9453。Tachibana, K. 他、Nature (1998) 393:591-594。Zou, Y-R. 他、Nature (1998) 393:595-599)。また、CD34+前駆細胞はCXCR4を発現し、化学誘引および移植のために骨髄間質細胞により生成されたSDF-1を必要とすること (Peled, A. 他、Science (1999) 283:845-848)、また生体外でSDF-1は、両方のCD34+細胞 (Aiuti, A. 他、J. Exp. Med. (1997) 185:111-120。Viardot, A. 他、Ann. Hematol. (1998) 77:194-197) および前駆体 / 幹細胞について (Jo, D-Y. 他、J. Clin. Invest. (2000) 105:101-111)、走化性であることが知られている。また、SDF-1は重要な化学誘引物質で、CXCR4受容体を介して、T-リンパ球および単球 (Bleul, C. 他、J. Exp. Med. (1996) 184:1101-1109)、プロBおよびプレBリンパ球 (Fedyk, E. R. 他、J. Leukoc. Biol. (1999) 66:667-673。Ma, Q. 他、Immunity (1999) 10:463-471) および巨核球 (Hodohara, K. 他、Blood (2000) 95:769-775。Riviere, C. 他、Blood (1999) 95:1511-1523。Majka, M. 他、Blood (2000) 96:4142-4151。Gear, A. 他、Blood (2001) 97:937-945。Abi-Younes, S. 他、Circ. Res. (2000) 86:131-138) を含めたその他の幾つかのより目的性の高い前駆体および成熟した血球に信号が伝達される。

20

## 【0010】

別のケモカイン受容体であるCXCR2受容体は、造血細胞の動員を媒介する役割を果たす (Pelus, L.M. 他、Crit. Rev. Oncol. Hematol. (2002) 43:257-75)。King他 (King, A. 他、Blood (2001) 97:1534-1542) では、ヒトケモカインGRO (SB-251353またはガルノセスチムとして知られる) の組み換えN末端4-アミノ酸切断型は、好中球および血小板が研究中に動員されたG-CSFと組み合わせたSB-251353の投与後に前駆細胞を動員することができると報告された。SB-251353、GRO、GRO、およびGROなどのケモカインはさらに、WO 94/29341、WO 97/15594、WO 97/15595、WO 99/26645、WO 02/02132、米国特許第6,080,398号、米国特許第6,399,053号、および米国特許第6,447,766号で考察されており、すべてを参照により本書に組み込む。

30

## 【0011】

特定のCXCR2受容体作動薬には、さまざまな異なる分子を含む。一例は、分子量がおよそ7500 Daの塩基性ヘパリン結合タンパク質であるSB-251353である (King, A. 他、J. Immunol. (2000) 164:3774-3782。Hepburn, T. 他、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2001) 298:886-893)。GROに加えて、CXCR2受容体を介して作用するその他のケモカインには、GRO、GRO、GCP-2 (顆粒球走化性タンパク質2)、IL-8、NAP-2 (好中球活性化ペプチド2)、ENA-78 (上皮細胞由来の好中球活性化タンパク

40

50

質78)、およびMGSA(黒色腫成長刺激活性)が含まれる。

【0012】

CD34+個体群は、化学療法の後での回復時間の改善の主な原因であると考えられる成分であり、また長期的な移植および造血の回復の最も可能性の高い原因とされる細胞である(Croop, J. M. 他、*Bone Marrow Transplantation* (2000) 26:1271-1279)。CD34+細胞が再移植するメカニズムは、CXCR4を発現した細胞に対するSDF-1の走化性効果によるものと考えられる(Voermans, C. *Blood* (2001) 97:799-804。Ponomaryov, T. 他、*J. Clin. Invest.* (2000) 106:1331-1339)。さらに研究では、成熟した造血幹細胞はマウスにおける損傷した心臓組織の回復の能力があることも示された(Jackson, K. 他、*J. Clin. Invest.* (2001) 107:1395-1402。Kocher, A. 他、*Nature Med.* (2001) 7:430-436)。初回寛解中に移植を受けたか、または低リスクの骨髄異形成症候群(MDS)を持つ被験者の6%が長期無病生存率を達成した。ただし、再発性白血病を持つ被験者では結果はそれよりも悪く、これらの被験者の10~20%のみが長期無病生存率を達成した。それ故、悪性腫瘍の再発は依然として、治療の失敗の主な原因である。白血細胞は骨髄微環境内に存在するその正常な細胞に由来するため、白血病を完全には除去できない可能性が高い。

【0013】

骨髄の微環境内において、SDF-1は未成熟および成熟した造血細胞に対する強力な化学誘引物質として作用し、それ故白血前駆細胞上でのCXCR4の発現は、当該細胞の骨髄微環境へのホーミングに貢献する場合がある。CXCR4レベルの上昇が、B型慢性リンパ球性白血病(B-CLL)患者の白血細胞から検出される。Mohle, R. 他、*Leukemia* (1999) 13:1954-1959。ただしレベル向上は、T-ALL患者の白血細胞やAML患者の白血細胞からは検出されない。Mohle他、前掲。Voermans, C. 他、*Leukemia* (2002) 16:650-657。Bradstock, K.F. 他、*Leukemia* (2000) 14:882-888。Dialynas, D.P. 他、*Stem Cells* (2001) 19:443-452。Shen, W. 他、*Exp. Hematol.* (2001) 29:1439-1447。さらに、慢性リンパ球性白血病( CLL)中の血液由来ナース様付着細胞によるSDF-1のオートクリン分泌は、自発的アポトーシスからの白血B細胞を保護するとみられる(Burger, J.A. 他、*Blood* (2000) 96:2655-2663)。CXCR4の発現レベルは、Rombouts, E.J. 他、*Blood* (2004) 104:550-557ならびにFukuda, S. 他、*Blood* (2005) 105:3117-3126で報告される通り、さまざまな種類のAML間でも多様である。CXCR4はまた、その他の要因も関与している場合もあるが、pre-B-ALL(前B細胞急性リンパ性白血病)細胞およびAML細胞の骨髄へのホーミングおよび移植を媒介することが報告されている(Shen他、前掲。Tavor, S. 他、*Cancer Res.* (2004) 64:2817-2824)。これらの研究からは、SDF1/CXCR4の相互作用が白血細胞の微環境制御に関与し、ここでこうした相互作用が追加的な化学療法剤への残留した化学療法後のAML暴露の抵抗において役割を果たす場合があることが示唆されている。造血幹細胞や前駆細胞を動員するG-CSFとGRO<sub>α</sub>/CXCL2およびGRO<sub>β</sub>/CXCL2<sub>4</sub>との組み合わせは、Pelus, L. M. 他、*Blood* (2004) 103:110-119に記載されている。

【0014】

骨髓性白血病およびリンパ性白血病などの造血関連のがんに対する一般的なアプローチは、自己または同種のいずれかを起源とする造血前駆細胞の移植と組み合わせて悪性細胞を破壊するための化学療法セッションである。この治療計画でしばしば経験する効果の欠如は、悪性造血細胞またはその前駆体を完全には除去できない化学療法の失敗によるものだと考えられる。

【0015】

こうして、細胞の位置決めおよび分化の管理におけるCXCR4受容体の役割は、正常細胞、前悪性細胞および悪性細胞に対してかなり重要性が高いとされてきた。1,1[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンである化合物AMD3100は、それ自体が前駆細胞を動員する既知のCXCR4拮抗薬である(例えば以下を参照。De Clercq, E. 他、*Nat. Rev. Drug Discov.* (2003) 2:581-587を引用のHubel, K. 他、*Supportive Cancer Therapy* (2004) 1:165-172)。さらに、PCT公報WO 00/45814では、AMD3100を含むさまざまな環状ポリアミン化合物は白血球細胞数を向上させることが開示され

10

20

30

40

50

ている。WO 03/011277はさらに、AMD3100を含むかかる化合物は、その収穫を可能にし損傷した心臓組織を再建するために前駆細胞／幹細胞を動員することを示している。GM-CSF、IL-1、IL-3、IL-8、PIXY-321マクロファージ炎症タンパク、皮膚細胞因子、トロンボポエチン、成長関連の発がん遺伝子または化学療法を含むさまざまなその他の因子、または抗生物質、ビタミン、ハーブ抽出物、抗炎症薬、ブドウ糖、下熱剤、鎮痛薬などの追加的な一般活性成分とAMD3100の組み合わせもまた言及されている。AMD3100は、マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて保護効果があることが示されている (Matthys, P. 他、J. Immunol. (2001) 167:4686-4692)。WO 06/020891は、幹細胞動員のためのCXCR4拮抗薬とGRO タンパク質の組み合わせの使用について記載している。

#### 【0016】

生体外の状況において、AMD 3100はpre-B-ALL細胞の骨髓間質層へのSDF-1誘発走化性を阻害し、ビンクリスチンおよびデキサメタゾンの細胞毒性および抗増殖効果を向上させたことが最近になって示された (Juarez, J. 他、Leukemia (2003) 17:1294-1300)。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0017】

骨髓からのより効率的かつ信頼できる細胞の動員に対する必要性が引き続き存在する。より高い効率性により、困難かつ高額な手技であるアフェレーシスの必要性を取り除いたり大幅に削減することができる。さらに、効果的な動員はまた、造血に基づく悪性腫瘍に向けた化学療法の状況においても関連性がある。特に、白血細胞または前白血細胞が引き続き循環中に存在し治療の影響を受けやすい状態ではなく、骨髓内に保持されるか骨髓に引き込まれる場合には、白血病の化学療法または放射線療法の効果はより低い可能性がある。それ故、これらの悪性細胞またはその前駆体を動員する方法は、再発の可能性を低下させると同時に標準用量の化学療法の効果を高める場合がある。本書で提供する方法は、これらの問題への対処を目指すものである。

#### 【0018】

多発性骨髓腫 (MM) は、骨髓での形質細胞の蓄積と、それに付随する強い痛みを伴う破骨細胞性の骨の破壊を特徴とするB細胞悪性腫瘍である。SDF-1はまた、MM被験者の骨髓中の破骨細胞前駆体の部位への動員および活性にかかわる。MM形質細胞は相当なレベルのSDF-1を生み、MM患者は同一年齢層の被験者と比較して形質SDF-1のレベル向上を示すことが報告されている。CXCR4拮抗薬T-140は、生体外での破骨細胞形成の阻害し、それ故SDF-1/CXCR4の断裂がMM誘発性骨溶解の潜在的治療として提案されている (Zannettino, A. C. 他、Cancer Res. (2005) 65:1700-1709)。

#### 【0019】

上記の文書の引用は、上述のいずれかが妥当な従来の技術であることを認めることを意図したものではない。これらの文書の日付に関するすべての声明、またはその内容に関する表現は、出願人入手可能な情報に基づくものであり、またこれらの文書の日付または内容の正確さについて認めてはいない。さらに、本出願全体で言及したすべての文書は、参照によりその全文を本書に組み込む。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0020】

本発明は、多数の幹細胞または前駆細胞あるいはその両方を相乗的に動員するためにCXCR4阻害剤、CXCR2作動薬、およびG-CSFの組み合わせを使用する方法を提供する。それ故、一面において、本発明は、収穫 (採取 : harvest) に利用できる前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の数を増大させるために動物被験体、特に家畜被験体およびヒト被験者を治療する方法を提供する。前駆細胞または幹細胞あるいはその両方が次に収穫され、細胞移植に使用される。本発明の方法は、一つ以上のCXCR2作動薬およびG-CSFを組み合わせて、下記に記載する特定のポリアミンなどのCXCR4受容体の阻害剤を利用する。幹細胞移植という状況、組織修復、および生体内での造血の直接刺激が望ましい状況において有用である。

10

20

30

40

50

## 【0021】

それ故、一面において、本発明は、被験者において循環する前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の数を増大させる方法を提供し、この方法には、下記に示す式(1)などのCXCR4受容体、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFを阻害する少なくとも一つの化合物から構成される組み合わせの有効量の上記被験者への投与が含まれる。特定の実施態様において、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を動員するために投与される組み合わせは、AMD3100、GRO およびG-CSFである。驚くべきことに、CXCR4拮抗薬、CXCR2作動薬、およびG-CSFの組み合わせは前駆細胞および幹細胞の急速な動員が誘発されるように相乗的に作用する。

## 【0022】

10

これは特に、さまざまな用途での収穫のために前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を提供する状況において有利である。移植を必要とする被験者または必要としない被験者のどちらの治療にも本発明の組み合わせを使用することができ、移植を必要とする被験者の場合には同種移植または自家移植またはタンデム移植において使用できる。一つの実施態様において、収穫された細胞は同種移植または自家移植に使用される。動員された幹細胞はまた、組み合わせの投与先である被験者において修復の必要がある組織に循環させることもできる。それ故、この組み合わせを投与することで被験者における心筋組織の修復を強化することができる。本実施態様では、前駆細胞／幹細胞は骨髄から動員され、心筋修復のため生体内で循環される。

## 【0023】

20

更に、本発明は、標準の化学療法薬剤または放射薬剤あるいはその両方の薬効を高めるべく提供される組み合わせを用いて、前がん細胞またはがん細胞を骨髄から末梢血系に動員する方法を提供する。一面において、本発明は、少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-SCFの組み合わせを使用して、悪性細胞を骨髄から循環に動員することで造血器悪性腫瘍を患う、またはそのリスクがある被験者を治療する方法を提供する。組み合わせは、化学療法または放射線治療あるいはその両方の前後または治療中に投与することができる。特定の実施態様において、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を動員するために投与される組み合わせは、AMD3100、GRO およびG-CSFである。

## 【0024】

30

さらなる面において、本発明は、動物被験体の循環における前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の増加、化学療法または放射線療法あるいはその両方に対する感受性の向上、および例えば多発性骨髄腫などの造血がんの治療に使用するための、式(1)の化合物など少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFを含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を動員するために投与される組み合わせはAMD3100、GRO およびG-CSFである。

## 【0025】

40

本発明は、幹細胞または前駆細胞あるいはその両方を急速に動員するための薬剤の製造における、少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの組み合わせの使用を提供する。別の面において、本発明は、標準の化学療法薬剤または放射線薬剤あるいはその両方の薬効を高めるために前がん細胞またはがん細胞を骨髄から末梢血管系に動員する有効量での、少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの組み合わせの使用を提供する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0026】

一面において、本発明は、被験者の血流内に前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を動員する方法を提供し、この方法には少なくとも一つのCXCR4拮抗薬、一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの有効量でのかかる動員が必要な被験者への投与が含まれる。組み合わせは、いかなる単独成分または過去に開示された組み合わせよりも効果的にこの刺激が達成されるように超相乗的に作用する。具体的には、单一の薬剤が単独で、またはその他の組

50

み合わせで投与される場合よりも高い数かつ長期間で、前駆細胞／幹細胞はより迅速に動員される。別の面において、動員は非常に効果的なため移植での使用に十分な数の前駆細胞または幹細胞あるいはその両方を収穫するためのアフェレーシス過程は不要である。例えば、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方はアフェレーシスがなくとも合計骨髄CFU-GMの少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%以上である。幹細胞または前駆細胞あるいはその両方の動員は、下記でさらに記載する通り多数の状況において有用である。

#### 【0027】

同じ組み合わせはまた、化学療法または放射線治療に効果的にそれらを暴露させるために骨髄から循環に前悪性細胞または悪性細胞を動員するためにも使用される。

10

#### 【0028】

本書で使用するとき、「前駆細胞」という用語は、一定の刺激に反応して、分化した造血性細胞または骨髄細胞を形成しうる細胞を意味する。前駆細胞の存在は、標本内で各種のコロニー形成単位を形成する能力によって判断でき、これには例えば、CFU-GM（コロニー形成単位、顆粒球-マクロファージ）、CFU-GEMM（コロニー形成単位、多分化能性）、BFU-E（バースト形成単位、赤血球系）、HPP-CFC（高増殖性コロニー形成細胞）、または既知のプロトコルを用いて培養で獲得できるその他の種類の分化したコロニーなどがある。

#### 【0029】

本書で使用するとき、「幹」細胞とは、分化度の低い前駆細胞の形態である。こうした細胞は一般に、CD34に陽性であることがよくある。ただし一部の幹細胞には、このマーカーは含まれていない。CD34+細胞は、蛍光励起細胞選別（FACS）により検定が可能であるため、その存在はこの技術を用いて標本中で判断が可能である。CD34+細胞は一般に、血液中に低いレベルでのみ存在するが、骨髄には多数が存在する。内皮細胞およびマスト細胞などのその他の種類の細胞もまたこのマーカーを示すが、CD34は幹細胞の存在の指標とみなされている。

20

#### 【0030】

本書で使用するとき、「前悪性細胞」という用語は、悪性造血細胞または骨髄細胞を形成しうる細胞を意味する。悪性造血細胞または骨髄細胞は、骨髄腫、白血病、およびリンパ腫の状態を特徴付ける細胞である。これらの疾患の特定の形態には、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、多発性骨髄腫（MM）、慢性骨髄性白血病（CML）、毛様細胞白血病（HCL）、急性骨髄球白血病（APL）、およびさまざまなリンパ腫が含まれる。

30

#### 【0031】

諸方法において使用できる化学療法化合物で本発明の方法によりその効果が強化されるものには、カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン、シクロホスファミド、ブスルファン、チオテバ、ブレオマイシン、白金（シスプラチニン）、シタラビン、シクロホスファミド、buside、サイトキサン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ara-C剤、シクロスボリン、Rituxan（登録商標）、サリドマイド、クロファラビン、Velcade（登録商標）、Antegren（登録商標）、Ontak（登録商標）、Revlimid（登録商標）（サリドマイド類似薬）、Prochymal（登録商標）、Genasense（登録商標）（オブリメルセンナトリウム）、Gleevec（登録商標）、Glivec（登録商標）（イマチニブ）、タミバロテン、ネララビン、硝酸ガリウム、PT-100、Bexxar（登録商標）、Zevalin（登録商標）、ピクサントロン、Onco-TCS、およびトポイソメラーゼ阻害剤である薬剤、およびその他多数が含まれる。

40

#### 【0032】

多様な化学療法方法を本技術で利用することができる。本書の本発明はこれらの標準方法やその変形を利用しているが、それらに加え、かかる方法の効果を高めるために上述した組み合わせの投与も提供している。組み合わせは、かかる方法を被験者が受ける前および同時あるいはそのいずれかに投与することが望ましい。

50

## 【0033】

組み合わせは被験者に直接投与される。組み合わせのそれぞれの必須要素は、クラスの一要素として、またはクラスの諸要素の混合物またはその他の組み合わせとしても提供できる。組み合わせの各成分（実際には一クラスに相当する下位組み合わせの各要素）は、組み合わせのその他の成分とは独立して同時に同一経路により、または同時だが別の経路により、または異なる時期に同一または別の経路で投与することができる。それ故、例えば二つの異なるCXCR4阻害剤が使用される場合には、両者を同時に投与することができるが、必要なわけではなく、また両者を静脈投与することもできるが、必要なわけではない。同様に、二つ以上のCXCR2作動薬が使用される場合には、これらも記述した通りさまざまなタイプの投与に従うことができる。同じことがCXCR4阻害剤クラスの要素、CXCR2作動薬クラスの要素、およびG-CSFの投与にも当てはまる。CXCR4阻害剤、CXCR2作動薬およびG-CSFの組み合わせはまた、かかる可変の手順に従い、独立してまたは同じ組成で投与することができる。一つの実施態様において、G-CSFが最初に単回投与または反復投与で、その後に一つ以上のCXCR4阻害剤およびCXCR2作動薬が投与される。

10

## 【0034】

本発明の方法、製剤および用量に有用な化合物

CXCR2作動薬には、CXCR2受容体を活性化する分子が含まれる。かかる分子には、ケモカイン、サイトカイン、作動薬抗体またはその生物活性部分または小さな有機分子が含まれる。CXCR2受容体を介して作用するケモカインには、GRO<sub>α</sub>、GRO<sub>β</sub>、GRO<sub>γ</sub>、GCP-2（顆粒球走化性タンパク質2）、IL-8、NAP-2（好中球活性化ペプチド2）、ENA-78（上皮細胞由来の好中球活性化タンパク質78）、およびMGSAが含まれるがこれらに限定されない。

20

## 【0035】

一つの実施態様において、CXCR2作動薬はGRO<sub>α</sub> およびその変形形態である。King, A.他、Blood (2001) 97:1534-1542は、ヒトケモカインGRO<sub>α</sub>（SB-251353またはガルノセスチムとして知られる）の組み換えN末端4-アミノ酸切断型は、好中球および血小板が研究中に動員されたG-CSFと組み合わせたSB-251353の投与後に前駆細胞を動員することができることを実証した。SB-251353、GRO<sub>α</sub>、GRO<sub>β</sub>、およびGRO<sub>γ</sub>などのケモカインはさらに、WO 94/29341、WO 97/15594、WO 97/15595、WO 99/26645、WO 02/02132、米国特許第6,080,398号、米国特許第6,399,053号、および米国特許第6,447,766号で考察されており、すべてを参照により本書に組み込む。

30

## 【0036】

「GRO タンパク質」または「GRO ケモカイン」クラスには、GRO<sub>α</sub> 自体のほかGRO<sub>α</sub> の変形形態も含まれる。また、これらの変形形態を切断または多量体形成したり、アミノ酸の置換、削除または挿入を含んだり、上記の組み合わせを含んでもよい。「GRO<sub>α</sub> の変形形態」には、米国特許第6,447,766号、第6,399,053号、第6,080,398号、PCT公報99/26645、PCT公報WO 97/15595、PCT公報WO 02/02132、PCT公報WO 97/15594、およびPCT公報WO 94/29341などに記載されるその切断型を含む。「GRO<sub>α</sub> の変形形態」にはまた、その多量体も含まれる。それ故、「変形形態」には、成熟タンパク質のアミノ末端での切断が2~約8個のアミノ酸、成熟タンパク質のカルボキシ末端での切断が約2~10個のアミノ酸である形態、変性タンパク質または切断タンパク質あるいはその両方の多量体（例えば二量体、三量体、四量体およびその他の集合体）が含まれる。GRO<sub>α</sub> の切断型には、アミノ酸5-73およびアミノ酸69を脱アミド化した上記アミノ酸の形態から成るSB-251353を含んでもよい。

40

## 【0037】

別の特定のCXCR2受容体作動薬は、分子量がおよそ7500 Daの塩基のヘパリン結合タンパク質であるSB-251353である（King, A. 他、J. Immunol. (2000) 164: 3774-3782。Hepburn, T. 他、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2001) 298: 886-893）。

## 【0038】

CXCR4阻害剤には、AMD3100およびAMD3465を含む。CXCR4阻害剤の一つの群は、次式の化

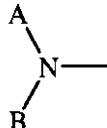
50

合物により具現化される。

Z - linker - Z' (1)

ここでZは、随意に置換される9~32員環の環状ポリアミンで、そのうち2~8個は窒素原子で、その窒素原子は相互に少なくとも2個の炭素原子で分離され、またここでこの複素環は、窒素以外に任意に追加のヘテロ原子を有したり、追加的な環系と縮合していることもある。

または、Zは次式である。



10

ここでAは、少なくとも1つのNを有する単環式または二環式の縮合環系からなり、またBは、Hであるか1~20個の原子の有機部分である。

Z'は、上記Zで定義した形態で実施することも、また別の方法として次式とすることもできる。

- N (R) - (CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - X

ここで各Rは、独立的にHまたは直線、分岐または環状のアルキル（炭素数1~6）、nは1または2で、

Xは、ヘテロ芳香環を含めた芳香環であるか、またはメルカプタンである。

またはここでZ'は、窒素含有の複素環であるか、またはRが上記の通り定義されるNR<sub>2</sub>でもありえる。また、

「リンカー」は、結合、アルキレン（炭素数1~6）を表すか、またはアリール、縮合アリール、アルキレン鎖に含まれる酸素原子で構成されることや、ケト基または窒素もしくは硫黄原子を含むことがある。

#### 【0039】

WO 03/011277に記載される通り、式(1)の化合物は、アフェレーシスにより、他の動員用因子との組み合わせで、また組み合わせなしに、CD34+細胞の動員および収穫に使用される。収穫された細胞は、幹細胞移植を必要とする治療に使用される。

#### 【0040】

式(1)の一部の化合物において、ZおよびZ'は、参照により本書に組み込む米国特許第5,021,409号、第6,001,826号および第5,583,131号に記載の通り、3~5個の窒素原子を含む炭素数9~24の環状ポリアミン部分である。特に好ましいものとしては、1,5,9,13-テトラアザシクロヘキサデカン、1,5,8,11,14-ペンタアザシクロヘキサデカン、1,4,8,11-テトラアザシルオテトラデカン、1,5,9-トリアザシクロドデカン、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン、および追加の芳香族またはヘテロ芳香環に縮合されているか、また環に組み込まれた窒素以外のヘテロ原子が含まれるか、あるいはその両方に該当する環状ポリアミンなどを含めこれに類するものがある。これらおよび環状ポリアミンに縮合された追加の環系または1つ以上の追加のヘテロ原子実施態様は、上記で参照により組み込んだ米国特許第5,698,546号に説明されている。好ましいものにはまた、3,7,11,17-テトラアザビシクロ(13.3.1)ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン、4,7,10,17-テトラアザビシクロ(13.3.1)ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン、1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカン、1,4,7-トリアザシクロテトラデカン、および4,7,10-トリアザビシクロ(13.3.1)ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエンがある。

#### 【0041】

Z'が、Zで定義された環状ポリアミンではないとき、その好ましい実施態様は、米国特許第5,817,807号、第6,756,391号、第6,506,770号、および第6,667,320号に記載されており、これもまた参考し本書に組み込む。

#### 【0042】

以下の形態で、

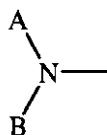
Zが次式で、

20

30

40

50



この式で、Aが少なくとも一つのNを含有する单環式または二環式の縮合環系を含み、BがHまたは1~20個の原子の有機部分であるものが、米国特許第6,734,191号、第6,750,348号、第6,864,265号、および第6,835,731号で開示されており、そのすべてを参照により本書に組み込む。

【0043】

好ましいリンカー部分の形態には、リンカーが結合であるもの、またリンカーがアルキレンであるか、アルキレンもしくは好ましくはメチレン部分により挟まれた芳香族の部分が含まれるものがある。好ましい連鎖基には、メチレンで囲まれた形態の1,3-フェニレン、2,6-ピリジン、3,5-ピリジン、2,5-チオフェン、4,4'-(2,2'-ビピリミジン)のほか、2,9-(1,10-フェナントロリン)およびこれに類するものが含まれる。特に好ましいリンカーは、1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)である。

【0044】

CXCR4拮抗薬であるさらなる化合物は、米国特許公報番号U.S. 2004/0209921、U.S. 2005/0059702およびU.S. 2005/0277670に開示されており、そのすべてを参照により本書に組み込む。

【0045】

式(1)の化合物の実施態様としては、2,2'-ビシクラム、6,6'-ビシクラムのほか、米国特許第5,021,409号、および第6,001,826号に記載された実施態様、および特に米国特許第5,583,131号に記載されている1,1'-(1,4-フェニレン-ビス(メチレン))-ビス-1,4,8,1-テトラアザシクロテトラデカン、および本書で示したAMD3100が含まれる。また、好ましいものとしては、米国特許公報第2003/0220341号に記載されているN'-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル1)-ブタン-1,4-ジアミンがある。式(1)の特定の実施態様の一覧を、本書の「実施例」節の後に付属リストAとして記載している。

【0046】

本発明の方法において有用な式(1)の化合物を合成する方法は、上記の米国特許および出願のほか、参照により本書に組み込んだ米国特許第6,489,472号および米国特許公報第2005/0209277号に記載されている。追加的なCXCR4阻害剤は付属リストBに記載されている。

【0047】

本発明の方法の実施に使用できる別のCXCR4阻害剤には、CTCF-0214、CTCF-9908、CP-1221(直鎖ペプチド、環状ペプチド、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、およびペプチド模倣化合物)、T140および類似薬、4F-ベンゾイル-TN24003、KRH-1120、KRH-1636、KRH-2731、ポリフェムシン類似薬、ALX40-4C、または各々を参照により本書に組み込んだWO 01/85196、WO 99/50461、WO 01/94420、WO 03/090512に記載されるものを含むがこれらに限定されない。

【0048】

G-CSFの任意の適切な供給源を利用することができます。G-CSFは、既知の技法を用いて組み換えまたは精製することができ、Neupogen(登録商標) フィルグラスチム(Amgen)、Neutrogen(登録商標)/Granocyte(登録商標) レノグラスチム(中外製薬)、およびNeulasta(登録商標) ペグフィルグラスチム(Amgen)を含むがこれらに限定されない。前駆細胞または幹細胞を動員する能力を保持することを条件として、生物活性部分、変形、誘導体または融合タンパク質を利用することもできる。

【0049】

本発明のCXCR4阻害剤、CXCR2作動薬およびG-CSFは、プロドラッグの形態で、すなわち被験者に投与された後で本発明の化合物を放出する保護された形態で調製してもよい。保

10

20

30

40

50

護基は一般に、血液循環中などの体液中で加水分解されて活性の化合物が放出されるか、または生体内で酸化または還元されて活性の化合物を放出する。プロドラッグに関する考察は、Smith and Williams Introduction to the Principles of Drug Design (スミスおよびウィリアムスのドラッグデザイン原則入門書) (Smith, H.J.、Wright、第2版、ロンドン (1988) ) にある。

【0050】

アミンである本発明で有用な化合物は、酸性添加塩またはその金属錯体という形態で投与または調製してもよい。適切な酸性添加塩には、生体適合性のある無機酸 (HCl、HBr、硫酸、リン酸およびこれに類するものなど) や、有機酸 (酢酸、プロピオン酸、酪酸およびこれに類するものなど) のほか、1個以上のカルボキシリ基を含む酸 (シュウ酸、グルタル酸、アジピン酸およびこれに類するものなど) の塩がある。発明の化合物は一般に、生理学的pHで、酸性添加塩の形態となる。

10

【0051】

カルボン酸または別の形で酸性である本発明で有用な化合物は、生理的適合性のある無機塩基または有機塩基から形成された塩という形態で投与または調製してもよい。それ故に、これらの化合物は必要に応じてそのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩という形態で調製するか、カフェインまたはエチルアミンなどの有機塩基を持つ塩でもよい。これらの化合物はまた、金属錯体という形態でもよい。

20

【0052】

精製された形態として調製したとき、化合物を水和物またはその他の溶媒和物として結晶化することもできる。本発明で使用される、キラル中心を含む化合物のこれらの形態は、光学的に純粋でありえ、ラセミ混合物またはさまざまな光学純度を持つ混合物を含む立体異性体の混合物を含んでもよい。

20

【0053】

本発明の組み合わせはまた、抗生物質、ビタミン、ハーブ抽出物、抗炎症薬、ブドウ糖、下熱剤、鎮痛薬、シクロホスファミド、組み換え幹細胞因子 (Stemgen (登録商標)) 、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) (Leukine (登録商標)) 、およびLeucomax (登録商標) など) 、ETRX-101、TLK 199/TILENTRA (登録商標) 、インターロイキン-1 (IL-1) 、インターロイキン-3 (IL-3) 、インターロイキン-8 (IL-8) 、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3融合タンパク質) 、マクロファージ炎症タンパク、トロンボポエチン等、治療上または栄養面からみて有用なさらなる活性成分も含みうる。

30

【0054】

被験動物への投与用の製剤形態には、本技術でよく知られた一般に理解される製剤化技術を用いる。特定の投与形態用、および式 (1) によるもので代表される種類の化合物用に適した製剤形態は、Remington's Pharmaceutical Sciences (レミントン薬学) (最新版、Mack Publishing Company、ペンシルベニア州イーストン) に見出され、そのVLA-4拮抗薬により示されるものなどポリペプチドを投与する方法がこの出典に見出される。

30

【0055】

化合物は、静脈内注射のみならず皮下注射または腹腔内注射等の注射により投与するのが望ましい。その他の非経口的な投与経路には、筋肉内および関節内の注射が含まれる。静脈内または非経口的投与については、化合物は必要に応じて、賦形剤とともに成形した適切な液体として製剤化される。組成には、リポソームまたその他の適切な担体が含まれる。静脈内注射については、ハンクス液などの標準的調製法を用いて溶液に等張性をもたせて作成される。

40

【0056】

注射以外にも、その他の投与経路を使用しうる。化合物は経口的投与用に、錠剤、カプセル、シロップ、粉末、またはその他の適切な形態に製剤化しうる。これらの化合物は、座薬または鼻腔内スプレーを用いて粘膜を経由して投与することもできる。経皮的投与もまた、適切な貫通刺胞を使用し、放出レートを制御することで実施しうる。

【0057】

50

選択した製剤形態および投与経路は、個別の被験者、被験者において治療する状態の性質、および一般に、所属医師の判断にあわせて変更される。

【0058】

CXCR4阻害剤、CXCR2作動薬およびG-CSFの適切な用量範囲は、患者のサイズや体重、患者が治療を受ける状態およびその他の検討事項によりさまざまである。一例において、単独投与の場合の化合物は、体重の0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ~ 5  $\text{mg}/\text{kg}$ 、好ましくは体重の約1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ~ 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、より一層好ましいものとしては体重の約10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ~ 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で投与される。幾つかの実施態様において、特にAMD3100について、用量は1 kg当たり約240  $\mu\text{g}$ である。それ故、典型的な70 kgのヒト被験者の用量範囲は約0.7  $\mu\text{g}$  ~ 350  $\text{mg}$ である。少なくとも一つのCXCR4阻害剤、少なくとも一つのCXCR2作動薬、およびG-CSFの組み合わせは、単一の製剤形態にまとめて、または別々の製剤形態を同時に、同一または別の経路、または時間差をつけて同様に同一または別の経路で投与することができる。特定の被験者への投与に対する手順の最適化は、当業者にはよく知られている。組み合わせは、単回のボーラス投与として、長期にわたる用量で、静脈内または経皮的投与として、または複数回投与で投与することができる。一つの手順では、2 ~ 4日間、一日一回を含む。特定の実施態様において、AMD3100は継続して2 ~ 4日間、1 kg当たり約240  $\mu\text{g}$ の用量で投与される。用量および日数は、開示された組み合わせにより調節される相乗的動員をさらに実現するために変化させることができる。例えばG-CSFの用量は、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の動員をさらに促進するために、CXCR2作動薬（例えばGRO）およびCXCR4阻害剤（例えばAMD3100）の同時投与の前に増加させることができる。別の例において、G-CSF投与の日数をCXCR2作動薬（例えばGRO）およびCXCR4阻害剤（例えばAMD3100）の投与前に低下させると、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の動員に対してさらに相乗作用を与える。

10

20

30

40

【0059】

本書で提供される方法に対して好ましく反応する被験者には、一般にヒト患者を含めた医療や獣医療の被験体が含まれる。本書で提供された方法が有用なその他の被験体としては、ネコ、イヌ、大型動物、トリ（ニワトリなど）等がある。一般に、前駆細胞および幹細胞あるいはそのいずれかの増加が有益な、または前駆細胞および幹細胞あるいはそのいずれかが幹細胞移植にとって望ましい任意の被験者が、本書で提供される方法に適している。別の適切な被験者には、多発性骨髄腫または別の造血悪性腫瘍を患う被験者を含む。

【0060】

併用療法の用途

本発明の併用療法は多数の状況において有用である。一つの実施態様において、この組み合わせは、幹細胞または前駆細胞あるいはその両方を骨髄から循環に動員することが可能であり、ここで動員された細胞は組織修復、特に心筋組織の修復を達成するために収穫されるか被験者内で保持することができる。また組み合わせの投与の結果として、白血病細胞または別の白血球を循環に動員して、放射線療法または化学療法にさらに利用できるようになることができる。こうした動員および治療を達成するための方法は、WO 2007/022523に詳述されている。これらの出願の内容を参照により本書に組み込む。

【0061】

細胞が収穫されると、提供者である被験者（自家移植）に戻されるか、拒絶防止のため十分な適合性のある別の被験者に供与される（同種移植）。放射線療法または化学療法は望まれる正常細胞を枯渇させるため、自家移植の一般的な用途は腫瘍被験者に対する放射線療法または化学療法との組み合わせである。本用途では、被験者細胞は治療療法の前または当該療法の間に収穫でき、必要に応じて切断し、培養したり随意に拡大し、その後で療法により消耗し傷害を受けた免疫系を回復するために被験者に戻すことができる。被同種移植者は、同じ目的で細胞を受容したり、造血系の増強により利益を得る状態を有する場合もある。

【0062】

典型的な手順において、動員された細胞は提供者から例えばアフェレーシスにより収穫

50

された後、希望に応じて保管 / 培養 / 拡大 / 切断される。本書で提供する方法で特に有利なのは、前駆細胞または幹細胞あるいはその両方の収穫に必要な時間は動員の代替方法と比べて明らかに短いという点である。特定の実施態様においては、アフェレーシスに対する必要がなくなる。

#### 【 0 0 6 3 】

提供者から細胞を収穫する代わりに、組み合わせを投与して達成される動員を組織修復のために体内に使用することができる。それ故、循環前駆細胞には、機能を回復するために心筋組織など修復の必要性がある組織に戻すことができるようになる。

#### 【 0 0 6 4 】

ここまで発明について一般的に説明したが、同発明は下記の実施例を参照することでさらによく理解される。これらの実施例は、例証の手段として提示されるもので、本発明を制限するものではない。

#### 【 実施例 1 】

#### 【 0 0 6 5 】

##### 前駆細胞の動員

マウスを、皮下注射により一日2回50  $\mu\text{g}$  / kgの用量で4日間、組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) で治療した (合計用量は100  $\mu\text{g}$  / kg / 日 / マウス)。G-CSFの最終投薬から16時間後、マウスは2.5 mg/kgの用量での組み換えヒトGRO と5.0 mg/kgの用量でのAMD3100の同時注射を受けた。動員を定量化するために、GRO およびAMD3100の投与から15分後にマウスから末梢血が収穫された。すべての実験において対照群のマウスと動員対象のマウスが同時に評価されるように、注射の予定を立てた。マウスをCO<sub>2</sub>窒息により殺し、EDTA (エチレンジアミンテトラ酢酸) で被覆した注射器を使って心穿刺により採血した。PBMCはLympholyte-M (Cedarlane Labs、カナダ、オンタリオ州ホーンビー) 上での末梢血 (0.4 mL) の分離により採取した。完全血球算定 (CBC) は、Hemavet Mascot (CDC Technologies、コネティカット州オックスフォード) 上で実施した。手作業での相違は、Wright-Giemsa染色 (Hema-Tek 1000、Bayer、インディアナ州エルクハート) をした血液塗抹標本または脾臓および骨髄細胞サイトスピンドレパラート (Shandon、ペンシルベニア州ピッツバーグ) 上で実施した。

#### 【 0 0 6 6 】

##### CFU-GMアッセイ

PBMCは、加熱不活性化したウシ胎児血清15% (Hyclone Sterile Systems、ユタ州ローガン) および寒天0.3% (Difco Laboratories、ミシガン州デトロイト) によりMcCoy 5A媒体中でCFU-GMについて分析評価した。PBMCは $2 \times 10^5$  / mLで培養した。CFU-GMは、10 ng / mL 組み換えマウスGM-CSF (rmGM-CSF) 、10 ng / mL rmIL-1 $\alpha$ 、および50 ng / mL幹細胞因子 (SCF) で刺激した。個別動物からの三倍培養は、37 °C、5% CO<sub>2</sub>、5% O<sub>2</sub>の空気中で7日間培養した。合計CFU-GM / mL血液は、Lympholyte-M分離後に白血球細胞 (WBC) 回復に向けて矯正したPBMC / mL血液にCFU頻度を掛けて決定された。

#### 【 0 0 6 7 】

##### 結果

マウスにおいて、CXCR4阻害剤AMD3100およびCXCR2作動薬GRO は、造血幹細胞および前駆細胞 (HSPC) の短期および長期での再増殖を急速に動員する。動員における相乗作用は、GRO とG-CSFを併用、またはAMDとG-CSFを併用して用いた場合に観察され、最近の研究ではAMDとGRO を併用して用いた場合に急速な動員が示されている。動員の一般的な特徴は一般的に、比較的低い割合のHSPCのみが骨髄から放出することである。本研究では、すべての三つの動員要素を組み合わせて用いることでHSPC動員における追加的な利益が得られるかどうかが評価された。これは急速な動員のパラダイムを変えるものの、低い動員反応、複数のアフェレーシスが必要となる点、そして移植や遺伝子治療用途におけるHSPCが大量に必要であるという短所に対処するものである。BALB/cマウスは、AMD (5 mg / kg SC、60分間) 、GRO (2.5 mg / kg SC、15分間) 、G-CSF (100  $\mu\text{g}$  / kg / 日、一日2回、SC x 4日間) またはG-CSF計画での動員後に、5日目に投与したGRO 、AMDまたはGRO+AMD、15分後 (G

10

20

30

40

50

RO 、 GRO +AMD ) または60分後 ( AMD ) の末梢血の採取により動員した。有意なCFU-GM/mL血液が、予想通り単独で使用されたG-CSF ( 4362 ± 996 ) 、 GRO ( 2562 ± 396 ) およびAMD 3100 ( 991 ± 121 ) により動員された。G-CSFにより動員されたGRO またはAMDのマウスへの単回投与および15分後 ( GRO ) および60分後 ( AMD ) の採血の結果として、それぞれ ( 12,246 ± 2751 ) および ( 12,379 ± 953 ) CFU-GMの相乗的動員が生じた。GRO +AMDの同時注射による急速な動員は、投与から15分後の時点において、数日以上におよぶG-CSF計画と組み合わせたGRO またはAMDによる動員と規模 ( 10,709 ± 1041 ) が類似していた。G-CSFにより動員されたGRO +AMDの組み合わせのマウスへの投与の結果として、15分後に32,510 ± 3569 CFU-GM/mLという超相乗効果的動員が生じ、有害事象はなく合計骨髄CFU-GMの ~ 5% を示した。ファンコニー貧血患者ではG-CSFに対する動員が低い。FancC -/- マウスは、FancC患者に類似した表現型を示し、G-CSFに対する動員が低かったが、これはAMDの追加により改善することができる。GRO 、 AMDおよびG-CSF単独および組み合わせた形での動員は、上述の計画を用いて、 +/+ C57B1およびFancC -/- マウスで評価した。G-CSFによる動員は、 +/+ 対照群 ( 1451+80 ) に比べてFancC -/- マウス ( 858+21 ) では45%低く、AMD+G-CSFは対照群 ( 2981 ± 267 ) よりもFancC -/- マウス ( 5078 ± 597 ) においてより効率的にCFU-GMを相乗的に動員した。同様に、 GRO によるCFU-GM動員は、FancC -/- マウスにおいてより低く、 GRO +G-CSFはFancC -/- マウスにおいてCFU-GMの相乗的動員がより効果的に行われた。GRO +AMDの組み合わせは、15分以内にCFU-GMを動員したが、この規模は野生型 ( 2077 ± 541 vs 2511 ± 176 ) のみならずFancC -/- マウス ( 4924 ± 577 vs 5078 ± 1597 ) でのAMD+G-CSFによる動員に類似していた。GRO +AMDの即効用型組み合わせをG-CSFにより動員されるマウスに追加することでの動員は、野生型および-/-マウスにおいてそれぞれ44,669 ± 2974および41,068 ± 5630のCFU-GM/mL血液に達し超相乗効果的であった。予備的研究において、FancCにより動員された血液細胞の形質導入およびFancC -/- マウスへの移植は、耐久性のある移植を実証した。これらの研究は、正常な提供者における単独用途向けの効果の高い急速なGRO+AMD動員計画、ならびにG-CSFへの反応が低い患者への潜在的応用に対する併用計画、または例えば遺伝子治療用途など大量のHSPCが必要な場合を特定する。

## 【 0 0 6 8 】

## 付属リストA

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノ-メチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-N-メチル-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-(アミノ-メチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-3-(アミノ-メチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-(2-アミノ-メチル-5-メチル)ピラジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノ-エチル)ピリジン (上述米国特許第6,667,320号に記載)。

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-アミノメチル)ピリジン  
 7,7'-(1,4-フェニレンビス(メチレン)]ビス-4,7,10,17-テトラアザビシクロ-[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン  
 7,7'-(1,4-フェニレンビス(メチレン)]ビス-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン  
 1,1'-(1,3-フェニレンビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラ-アザシクロテトラデカン

1,1'-[1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラ-アザシクロテトラデカン	
1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカン	
1,1'-[1,3-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-プロパンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
N-[4- (1,4,7-トリアザシクロテトラ-デカン)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン	
N-[7- (4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン	10
N-[7- (4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン	
N-[4-[4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン]-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン	
3,3'- (ビス-1,5,9,13-テトラアザシクロヘキサデカン)	
3,3'- (ビス-1,5,8,11,14-ペンタアザシクロヘキサデカン)、メチレン(またはポリメチレン)ジ-1-N-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
3,3'- ビス-1,5,9,13,-テトラアザシクロヘキサデカン	
3,3'- ビス-1,5,8,11,14-ペンタアザシクロヘキサデカン	20
5,5'- ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
2,5'- ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
2,6'- ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-エタンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-プロパンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-ブタンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-ペンタンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-ヘキサンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
3,3'- ビス-1,5,9,13,-テトラアザシクロヘキサデカン	
3,3'- ビス-1,5,8,11,14-ペンタアザシクロヘキサデカン	30
5,5'- ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
2,5'- ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
2,6'- ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-エタンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-プロパンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-ブタンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-ペンタンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'- (1,2-ヘキサンジイル) ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
1,1'-[1,3-フェニレンビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラ-アザシクロテトラデカン	40
1,1'-[1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラ-アザシクロテトラデカン	
1,1'-[3,3'-ビフェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
11,11'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,11-テトラアザシクロテトラデカン	
1,11'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
1,1'-[2,6-ピリジン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
1,1-[3,5-ピリジン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	
1,1'-[2,5-チオフェン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン	50

ン

1,1'-[4,4'-(2,2'-ビピリジン)-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロ  
テトラデカン

1,1'-[2,9-(1,10-フェナントロリン)-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザ  
シクロテトラデカン

1,1'-[1,3-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[5-ニトロ-1,3-フェニレンビス(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテト  
ラデカン 10

1,1'-[2,4,5,6-テトラクロロ-1,3-フェニレンビス(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラア  
ザシクロテトラデカン

1,1'-[2,3,5,6-テトラフルオロ-1,4-フェニレンビス(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラ  
アザシクロテトラデカン

1,1'-[1,4-ナフチレン-ビス-(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[1,3-フェニレンビス-(メチレン)]ビス-1,5,9-トリアザシクロドデカン

1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-1,5,9-トリアザシクロドデカン

1,1'-[2,5-ジメチル-1,4-フェニレンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシク  
ロテトラデカン 20

1,1'-[2,5-ジクロロ-1,4-フェニレンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシク  
ロテトラデカン

1,1'-[2-ブロモ-1,4-フェニレンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテ  
トラデカン

1,1'-[6-フェニル-2,4-ピリジンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテ  
トラデカン

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]  
ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス[15-クロロ-3,7,11,17-テトラアザビシク  
ロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン] 30

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス[15-メトキシ-3,7,11,17-テトラアザビシ  
クロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン]

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]-  
ヘプタデカ-13,16-トリエン-15-オン

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]-  
ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン

8,8'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-4,8,12,19-テトラアザビシクロ[15.3.1]  
ノナデカ-1(19),15,17-トリエン

6,6'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,6,9,15-テトラアザビシクロ[11.3.1]ペ  
ンタデカ-1(15),11,13-トリエン 40

6,6'-[1,3-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,6,9,15-テトラアザビシクロ[11.3.1]ペ  
ンタデカ-1(15),11,13-トリエン

17,17'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,6,14,17,23,24-ヘキサアザトリシク  
ロ[17.3.1.18,12]テトラコサ-1(23),8,10,12(24),19,21-ヘキサエン

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (ア  
ミノ-メチル)チオフェン

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (ア  
ミノ-エチル)メルカプタン

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-ア 50

ミノ-ベンジルアミン

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-ア

ミノ-ベンジルアミン

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-(アミノ-エチル)イミダゾール

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ベンジルアミン

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ブリ

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-フェニルピペラジン

N-[4-(1,4,7-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[7-(4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[7-(4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-[4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル]-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[1-(1,4,7-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-[4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル]-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[3-(3,6,17-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[3-(3,6,17-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,3-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(4,7,17-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[7-(4,7,17-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[6-(3,6,9-トリアザビシクロ[11.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエニル)-1,3-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[7-(4,10,17-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(1,7-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[7-(4,10-ジアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(11-フルオロ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(11,11-ジフルオロ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(1,4,7-トリアザシクロテトラデカン-2-オン)-イル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[12-(5-オキサ-1,9-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(11-オキサ-1,7-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

N-[4-(11-チア-1,7-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-10

2- (アミノメチル) ピリジン

N-[4- (11-スルホキソ-1,7-ジアザシクロテトラデカニル) -1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン

N-[4- (11-スルホノ-1,7-ジアザシクロテトラデカニル) -1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン

N-[4- (1,4,7-トリアザシクロテトラデカン-3-オン) -イル) ) -1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2- (アミノメチル) ピリジン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 10

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-7-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [2- [(2-ピリジニルメチル) アミノ]エチル] -N'- (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [2- [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ]エチル] -N'- (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 20

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N, N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -N'- (2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 30

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [(2-アミノ-3-フェニル) プロピル] -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-キノリニルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 40

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2- (2-ナフトイル) アミノエチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [(S) - (2-アセチルアミノ-3-フェニル) プロピル] -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [(S) - (2-アセチルアミノ-3-フェニル) プロピル] -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [3- [(2-ナフトレニルメチル) アミノ] プロピル] -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [2- (S) - ピロリジニルメチル] -N'- (5,6,7,8-テトラヒド

10

20

30

40

50

口-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2- ( R ) -ピロリジニルメチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[3-ピラゾリルメチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-ピロリルメチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-チオフェンイルメチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	10
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-チアゾリルメチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-フラニルメチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-[ ( フェニルメチル ) アミノ]エチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 2-アミノエチル ) -N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -3-ピロリジニル-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -4-ピペリジニル-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	20
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-[ ( フェニル ) アミノ]エチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 7-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレニル ) -1- ( アミノメチル ) -4-ベンズアミド	30
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレニル ) -1- ( アミノメチル ) -4-ベンズアミド	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 1H-イミダゾール-2-イルメチル ) -N' -( 7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 1H-イミダゾール-2-イルメチル ) -N' -( 8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	40
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 1H-イミダゾール-2-イルメチル ) -N' -( 8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 5,6,7,8-テトラヒドロ-7-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -( 1H-イミダゾール-2-イルメチル ) -N' -( 5,6,7,8-テトラヒドロ-7-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2-[ ( 2-ナフタレニルメチル ) アミノ]エチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル ) -1,4-ベンゼンジメタンアミン	
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' -[2- ( イソブチルアミノ ) エチル]-N' - ( 5,6,7,8-テトラヒ	

ドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(2-フラニルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-グアニジノエチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[ビス-[(2-メトキシ)フェニルメチル]アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 10  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-(フェニルウレイド)エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[[N"- (n-ブチル)カルボキサミド]メチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (カルボキサミドメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 20  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [(N"-フェニル)カルボキサミドメチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (カルボキシメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (フェニルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン (ヒドロプロミド塩) 30  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- [(1H)-5-アザベンゾイミダゾール-2-イルメチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N- (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 40  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-ベンゾオキサゾリル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (トランス-2-アミノシクロヘキシル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-フェニルエチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (3-フェニルプロピル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (トランス-2-アミノシクロペンチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 50

N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-グリシンアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-(L)-アラニンアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-(L)-アスパルトアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-ピラジンアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-(L)-プロリンアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-(L)-リシンアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-ベンズアミド  
 N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-ピコリンアミド  
 N'-ベンジル-N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-尿素  
 N'-フェニル-N-[[4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-尿素  
 N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]ベンズアミド  
 N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-4-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]ベンズアミド  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N'-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N'-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-7-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)メチル]-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N'[(6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-7-イル])メチル]-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(2-ピリジニルメチル)-N-(2-メトキシエチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(2-ピリジニルメチル)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)ベンゼンジメタンアミン  
 N-[(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N-[1-(N"-フェニル-N"-メチルウレイド)-4-ピペリジニル]-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N-[N"-p-トルエンスルホニルフェニルアラニル]-4-ピペリジニル]-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N-[1-[3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-イソオキサゾール-4-オイル]-4-ピペリジニル]-1,3-ベンゼンジメタンアミン

10

20

30

40

50

N-[ (2-ヒドロキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-シアノフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-シアノフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-アセトアミドフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-フェノキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン 10  
 N-[ (1-メチル-2-カルボキサミド)エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-(ベンジル)-3-ピロリジニル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ [1-メチル-3-(ピラゾール-3-イル)]プロピル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン 20  
 N-[1-(フェニル)エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-ベンジル-3-カルボキシメチル-4-ピペリジニル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-ピリジニルメチル)-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 30  
 N-[ [1-メチル-2-(2-トリル)カルボキサミド]エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1,5-ジメチル-2-フェニル-3-ピラゾリノン-4-イル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-プロポキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-フェニル-3,5-ジメチルピラゾリン-4-イルメチル)-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1H-イミダゾール-4-イルメチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン 40  
 N-[ (3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-シアノフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-シアノフェニル)メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (5-エチルチオフェン-2-イルメチル)-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 50

N- (5-エチルチオフェン-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (2,6-ジフルオロフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (2,6-ジフルオロフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (2-ジフルオロメトキシフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ジフルオロメトキシフェニルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1,4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N- [1- (N"-フェニル-N"-メチルウレイド) -4-ピペリジニル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N- [N"-p-トルエンスルホニルフェニルアラニル) -4-ピペリジニル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- (3-ピリジンカルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- (シクロプロピルカルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- (1-フェニルシクロプロピルカルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1,4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- [3- (2-クロロフェニル) -5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド] -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- (2-チオメチルピリジン-3-カルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (2,4-ジフルオロフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1-メチルピロール-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (2-ヒドロキシフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (3-ピリジニルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [2- (N"-モルホリノメチル) -1-シクロペンチル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (1-メチル-3-ピペリジニル) プロピル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- (ベンジル) -3-ピロリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [ (1-フェニル-3- (N"-モルホリノ) ] プロピル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- [1- (イソ-プロピル) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

10

20

30

40

50

N-[1- (エトキシカルボニル) -4-ピペリジニル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-メチル-3-ピラゾリル) プロピル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-メチル-2- (N",N"-ジエチルカルボキサミド) エチル]-N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-メチル-2-フェニルスルホニル) エチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-クロロ-4,5-メチレンジオキシフェニル) メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 10  
 N-[1-メチル-2-[N"- (4-クロロフェニル) カルボキサミド] エチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1-アセトキシインドール-3-イルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (3-キノリルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (8-ヒドロキシ) -2-キノリルメチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 20  
 N- (2-キノリルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-アセトアミドフェニル) メチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1H-イミダゾール-2-イルメチル]-N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (3-キノリルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-チアゾリルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 30  
 N- (4-ピリジニルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (5-ベンジルオキシ) ベンゾ[b]ピロール-3-イルメチル]-N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1-メチルピラゾール-2-イルメチル) -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-メチル) -1H-イミダゾール-5-イルメチル]-N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ [ (4-ジメチルアミノ) -1-ナプタレニル] メチル]-N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 40  
 N-[1,5-ジメチル-2-フェニル-3-ピラゾリノン-4-イルメチル]-N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-[ (1-アセチル-2-(R)-プロリニル) -4-ピペリジニル]-N- [2- (2-ピリジニル) エチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-[2-アセトアミドベンゾイル-4-ピペリジニル]-4-ピペリジニル]-N- [2- (2-ピリジニル) エチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-シアノ-2-フェニル) エチル]-N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (N"-アセチルトリプトファニル) -4-ピペリジニル]-N- [2- (2-ピリジニル) エチル]-50

N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (N"-ベンゾイルバリニル) -4-ピペリジニル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(4-ピリジニルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(1-メチルベンジマダゾール-2-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-ブチル-4-ピペリジニル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン 10  
 N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-(ベンジル)-3-ピロリジニル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-メチル) ベンゾ[b]ピロール-3-イルメチル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1H-イミダゾール-4-イルメチル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン 20  
 N-[1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルメチル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-フェニル) ベンゾ[b]ピロール-3-イルメチル]-N-[2- (2-ピリジニル) エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (6-メチルピリジン-2-イル) メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-メトキシフェニル) メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン 30  
 N-[ (2-エトキシフェニル) メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(ベンジルオキシエチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-エトキシ-1-ナフタレニル) メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (6-メチルピリジン-2-イル) メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ] メチル] フェニル] メチル] グアニジン 40  
 N-(2-ピリジニルメチル)-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ] メチル] フェニル] メチル] ホモピペラジン  
 1-[[3-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ] メチル] フェニル] メチル] ホモピペラジン  
 トランスおよびシス-1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ] メチル] フェニル] メチル]-3,5-ピペリジンジアミン  
 N,N'-[1,4-フェニレンビス(メチレン)]ビス-4-(2-ピリミジル)ピペラジン  
 1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ] メチル] フェニル] メチル]-1-(2-ピリジニル)メチルアミン  
 2-(2-ピリジニル)-5-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ] メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ 50

## イソキノリン

1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-3,4-ジアミノピロリジン

1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-3,4-ジアセチルアミノピロリジン

8-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-2,5,8-トリアザ-3-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン、および

8-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-2,5,8-トリアザビシクロ[4.3.0]ノナン。

【0069】

10

付属リストB

模範的なCXCR4拮抗薬には、式(1A)の化合物を含む。

$V-CR_2-Ar^1-CR_2NR-(CR_2)_x-Ar^2$  (1A)

ここでVは、二つ以上の随意に置換された炭素原子で互いの間隔を置き、随意に置換された2~4個のアミン窒素原子を含有する9~24員の置換された複素環であり、その複素環は随意に縮合芳香族環またはヘテロ芳香族環を含むことができ、ここで、

(a) 上記複素環は少なくとも一つのOまたはSを含み、上記OまたはSは少なくとも2個の炭素原子分、近接のヘテロ原子から間隔を置いて位置し、ここで上記Sは随意に酸化される、または

(b) 上記環における少なくとも一つの炭素原子は、電子求引置換基により置換された、または

(c) (a)と(b)の両方

またここで各Rは、独立的にHであるか、炭素数1~6含有する直鎖、分岐または環状アルキルである。

xは0~4で、

Ar<sup>1</sup>は、非置換または置換された芳香族またはヘテロ芳香族部分であり、また、

Ar<sup>2</sup>は、非置換または置換された芳香族または複素環基である。

【0070】

上記式(1A)において、Vは2~4N、さらなるヘテロ原子が存在しない場合には好ましくは3~4Nを含むことができる。Vの好ましい環サイズは9~18員であり、より好ましくは12~16員である。Vはまた、縮合芳香族またはヘテロ芳香族環、好ましくは1,2または1,3または1,4フェニレンまたは2,6または2,5または2,4または2,3ピリジニレンを含むことができる。縮合環はまた、例えば2,5または2,6ピリミジニレンまたは2,4または2,3ピロリレンでよい。

【0071】

上記式1Aにおいて、環V中の少なくとも一つのCに存在する電子求引置換基は、ハロゲン酸、ニトロ酸、シアノ酸、カルボン酸、炭素数1~6のアルコールから形成されるカルボン酸エステル、炭素数0~12のアミンから形成されるアミド、スルホン酸またはスルフィン酸、エステルまたはアミド、CF<sub>3</sub>等でよい。望ましい電子求引置換基には、=Oの他にハロがある。ハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素があり、フッ素および塩素が好ましい。

【0072】

上記式(1A)において、Ar<sup>2</sup>は随意に置換された複素環基または芳香族基でよい。芳香族基の例には、ベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレンおよびテトラヒドロナフタレンを含むがこれらに限定されない。複素環基の例には、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有する、5~6員の飽和、一部飽和、または芳香族の複素環が含まれる。複素環は、ピリジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、アザベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ベンゾフラン、チアゾール、ベンゾチアゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ピロール、インドール、インドリン、インダゾール、ピロリジン、ピロリドン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン

40

50

、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピラゾール、チオフェン、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、モルホリン、チアモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ベンゾピラン、ジオキサン、ジチアン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン等でよい。複素環を含有する窒素および硫黄の酸化物もまた含まれる。

## 【0073】

Ar<sup>2</sup>上の随意の置換基には、アルキル(炭素数1~6)、アルケニル(炭素数1~6)、アルキニル(炭素数1~6)、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボン酸、炭素数1~6を持つアルコールから形成されたカルボン酸エステル、炭素数0~12のアミンから形成されたアミド、スルホンまたはスルフィン酸、エステルまたはアミド、OR、SR、NR<sub>2</sub>、OCR、OOCR、NRCORを含み、ここでRは水素または直鎖または分岐鎖アルキル(炭素数1~6)、随意に置換された芳香族または複素環基、CF<sub>3</sub>等である。好ましい置換基には、アルキル、OR、NR<sub>2</sub>、およびハロを含む。Ar<sup>2</sup>の好ましい実施態様には、フェニル、ピリジニル、ピリミジニルおよびイミダゾリルを含む。

10

## 【0074】

上記式(1A)において、Ar<sup>1</sup>は二価ベンゼン、ピリジン、チオフェン、ピリミジン等である5~6員の芳香族でよい。Ar<sup>1</sup>は、アルキル、アルケニル、ハロ、ニトロ、シアノ、CF<sub>3</sub>、COOR、CONR<sub>2</sub>、OCR、OOCR、NRCOR、OR、NR<sub>2</sub>、SR(RはHまたは炭素数1~6のアルキルである)、スルホンまたはスルフィン酸、エステルまたはアミド等により随意に置換することができる。Ar<sup>1</sup>の好ましい実施態様はフェニレン、特に1,3および1,4フェニレンおよびピリジニレン、好ましくは2,6ピリジニレン、および3,5ピリジニレンである。

20

## 【0075】

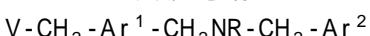
さらに、式(1A)の化合物において各R基は水素または炭素数1~2のアルキル、好ましくは水素でよい。窒素に結合できるR基は、水素または炭素数1~6のアルキル、好ましくは炭素数1~3の直鎖アルキル、より好ましくはHまたはメチルである。一例において、R基の1、2、3、4、または5はメチルまたはエチルであり、残りのR基は水素である。

20

## 【0076】

一つの実施態様において、CXCR4拮抗薬の式は下記の通りである

30



ここでVは式(1A)で定義される複素環であり、ここで

(a) 上記複素環はハロまたは=Oで置換される、または

(b) 上記複素環はOまたはSを含む、または

(c) (a)と(b)の両方

ここでAr<sup>1</sup>は非置換の1,3または1,4-フェニレンであり、RはHであり、メチルまたはエチルおよびAr<sup>2</sup>は非置換のフェニルまたはピリジニルである。xの好ましい実施態様は0~2および1~2である。

## 【0077】

複素環Vは、少なくとも一つのフルオロ置換基により置換された複素環において3Nおよび少なくとも一つの炭素原子を含む。R部分は独立的に水素またはメチルでよい。(CR<sub>2</sub>)<sub>x</sub>基の数は0~4、0~2、または1~2でよい。Ar<sup>1</sup>部分は1,3または1,4-フェニレンでよい。Ar<sup>2</sup>部分はフェニルまたはピリジルでよい。複素環Vは複素環の12~16員であるか、環員として0またはSを含むことができる。複素環Vはまた、環員としての酸化硫黄を含むことができる。一例において、複素環Vの少なくとも一つの炭素は=Oにより置換される。

40

## 【0078】

式(1A)の化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 01/44229に記載されており、参照により本書に組み込む。式(1A)の化合物の例、その医薬品として容認できる塩またはその金属錯体には下記を含むがこれらに限定されない。

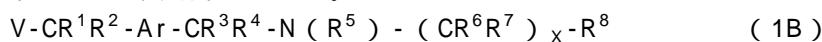
N-[4-(11-フルオロ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

50

N-[4-(11,11-ジフルオロ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-(1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル-2-オンイル)]-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[12-(5-オキサ-1,9-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-(11-オキサ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-(11-チア-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-(11-スルホキソ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-(11-スルホノ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン、または  
 N-[4-(3-カルボキソ-1,4,7-トリアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン

## 【0079】

別の面において、本発明の方法において使用されるCXCR4化合物は式(1B)を持つ化合物により具現化される。



ここでVは、随意に置換された1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル、4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル、1,4,7-トリアザシクロテトラ-デカニル、4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル、1,7-ジアザシクロテトラデカニル、または4,10-ジアザビシクロ[13.31.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル系である。

R<sup>1</sup>～R<sup>7</sup>は同一または異なるものでもよく、水素または直線、分岐または環状C<sub>1-6</sub>アルキルから独立的に選択される。

R<sup>8</sup>はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾールイル、チオフェン-イル、チオフェニル、アミノベンジル、ピペリジニル、プリン、ピペラジニル、フェニルピペラジニル、またはメルカプタンである。

Arは単一または複数の位置においてアルキル、アリール、アミノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシルおよび/またはカルボキサミドで随意に置換されたフェニレン環であり、および

xは1または2である。

## 【0080】

上記式(1B)において、V部分は、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、アミド、スルホン酸、および/またはリン酸塩により随意に置換することができる。

## 【0081】

式(1B)の化合物、その医薬品として容認できる塩またはその金属錯体、およびかかる化合物の合成方法はWO 00/02870に記載されており、参照により本書に組み込む。式(1B)を持つ化合物の例には下記を含むがこれらに限定されない：

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-N-メチル-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-3-(アミノメチル)ピリジン

10

20

30

40

50

N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-(2-アミノメチル-5-メチル)ピラジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノエチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)チオフェン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)メルカプタン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-アミノベンジルアミン 10  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-アミノベンジルアミン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-(アミノエチル)イミダゾール  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ベンジルアミン  
 N-[4-(1,4,7-トリアザシクロテトラ-デカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[7-(4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン 20  
 N-[7-(4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[1-(1,4,7-トリアザシクロテトラ-デカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-[4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル]-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[4-[4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル]-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン  
 N-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ブリ  
30  
 1-[1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-4-フェニルピペラジン、  
 N-[4-(1,7-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン、および  
 N-[7-(4,10-ジアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン。

## 【0082】

別のCXCR4阻害剤の式(1C)は下記である。



ここで $V^2$ は、随意に置換された1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカニルまたは4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル系である。 40

$R_9$ および $R_{10}$ は同一または異なるものでもよく、水素または直線、分岐または環状 $C_{1-6}$ アルキルから独立的に選択される。

$Ar_2$ は、それぞれが単一または複数の位置において、電子供与基または求引基および/または芳香族および複素環基およびそのアルキル誘導体、および酸添加塩および金属錯体により随意に置換された芳香族または複素環である。

## 【0083】

上記式(1C)において、 $Ar_2$ はアルキル、アリール、アミノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシルおよび/またはカルボキサミドにより随意に置換することができる。特定の例において、 $Ar_2$ はアルコキシ、アルキル、またはハロゲンにより随意に置

換される。

【0084】

式(1C)を持つ化合物および同左の合成方法は、WO 00/02870に記載されており、参照により本書に組み込む。式(1C)を持つ化合物の例には下記を含むがこれらに限定されない：

1'-[2,6-ジメトキシピリド-4-イル(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1'-[2-クロロピリド-4-イル(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1'-[2,6-ジメチルピリド-4-イル(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1'-[2-メチルピリド-4-イル(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1'-[2,6-ジクロロピリド-4-イル(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1'-[2-クロロピリド-5-イル(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン、および

7-[4-メチルフェニル(メチレン)]-4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン

【0085】

別のCXCR4拮抗薬の式(1D)は下記である。

V---R---A---R'---W (1D)

ここでVおよびWは、互いが二つ以上の炭素原子の間隔を置いて位置する環において9~32環員および3~8アミン窒素を持ち、その一つ以上の芳香族または同左に縮合されたヘテロ芳香族環を持つ独立的な環状ポリアミン部分である。

Aは、環に組入される窒素以外のさらなるヘテロ原子を持つかどうかを問わずVおよびWがその一つ以上の芳香族または同左に縮合されたヘテロ芳香族部分を持つ場合には芳香族またはヘテロ芳香族部分であり、またはAは、その一つ以上の芳香族または同左に縮合されたヘテロ芳香族部分を持たずVおよびWが環内に組入される窒素以外のヘテロ原子を含有する場合には芳香族またはヘテロ芳香族部分である。

またRおよびR'は、それぞれが環状ポリアミンおよび部分Aの間隔を置く、置換されたまたは非置換のアルキレン鎖またはヘテロ原子含有の鎖である。

【0086】

上記式(1D)において、RおよびR'はそれぞれメチレンでよい。一例において、Aは1,3-または1,4-フェニレンである。別の例において、各VおよびWは、環内に炭素および窒素原子のみを含有する非置換または置換された三環式または二環式の環系である。環式環系の一つは、3~6個のアミン窒素原子を持つ10~20員のポリアミン環系でよく、環系は縮合ベンジルまたはピリジニル環系である。

【0087】

式(1D)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、米国特許第5,698,546号に記載されており、参照により本書に組み込む。これらの化合物には下記を含むがこれらに限定されない：

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス[15-クロロ-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン]

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス[15-メトキシ-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン]

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,7,11,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]-ヘプタデカ-13,16-トリエン-15-オン

7,7'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]-ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエン

8,8'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-4,8,12,19-テトラアザビシクロ[15.3.1]ノナデカ-1(19),15,17-トリエン

10

20

30

40

50

6,6'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,6,9,15-テトラアザビシクロ[11.3.1]ペ  
ンタデカ-1(15),11,13-トリエン  
6,6'-[1,3-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,6,9,15-テトラアザビシクロ[11.3.1]ペ  
ンタデカ-1(15),11,13-トリエン、および  
17,17'-[1,4-フェニレン-ビス(メチレン)]ビス-3,6,14,17,23,24-ヘキサアザトリシク  
ロ[17.3.1.18,12]テトラコサ-1(23),8,10,12(24),19,21-ヘキサエン。

## 【0088】

別のCXCR4拮抗薬の式(1E)は下記である。

Z-R-A-R'-Y (1E)

ここでZおよびYは、互いに二つ以上の炭素原子の間隔を置いた環内に10~15環員および3  
~6アミン窒素を持つ同一の環状ポリアミン部分であり、上記アミン窒素は唯一の環ヘテ  
ロ原子である。

Aはキノリン以外の芳香族またはヘテロ芳香族部分である。

RおよびR'はそれぞれがZおよびYにおいて窒素原子に結合したメチレンであり、アミン窒  
素原子は別の形で非置換型である。

## 【0089】

上記式(1E)において、各部分ZおよびYは環内に14環員および4アミン窒素を持ちう  
る。式(1E)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、米国特許第5,583,131号に  
記載されており、参照により本書に組み込む。これらの化合物には下記を含むがこれらに  
限定されない:

1,1'-[1,3-フェニレンビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラ-アザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[1,4-フェニレンビス(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラ-アザシクロテトラデカ  
ン(AMD 3100)

1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカ  
ンのビス亜鉛錯体またはビス銅錯体

1,1'-[3,3'-ビフェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ  
デカン

11,11'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,11-テトラアザシクロテトラデ  
カン

1,11'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1  
,4,7,11-テトラアザシクロテトラデカン

1,1'-[2,6-ピリジン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1,1-[3,5-ピリジン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン  
1,1'-[2,5-チオフェン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[4,4'-(2,2'-ビピリジン)-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロ  
テトラデカン

1,1'-[2,9-(1,10-フェナントロリン)-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザ  
シクロテトラデカン

1,1'-[1,3-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-ビス-1,4,7,10-テトラアザシクロテトラデカ  
ン

1'-[5-ニトロ-1,3-フェニレンビス(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ  
デカン

1'1'-[2,4,5,6-テトラクロロ-1,3-フェニレンビス(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラア  
ザシクロテトラデカン

10

20

30

40

50

ザシクロテトラデカン

1,1'-[2,3,5,6-テトラフルオロ-1,4-フェニレンビス(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1,1'-[1,4-ナフチレン-ビス-(メチレン)]ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1,1'-[1,3-フェニレンビス-(メチレン)]ビス-1,5,9-トリアザシクロドデカン

1,1'-[1,4-フェニレン-ビス-(メチレン)]-1,5,9-トリアザシクロドデカン

1,1'-[2,5-ジメチル-1,4-フェニレンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1,1'-[2,5-ジクロロ-1,4-フェニレンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

1,1'-[2-プロモ-1,4-フェニレンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン、および

1,1'-[6-フェニル-2,4-ピリジンビス-(メチレン)]-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン。

【0090】

CXCR4拮抗薬の式(1F)は下記でよい。

Z-(A)<sub>n</sub>-Y (1F)

ここでZおよびYは環内に9~32環員および3~8アミン窒素原子を持つ独立的な環状ポリアミン部分である。

Aは結合原子または基であり、nは0または整数1~6である。

【0091】

上記式(1F)において、各ZおよびY部分は10~24環員、または12~18環員でよい。各ZおよびY部分は、環において4~6アミン窒素原子を持ちうる。一例において、nは0である。別の例において、Aはメチレンである。

【0092】

式(1F)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、米国特許第5,021,409号に記載されており、参照により本書に組み込む。これらの化合物には下記を含むがこれらに限定されない:

2,2'-ビシクラム、6,6'-ビシクラム、

3,3'-(ビス-1,5,9,13-テトラアザシクロヘキサデカン)、

3,3'-(ビス-1,5,8,11,14-ペンタアザシクロヘキサデカン)

メチレン(またはポリメチレン)ジ-1-N-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

3,3'-ビス-1,5,9,13,-テトラアザシクロヘキサデカン

3,3'-ビス-1,5,8,11,14-ペンタアザシクロヘキサデカン

5,5'-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

2,5'-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

2,6'-ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

11,11'-(1,2-エタンジイル)ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

11,11'-(1,2-プロパンジイル)ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

11,11'-(1,2-ブタンジイル)ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン

11,11'-(1,2-ペンタンジイル)ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン、および  
11,11'-(1,2-ヘキサンジイル)ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン。

【0093】

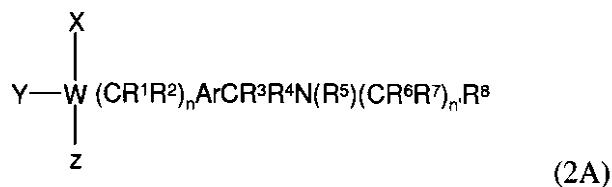
別のCXCR4拮抗薬の式(2A)は下記である。

10

20

30

40



Wは窒素原子であり、Yは空であり、またはWは炭素原子およびY=Hである。

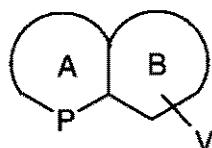
R<sup>1</sup>～R<sup>7</sup>は同一または異なるものでもよく、独立した水素または直線、分岐または環状C<sub>1</sub>～6アルキルである。

R<sup>8</sup>は随意に置換された複素環基または随意に置換された芳香族基である。 10

Arは、单一または複数の連鎖されていない位置で電子供与基または電子求引基により随意に置換された芳香族またはヘテロ芳香族環である。

nおよびN'は独立的に0-2である。

Xは次式の基である。



ここで環Aは、随意に置換され、飽和または不飽和された5員環または6員環であり、Pは随意に置換された窒素原子であり、ここで環内AのPに加えヘテロ原子はNである。 20

ここで環Bは随意に置換された5～7員環である。

ここで環Aまたは環Bは基Vを介して任意の位置から基Wに結合される。

ここでVは化学結合であり、Vは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>基であり（ここでN'=1-2）、またはVはC=O基であり、および

ここでZは、水素原子、随意に置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル基、随意に置換された芳香族または複素環基、随意に置換されたアミノ基、随意に置換されたC<sub>1</sub>～6アルキルアミノまたはC<sub>3</sub>～7シクロアルキルアミノ基、および置換されたカルボニル基から構成される一群から選択される、または

その医薬品として容認できる酸添加塩、 30

ここで上記化合物は立体異性体でも、その立体異性体の混合物として存在することもでき、

ここで環Bは、ベンゼンおよび5～7員のシクロアルキル環、および随意に置換されたその形態から構成される一群より選択される。

#### 【0094】

上記式(2A)において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール、ピラゾール、またはトリアゾール、またはその随意に置換された形態でよい。環Bは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンタニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニル、およびその随意に置換された形態でよい。一つの実施態様において、環Aおよび環Bはともに随意に置換されたジヒドロキノリンまたはテトラヒドロキノリンである。 40

#### 【0095】

上記式(2A)において、環Aおよび環Bはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボン酸、随意に置換されたアルキル、アルケニルまたはシクロアルキル基、随意に置換されたヒドロキシル基、随意に置換されたチオール基、随意に置換されたアミノまたはアシル基、随意に置換されたカルボン酸塩、カルボキサミドまたはスルホンアミド基、および随意に置換された芳香族または複素環基から構成される一群より選択される置換基により、独立的に随意に置換される。一つの実施態様において、環Aまたは環Bにおける随意の置換基は、独立的に随意に置換されたアラルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで上記ヘテロシクロアルキルは1～4個のヘテロ原子を含有する5員環または6員環である。例えば、随意

に置換されたアラルキルまたはヘテロシクロアルキルはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル、フェニルメチル(ベンジル)、フェネチル、ピリジニルメチル、またはピリジニルエチルでよい。

【0096】

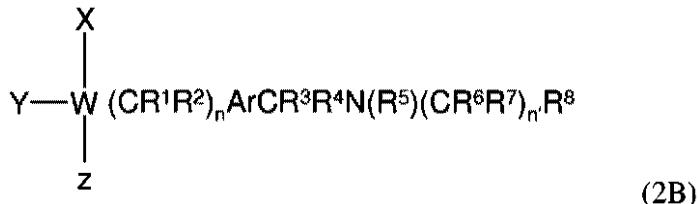
上記式(2A)において、Zは随意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基でよく、ここで上記C<sub>1-6</sub>アルキル基はハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボン酸、随意に置換されたアルキル、アルケニルまたはシクロアルキル基、随意に置換されたヒドロキシル基、随意に置換されたチオール基、随意に置換されたアミノまたはアシル基、随意に置換されたカルボン酸塩、カルボキサミドまたはスルホンアミド基、および随意に置換された芳香族または複素環基から構成される一群より選択される一つ以上の置換基で置換される。

【0097】

上記式(2A)において、Zは随意に置換された芳香族または複素環基、または随意に置換された芳香族または複素環基により随意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基である。一つの実施態様において、Zは随意に置換された芳香族または複素環基により置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基である。随意に置換された芳香族基は、ベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、およびテトラヒドロナフタレンから構成される一群から選択される置換基で置換することができ、ここで上記随意に置換された複素環基は窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する飽和された、一部飽和された、または芳香族の5~6員の複素環である。複素環基は、ピリジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、アザベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ベンゾフラン、チアゾール、ベンゾチアゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ピロール、インドール、インドリン、インダゾール、ピロリジン、ピロリドン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピラゾール、チオフェン、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、モルホリン、チアモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ベンゾピラン、ジオキサン、ジチアン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェンから構成される一群より選択される。複素環基はまた、窒素または硫黄ヘテロ原子を含有し、ここで上記窒素または硫黄ヘテロ原子は随意の酸化物形態である。

【0098】

CXCR4拮抗薬にはまた、式(2B)の化合物を含む。



ここでWは、窒素原子およびYは空である。

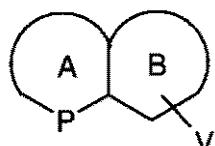
R<sup>1</sup>~R<sup>7</sup>は同一または異なるものでもよく、独立した水素または直線、分岐または環状C<sub>1-6</sub>アルキルである。

R<sup>8</sup>は随意に置換された複素環基または随意に置換された芳香族基である。

Arは、單一または複数の連鎖されていない位置で電子供与基または電子求引基により随意に置換された芳香族またはヘテロ芳香族環である。

nおよびN'は独立的に0-2である。

Xは次式の基である。



10

20

30

40

50

ここで環Aは、随意に置換され、飽和または不飽和された5員環または6員環であり、Pは随意に置換された窒素原子であり、ここで環AまたはB内のヘテロ原子はNである。

ここで環Bは随意に置換された5~7員環である。

ここで環Aまたは環Bは基Vを介して任意の位置から基Wに結合される。

ここでVは化学結合であり、Vは $(CH_2)_N$ 基であり（ここでN=1~2）、またはVはC=O基であり、および

ここでZは、水素原子、随意に置換されたC<sub>1~6</sub>アルキル基、随意に置換された芳香族または複素環基、随意に置換されたアミノ基、随意に置換されたC<sub>1~6</sub>アルキルアミノまたはC<sub>3~7</sub>シクロアルキルアミノ基、および置換されたカルボニル基、またはその医薬品として認めできる酸添加塩から構成される一群から選択される。

ここで上記化合物は立体異性体でも、その立体異性体の混合物として存在することもできる。

#### 【0099】

上記式（2B）において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾール、ピラゾール、またはトリアゾール、またはその随意に置換された形態でよい。環Bはベンゼンまたは5~7員のシクロアルキル環でよく、その随意に置換された形態でもよい。例えば環Bは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンタニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニル、およびその随意に置換された形態でよい。

#### 【0100】

上記式（2B）において、環Aおよび環Bはひとまとめに随意に置換されたジヒドロキノリンまたはテトラヒドロキノリンでよい。例えば環Aおよび環Bは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボン酸、随意に置換されたアルキル、アルケニルまたはシクロアルキル基、随意に置換されたヒドロキシル基、随意に置換されたチオール基、随意に置換されたアミノまたはアシル基、随意に置換されたカルボン酸塩、カルボキサミドまたはスルホンアミド基、および随意に置換された芳香族または複素環基から構成される一群より選択される置換基で独立的に随意に置換される。一例において、環Aまたは環Bにおける随意の置換基は、独立的に随意に置換されたアラルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで上記ヘテロシクロアルキルは1~4個のヘテロ原子を含有する5員環または6員環である。随意に置換されたアラルキルまたはヘテロシクロアルキルは、フェニルC<sub>1~4</sub>アルキル、フェニルメチル（ベンジル）、フェネチル、ピリジニルメチル、およびピリジニルエチルから構成される一群から選択される。

#### 【0101】

上記式（2B）において、Zは随意に置換されたC<sub>1~6</sub>アルキル基でよく、ここで上記C<sub>1~6</sub>アルキル基はハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボン酸、随意に置換されたアルキル、アルケニルまたはシクロアルキル基、随意に置換されたヒドロキシル基、随意に置換されたチオール基、随意に置換されたアミノまたはアシル基、随意に置換されたカルボン酸塩、カルボキサミドまたはスルホンアミド基、および随意に置換された芳香族または複素環基から構成される一群より選択される一つ以上の置換基で置換される。一例において、Zは随意に置換された芳香族または複素環基により置換されたC<sub>1~6</sub>アルキル基である。

#### 【0102】

別の例において、Zは随意に置換された芳香族または複素環基、または随意に置換された芳香族または複素環基により随意に置換されたC<sub>1~6</sub>アルキル基である。例えば随意に置換された芳香族基は、ベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、およびテトラヒドロナフタレンから構成される一群から選択される置換基で置換され、ここで上記随意に置換された複素環基は窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する飽和された、一部飽和された、または芳香族の5~6員の複素環である。複素環基は、ピリジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、アザベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ベンゾフラン、チアゾール、ベンゾチアゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ピロール、インドール、インドリン、インダゾール、

10

20

30

40

50

ピロリジン、ピロリドン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピラゾール、チオフェン、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、モルホリン、チアモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ベンゾピラン、ジオキサン、ジチアン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、またはジヒドロチオフェンでよい。別の例において、複素環基は窒素または硫黄ヘテロ原子を含有し、ここで上記窒素または硫黄ヘテロ原子は随意の酸化物形態を含む。

## 【0103】

一つの実施態様において、CXCR4拮抗薬は下記から構成される一群より選択される化合物である：

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (6,7-ジヒドロ-5H-シクロペニタ[b]ピリジン-7-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (1-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタナミン、

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - [2- [ (2-ピリジニルメチル) アミノ]エチル] -N' - (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - [2- [ (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ]エチル] -N' - (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - [2- [ (1H-イミダゾール-2-イルメチル) アミノ]エチル] -N' - (1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N' - (2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-5-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - [(2-アミノ-3-フェニル) プロピル] -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (1H-イミダゾール-4-イルメチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (2-キノリニルメチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (2- (2-ナフトイル) アミノエチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - [(S) - (2-アセチルアミノ-3-フェニル) プロピル] -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - [(S) - (2-アセチルアミノ-3-フェニル) プロピル] -N' -

10

20

30

40

50

( 5,6,7,8- テトラヒドロ -8- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' -[3- ( ( 2- ナフタレンイルメチル ) アミノ ) プロピル] -N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ-8- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' -[2- ( S ) -ピロリジニルメチル ]-N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ-8- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' -[2- ( R ) -ピロリジニルメチル ]-N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ-8- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' -[3- ピラゾリルメチル ] -N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ-8- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' - [ 2- ピロリルメチル ] -N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ -8- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N-(2-ピリジニルメチル)-N'-(2-チオフェニルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8

-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' -[2- チアゾリルメチル ] -N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ-8-キ  
ルリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-フラニルメチル]-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N'- [ 2- [ ( フェニルメチル ) アミノ ] エチル ] -N' - ( 5,6,7,8- テトロヒドロ -9- オキノリニル ) -1,4- ベンザンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (2-アミノエチル) -N' - (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジオキサン

リニル) -1,4-ベンゼンジンスタジアミン  
N- (2-ピリジニルメチル) -N'-3-ピロリジニル-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)ジジアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N'-4- ピペリジニル -N'- ( 5,6,7,8- テトラヒドロ -8- キノリニル ) -1,4- ヘンセンジメタゾアミン

N- ( 2- ピリジニルメチル ) -N' -[ 2- [ ( フェニル ) アミノ ] エチル ] -N' - ( 5,6,7,8- テトラヒ

ドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
N-(2-ピリジニルメチル)-N'--(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)1,

4-ベンゼンジメタンアミン  
N- ( 2-ピリジニルメチル ) -N' - ( 6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル ) -1-

## ,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ヒリシニルメチル) -N' - (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタノアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-(7-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレニル) -1-(アミノメチル) -4-ベンズアミド

N- (2-ピリジニルメチル) -N' - (6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレニル) -1- (アミノメチル) -4-ペソヌミト

チル)-4-ベンズアミド  
N-(2-ピリジニルメチル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(7-メトキシ-1,2-

,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
N-(2-ピリジニルメチル)-N'-(8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)

-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
N-(2-ピリジニルメチル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(8-ヒドロキシ-1-

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(3-メチル-2-トルスチル)-N-(3-ヒドロキシ-2,3,4-テトラヒドロ-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
N-(2-ピリジニルメチル)-N-(2-コルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタニル)-1,

N- (2-ヒドロキニルスチル) -N' - (8-フルオロ-1,2,3,4-リトドヒドロ-2-ノノタレニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
N-(2-ヒドロキニルスチル)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-(8-フルオロ-1,2,3,4-リトドヒドロ-2-ノノタレニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ヒリシールメチル) -N' - (1H-1ミタソール-2-イルメチル) -N - (8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- ( 2-ヒリシニルメチル ) -N' - ( 5,6,7,8- テトラヒドロ-7- キノリニル ) -1,4- ベンゼンジメタンアミン

N- (2- ピリジニルメチル) -N' - (1H- イミダゾール-2- イルメチル) -N' - (5,6,7,8- テトラ

ヒドロ-7-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(2-ナフタレニルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(イソブチルアミノ)エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(2-フラニルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-グアニジノエチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(2-メトキシ)フェニルメチル]アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2-[(フェニルウレイド)エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[[N"- (n-ブチル)カルボキサミド]メチル] -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (カルボキサミドメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (カルボキシメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (フェニルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン (ヒドロプロミド塩)

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[(1H)-5-アザベンゾイミダゾール-2-イルメチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N- (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'-[2- (2-ピリジニル)エチル]-N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-ベンゾオキサゾリル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (トランス-2-アミノシクロヘキシル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (2-フェニルエチル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (3-フェニルプロピル) -N'- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン

10

20

30

40

50

N- (2-ピリジニルメチル) -N'- (トランス-2-アミノシクロペンチル) -N'- (5,6,7,8-テ  
 トライドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -グリシンアミド  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -(L)-アラニンアミド  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -(L)-アスパルトアミド  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -ピラジンアミド  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -(L)-プロリンアミド  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -(L)-リシンアミド  
 N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -ベンズアミド  
 N'-ベンジル-N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6  
 ,7,8-テトライドロ-8-キノリニル) -尿素  
 N'-フェニル-N-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]フェニル]メチル]-N- (5,6  
 ,7,8-テトライドロ-8-キノリニル) -尿素  
 N- (6,7,8,9-テトライドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル] -4-[[ (2-ピ  
 リジニルメチル) アミノ]メチル]ベンズアミド  
 N- (5,6,7,8-テトライドロ-8-キノリニル) -4-[[ (2-ピリジニルメチル) アミノ]メチル]  
 ベンズアミド  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N'- (5,6,7,8-テトライドロ-8-キノリニル) -1,4-ベ  
 ンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N'- (6,7,8,9-テトライドロ-5H-シクロヘプタ[バクテ  
 リアピリジン-9-イル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N'- (6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリ  
 ジン-7-イル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N'- (1,2,3,4-テトライドロ-1-ナフタレニル) -1,4-  
 ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N'-[(5,6,7,8-テトライドロ-8-キノリニル) メチル]  
 -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N'[(6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリ  
 ジン-7-イル] メチル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N- (2-メトキシエチル) -N'- (5,6,7,8-テトライドロ-8-キノ  
 リニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (2-ピリジニルメチル) -N- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -N'- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4- (5,6,7,8-テトライドロ-8-キノリニル) ベンゼ  
 ナジメタンアミン  
 N- [(2,3-ジメトキシフェニル) メチル] -N'- (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テト  
 ラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N- [1- (N"-フェニル-N"-メチルウレイド) -4-ペペリ  
 ジニル] -1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N- [N"-p-トルエンスルホニルフェニルアラニル] -4-  
 ペペリジニル] -1,3-ベンゼンジメタンアミン

10

20

30

40

50

N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-N-[1-[3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-イソオキサゾール-4-オイル]-4-ピペリジニル]-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-ヒドロキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-シアノフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-シアノフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-アセトアミドフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-フェノキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-メチル-2-カルボキサミド)エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (チオフェン-2-イル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[バクテリアピリジン-9-イル])-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-(ベンジル)-3-ピロリジニル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ [1-メチル-3-(ピラゾール-3-イル)]プロピル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (フェニル)エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-ベンジル-3-カルボキシメチル-4-ピペリジニル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(3-ピリジニルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ [1-メチル-2-(2-トリル)カルボキサミド]エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1,5-ジメチル-2-フェニル-3-ピラゾリノン-4-イル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-プロポキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-フェニル-3,5-ジメチルピラゾリン-4-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1H-イミダゾール-4-イルメチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-シアノフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-シアノフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン

10

20

30

40

50

N- (5-エチルチオフェン-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (5-エチルチオフェン-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2,6-ジフルオロフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2,6-ジフルオロフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-ジフルオロメトキシフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 10  
 N- (2-ジフルオロメトキシフェニルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1,4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N-[1- (N"-フェニル-N"-メチルウレイド) -4-ピペリジニル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -N-[N"-p-トルエンスルホニルフェニルアラニル) -4-ピペリジニル] -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1- (3-ピリジンカルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 20  
 N-[1- (シクロプロピルカルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1- (1-フェニルシクロプロピルカルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1,4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-[3- (2-クロロフェニル) -5-メチル-イソオキサゾール-4-カルボキサミド] -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1- (2-チオメチルピリジン-3-カルボキサミド) -4-ピペリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 30  
 N-[ (2,4-ジフルオロフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1-メチルピロール-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-ヒドロキシフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシフェニル) メチル] -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (3-ピリジニルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 40  
 N-[2- (N"-モルホリノメチル) -1-シクロペンチル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-メチル-3-ピペリジニル) プロピル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N- (1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルメチル) -N' - (2-ピリジニルメチル) -N- (5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1- (ベンジル) -3-ピロリジニル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ [ (1-フェニル-3- (N"-モルホリノ) ] プロピル] -N,N'-ビス (2-ピリジニルメチル) -1,4-ベンゼンジメタンアミン 50

- N-[1-(イソ-プロピル)-4-ピペリジニル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-(エトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-(1-メチル-3-ピラゾリル)プロピル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-メチル-2-(N",N"-ジエチルカルボキサミド)エチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-メチル-2-(フェニルスルホニル)エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン 10
- N-[2-クロロ-4,5-メチレンジオキシフェニル]メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-メチル-2-[N"-4-クロロフェニル]カルボキサミド]エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-(1-アセトキシンドール-3-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル]メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-(3-キノリルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン 20
- N-[8-ヒドロキシ]-2-キノリルメチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-(2-キノリルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[4-アセトアミドフェニル]メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1H-イミダゾール-2-イルメチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-(3-キノリルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン 30
- N-(2-チアゾリルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-(4-ピリジニルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[5-ベンジルオキシ]ベンゾ[b]ピロール-3-イルメチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-(1-メチルピラゾール-2-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[4-メチル]-1H-イミダゾール-5-イルメチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン 40
- N-[[(4-ジメチルアミノ)-1-ナプタレニル]メチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1,5-ジメチル-2-フェニル-3-ピラゾリノン-4-イルメチル]-N,N'-ビス(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-[1-アセチル-2-(R)-プロリニル]-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン
- N-[1-[2-アセトアミドベンゾイル-4-ピペリジニル]-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン
- N-[2-シアノ-2-フェニル]エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトラヒ 50

ドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (N"-アセチルトリプトファニル)-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-  
 N'-(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (N"-ベンゾイルバリニル)-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-  
 ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テ  
 トライドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(4-ピリジニルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトライドロ-8-キ  
 ノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(1-メチルベンジマダゾール-2-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,  
 9-テトライドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-ブチル-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)  
 )-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニルメ  
 チル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-(ベンジル)-3-ピロリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニル  
 メチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (1-メチル)ベンゾ[b]ピロール-3-イルメチル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'  
 -(2-ピリジニルメチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1H-イミダゾール-4-イルメチル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニル  
 メチル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'-(2-ピリジニル  
 メチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルメチル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'  
 -(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-フェニル)ベンゾ[b]ピロール-3-イルメチル]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-N'  
 -(2-ピリジニルメチル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テ  
 トライドロ-8-キノリニル)-1,4-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルメチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-  
 テトライドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-メトキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトライ  
 ドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-エトキシフェニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(6,7,8,9-テトライ  
 ドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-(ベンジルオキシエチル)-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトライドロ-8-  
 キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (2-エトキシ-1-ナフタレニル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テ  
 トライドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 N-[ (6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-N'-(2-ピリジニルメチル)-N-(5,6,7,8-テ  
 トライドロ-8-キノリニル)-1,3-ベンゼンジメタンアミン  
 1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]グアニジン  
 N-(2-ピリジニルメチル)-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,4  
 -ベンゼンジメタンアミン  
 1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]ホモピペラジン  
 1-[[3-[[ (2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]ホモピペラジン  
 トランスおよびシス-1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-  
 3,5-ピペリジンジアミン  
 N,N'-[1,4-フェニレンビス(メチレン)]ビス-4-(2-ピリミジル)ピペラジン  
 1-[[4-[[ (2-ピリジニルメチル)アミノ]メチル]フェニル]メチル]-1-(2-ピリジニル) 50

メチルアミン

2- (2- ピリジニル ) -5-[[ (2- ピリジニルメチル ) アミノ ] メチル ] -1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン

1-[[4-[[ (2- ピリジニルメチル ) アミノ ] メチル ] フェニル ] メチル ] -3,4- ジアミノピロリジン

1-[[4-[[ (2- ピリジニルメチル ) アミノ ] メチル ] フェニル ] メチル ] -3,4- ジアセチルアミノピロリジン

8-[[4-[[ (2- ピリジニルメチル ) アミノ ] メチル ] フェニル ] メチル ] -2,5,8- トリアザ-3-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン、および

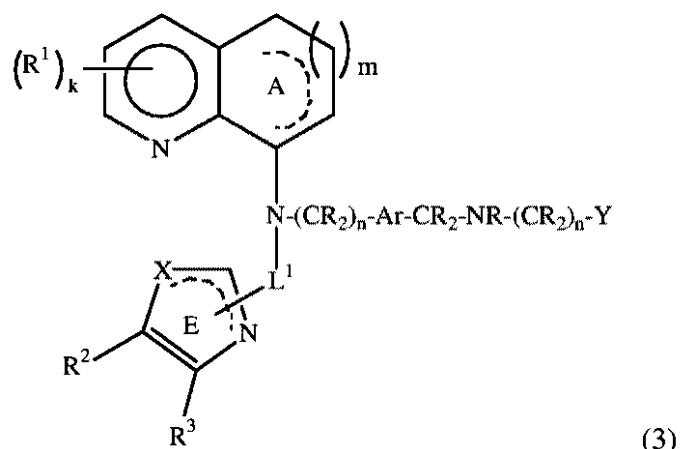
8-[[4-[[ (2- ピリジニルメチル ) アミノ ] メチル ] フェニル ] メチル ] -2,5,8- トリアザビシクロ[4.3.0]ノナン。

【0104】

式(2A)および(2B)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 00/56729に記載されており、参照により本書に組み込む。

【0105】

別のCXCR4拮抗薬の式(3)は下記である。



またはその塩、プロドラッグおよび立体化学的形態であり、ここで環Aは、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子で、任意に構成され、点線は任意の不飽和を表し、

R<sup>1</sup>はハロ、ニトロ、シアノ、随意に置換されたヒドロキシ、随意に置換されたチオール、随意に置換されたアミノ、カルボン酸塩、カルボキサミド、スルホン酸塩、スルホンアミド、炭素数2~4のアルカノイル、アルキルスルホニル、またはアロイルであり、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立的にH、随意にハロゲン化した炭素数1~4のアルキル、随意に置換されたアリールまたは複素環基であるか、またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は環Eとともに置換されたまたは非置換の5~7員環を形成することができ、

kは0~4で、

mは0~2で、

L<sup>1</sup>は随意にNまたはOを含有する炭素数1~6のアルキルの共有結合であり、

Xは非置換または置換されたC、Nであるか、またはOもしくはSで、

Arはフェニレンであり、

各nは独立的に0~2で、

各Rは独立的にHまたはアルキル(炭素数1~6)で、かつ

Yは縮合または非縮合の芳香族またはヘテロ芳香族環、または5~6員複素環基である。

【0106】

上記式(3)において、Yは置換されたまたは非置換のベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ピリジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、アザベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ベン

10

20

30

40

50

ゾフラン、チアゾール、ベンゾチアゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ピロール、インドール、インドリン、インダゾール、ピロリジン、ピロリドン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピラゾール、チオフェン、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、モルホリン、チアモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ベンゾピラン、ジオキサン、ジチアン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、またはジヒドロチオフェンから構成される群より選択される。

## 【0107】

上記式(3)において、 $L^1$ は環Eの位置2に結合することができる。環Eの点線はさらに、表示される窒素と位置2の間の二重結合を示すこともある。一例において、 $R^2$ および $R^3$ は結合して環Eへのベンゾ置換基を形成する。

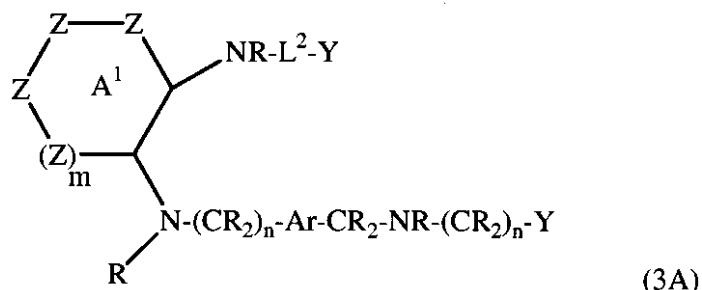
10

## 【0108】

上記式(3)において、環Aは飽和でもよい。幾つかの例において、 $m$ は1であり、 $k$ は0または1である。

## 【0109】

CXCR4拮抗薬の式(3A)は下記でもよい。



またはその塩、プロドラッグおよび立体化学的形態であり、ここで  
 $R$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $Ar$ 、および各 $Y$ は式(3)に定義され、

$L^2$ は随意にNまたはOを含有する共有結合または炭素数1~6アルキルであり、  
 および各 $Z$ は独立的に $CR_2$ 、 $NR$ 、OまたはSであり、二つの $Z$ のみが $CR_2$ 以外でありうることを  
 条件とする。

20

30

## 【0110】

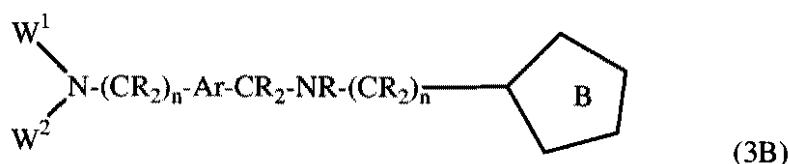
上記式(3A)において、 $L^2$ はメチレンまたはエチレンでよい。一例において、 $m$ は1であり、 $Z$ のすべての実施態様は $CR_2$ 、特に $CH_2$ である。

## 【0111】

上記式(3A)において、各 $Y$ はピリミジル、ピリジル、フェニル、ベンズイミダゾール  
 またはベンゾオキサゾールでよい。

## 【0112】

別のCXCR4拮抗薬の式(3B)は下記である。

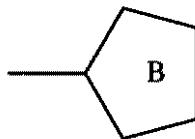


40

またはその塩、プロドラッグおよび立体化学的形態であり、ここで  
 $W^1$ は、N、OおよびSから選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含有する、单環状(5~  
 6員)または縮合二環式(8~12員)の非置換または置換された環系であり、  
 $W^2$ はHであるか、随意に置換された $C_{1-6}$ アルキル基、随意に置換された芳香族または複素  
 環基により置換された $C_{0-6}$ アルキル基、随意に置換された $C_{0-6}$ アルキルアミノまたは $C_{3-7}$   
 シクロアルキルアミノ基、および随意に置換されたカルボニル基またはスルホニルから構  
 成される一群から選択される、または

50

Ar、Rおよびnは式(3)で定義され、また、

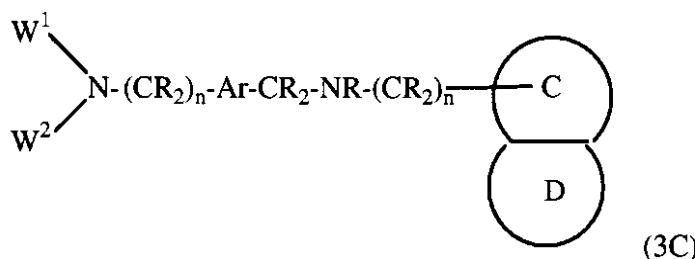


N、OおよびSから選択される1~2個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5員環である。

【0113】

別のCXCR4拮抗薬の式(3C)は下記である。

10



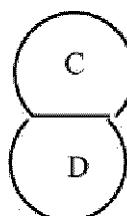
またはその塩、プロドラッグまたは立体化学的形態であり、ここで、

W<sup>1</sup>はフェニル、ピリジル、ピリジミル、イミダゾールイル、チオフェニルイル、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子を随意に持つ縮合環系であり、

20

W<sup>2</sup>はHであり、

Ar、Rおよびnは式(3)で定義され、また、



N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を随意に含有する10員の縮合環系を示す。

30

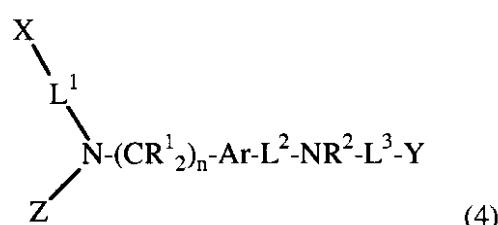
【0114】

式(3)および(3A)~(3C)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 00/2600に記載されており、参照により本書に組み込む。

【0115】

別のCXCR4拮抗薬の式(4)は下記である。

40



またはその塩、プロドラッグおよび立体化学的形態であり、ここで

Xは、N、OおよびSから選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含有する、単環状(5~6員)または縮合二環式(9~12員)の非置換または置換された環系であり、

ZはHであるか、またはN、OまたはSを含有する随意に置換された5~6員の単環式または9~12員の縮合二環式環系であり、

Arは随意に置換された芳香族またはヘテロ芳香族環であり、

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は各々、独立的に結合、CO、SO<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>であり、ここで少なくとも一

50

つのL<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>はCOまたはSO<sub>2</sub>から構成される必要があり、ここでL<sup>1</sup>はまたアルキレン（炭素数2~5）でよく、ここで一つまたは二個のCはNにより随意に交換することができ、アルキレン自体は架橋アルキレン（炭素数3~4）により随意に置換することができ、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>はまた独立的にSO<sub>2</sub>NH、CONH、SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>またはCONHCH<sub>2</sub>でよく、nは0、1、または2で、

各R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、随意に置換できる独立的にHまたは直鎖または分岐鎖または環状アルキル（炭素数1~6）であり、ここでR<sup>2</sup>はYに結合したアルキレンでよく、また、

Yは、L<sup>3</sup>に直接結合された少なくとも一つの芳香族またはヘテロ芳香族または置換されたまたは非置換の複素環から構成される。

## 【0116】

10

上記式（4）において、Xはジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ピラノピリジン、ジヒドロピラノピリジン、チアピラノピリジン、ジヒドロチアピラノピリジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、イミダゾールイル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンズイミダゾールイル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリルである。

## 【0117】

20

上記式（4）において、L<sup>1</sup>はアルキレン（炭素数2~5）でよく、ここで一つのCはNにより随意に交換でき、これは架橋アルキレン（炭素数3~4）により随意に置換することができる。例えばL<sup>1</sup>は、アルキレン、COまたはSO<sub>2</sub>でよく、Xは随意に置換されたイミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、またはベンゾオキサゾールである。別の方法として、L<sup>1</sup>は結合でよく、Xは置換されたまたは非置換のジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ピラノピリジン、ジヒドロピラノピリジン、チアピラノピリジン、ジヒドロチアピラノピリジン、ジヒドロナフチリジン、またはテトラヒドロナフチリジンである。

## 【0118】

上記式（4）において、Zは水素でもよい。

## 【0119】

30

上記式（4）において、Yは随意に置換されたイミダゾール、ベンズイミダゾール、ピリジン、ピリジン、ピリミジン、またはフェニルでよく、ここで環窒素は随意に酸化してよい。例えばYは、ハロゲン、ニトリル、アルキル、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-NRCOR、-OCOR、-CONR<sub>2</sub>、-COOR、-NO<sub>2</sub>、-NOH、-CF<sub>3</sub>で置換することができ、ここでRはHまたはアルキル（炭素数1~6）である。

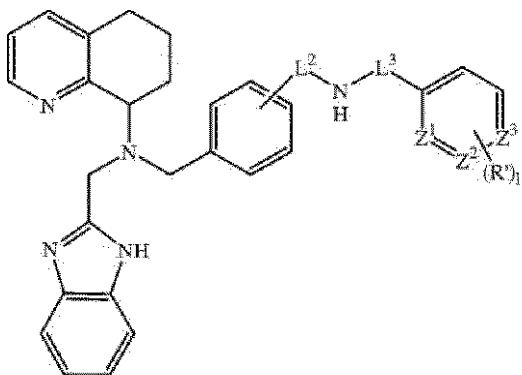
## 【0120】

上記式（4）において、各XまたはZはハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、炭素数1~10のアルキル、炭素数2~10のアルケニル、炭素数3~10のシクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、アミノ、アシル、カルボン酸塩、カルバミン酸塩、カルボキサミド、スルホニアミド、水素に結合するカルボニルまたはスルホニルにより随意に置換するか、炭素数1~10のアルキル、炭素数2~10のアルケニル、炭素数3~7のシクロアルキルまたは5~6員の单環芳香族基で置換され、またはXまたはZは5~6員の单環芳香族基、ナフチルまたは5~6員の複素環により随意に置換することができる。

## 【0121】

40

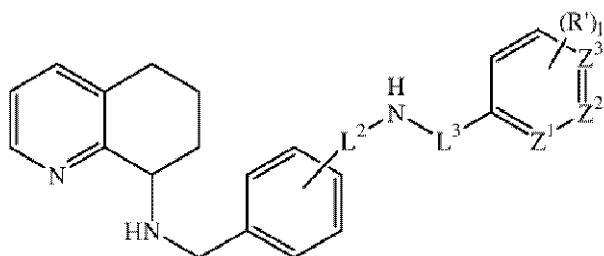
別のCXCR4拮抗薬の式（4A）は下記である。



(4A)

10

または式(4B)。



(4B)

20

ここで1は0~3であり、R'はOH、MeO、SH、SMe、CN、CO<sub>2</sub>Me、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CO、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CONH、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH、CONH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、またはMeであり、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は各々、独立的にCH、CR'またはNであり、ここでは上記Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>の二つのみをNとすることができます。

また、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は式(4)に定義されるとおりである。

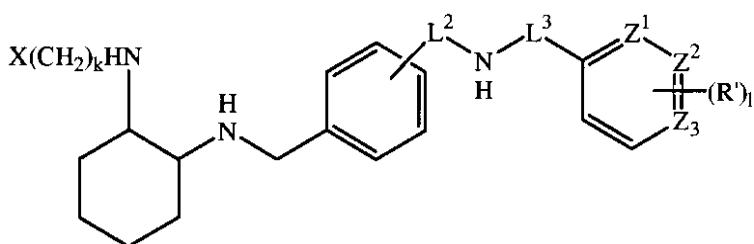
【0122】

上記式(4A)または(4B)において、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>はすべてCHまたはCR'でよい。一例においてZ<sup>3</sup>はNであり、L<sup>3</sup>はCOである。さらに、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>の一つはSO<sub>2</sub>でよく、他方は結合またはCH<sub>2</sub>である。別の方として、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>の一つはCOであり、他方は結合またはCH<sub>2</sub>である。

30

【0123】

別の実施態様において、本発明の方法において使用される化合物は式(4C)である。



(4C)

ここで1は0~3であり、R'はOH、MeO、SH、SMe、CN、CO<sub>2</sub>Me、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CO、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CONH、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH、CONH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、またはMeであり、kは0~2である。

40

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は各々、独立的にCH、CR'またはNであり、ここでは上記Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>の二つのみをNとすることができます。

またX、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は式(4)に定義されるとおりである。

【0124】

上記式(4C)において、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>はすべてCHまたはCR'でよい。一例において、Z<sup>3</sup>はNでありL<sup>3</sup>はCOである。さらに、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>の一つはSO<sub>2</sub>でよく、他方は結合またはCH<sub>2</sub>である。別の方として、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>の一つはCOでよく、他方は結合またはCH<sub>2</sub>である。

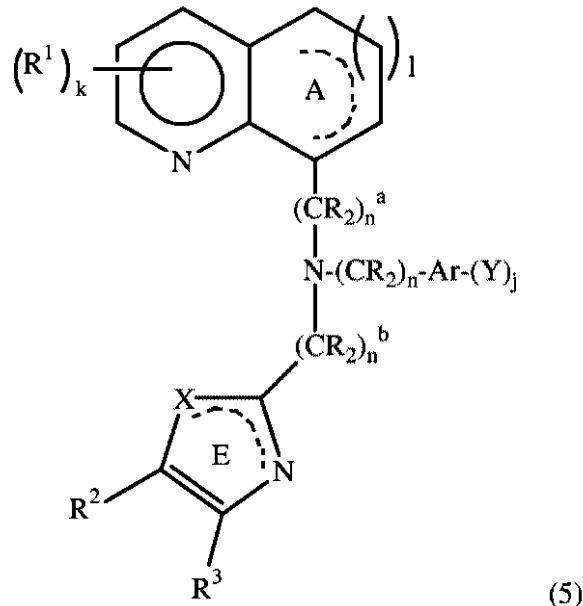
50

【0125】

式(4)および(4A)～(4C)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 00/2599に記載されており、参照により本書に組み込む。

【0126】

別のCXCR4拮抗薬の式(5)は下記である。



または塩、プロドラッグおよびその立体異性体であり、

環Aは、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子で、任意に構成され、

点線は任意の不飽和を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立的にH、ハロ、置換されたまたは非置換のアルキル、ヒドロキシル、アミノ、チオール、またはアシルであるか、またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はベンゾ環をともに形成することができ、

kは0～4で、

lは0、1、または2で、

Xは非置換または置換されたCもしくはNであるか、またはOもしくはSで、

Arは芳香族またはヘテロ芳香族の部分の残基で、

各nは独立的に0～2で、

各Rは独立的にHまたはアルキル(炭素数1～6)で、

jは0～3で、

各Yはハロ、OR、SH、SO、SO<sub>2</sub>から構成される群から独立して選択され、

随意に置換されたフェニルであり、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N=CH-NR<sub>2</sub>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHNHR、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup><sub>2</sub>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRR<sup>4</sup>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup><sub>2</sub>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup><sub>2</sub>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRR<sup>4</sup>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup><sub>2</sub>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRCO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRR<sup>4</sup>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRCO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup><sub>2</sub>、

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRCO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup><sub>2</sub>、

10

20

30

40

50

-  $(CR_2)_mNROH$ 、  
 -  $(CR_2)_mCONROH$ 、  
 -  $(CR_2)_mCR=NOH$ 、  
 -  $NHNHR$ 、  
 -  $CH=N-Z$ 、および

- グアニジノまたはアミジノ、その各々はYを介して  $(CR_2)_m$  部分に結合することができ、またここでRは、Hであるかアルキル（炭素数1～6）であり、各mは独立的に0～4であり、R<sup>4</sup>および各R<sup>5</sup>は独立的にH、アルキル（炭素数1～6）、アルケニル（炭素数2～6）、アルキニル（炭素数2～6）、またはアシル（炭素数1～6）であり、それぞれ1つ以上の非芳香族、非ヘテロ芳香族置換基により任意に置換され、またここで2つのR<sup>5</sup>は、結合して、N、O、およびSから選択される1つ以上の追加のヘテロ原子を任意に含む環状アミンを形成することもできる。

aは環AおよびNの間のリンカーを表し、

bは環EおよびNの間のリンカーを表し、また、

ここでZは、5～12員を含有する芳香族またはヘテロ芳香族部分である。

【0127】

上記式（5）において、Arは5～6員の単環または9～12員の縮合環系でよい。例えばArは、ベンゼン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ピリジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ベンゾフラン、チアゾール、ベンゾチアゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ピロール、インドール、イミダゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピラゾール、チオフェン、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、およびベンゾピランでよい。特定の例において、Arは、ベンゼン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ベンゾトリアゾール、チアゾール、ピリジン、またはピリミジンである。一つの実施態様において、少なくとも1つのYは- $(CR_2)_mNR^5_2$ である。

【0128】

上記式（5）において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、ひとまとめにしてベンゾ置換基を形成することができる。一つの実施態様において、XはNであり、環Eは一つのNに結合される結合である。一つの実施態様において、環Eは位置2の残りの分子に結合される。

【0129】

上記式（5）において、環Aは飽和でよく、1は1である。一例において、kは0～1である。別の例において、Aを含む環系はテトラヒドロキノリンまたはその置換された形態である。

【0130】

上記式（5）において、 $(CR_2)^a_n$  および  $(CR_2)^b_n$  のうち一つはCH<sub>2</sub>でよく、他方は結合である。例えば $(CR_2)^a_n$  は、結合でよく、 $(CR_2)^b_n$  はCH<sub>2</sub>である。

【0131】

式（5）を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 00/34745に記載されており、参照により本書に組み込む。

【0132】

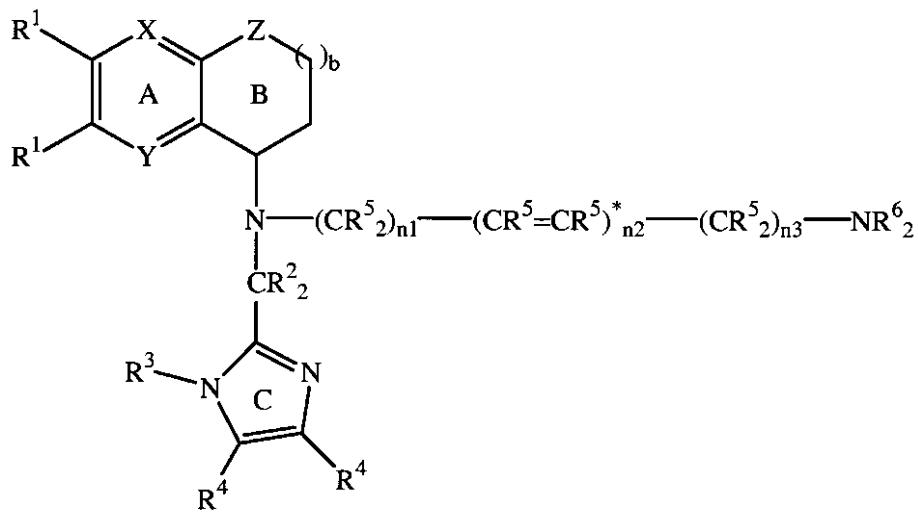
別のCXCR4拮抗薬の式（6）は下記である。

10

20

30

40



またはその塩、プロドラッグおよび立体異性体であり、

ここでXおよびYは独立的にNまたはCR<sup>1</sup>であり、

ZはS、O、NR<sup>1</sup>またはCR<sup>1</sup><sub>2</sub>であり、

各R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>は独立的にH、ハロ、O(C=O)R、NR(C=O)R、OR、SR、NR<sub>2</sub>、COOR、CONR<sub>2</sub>であり、ここでRはHまたは随意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、または、

各R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>はアルキル(C<sub>1-10</sub>)、アルケニル(C<sub>2-10</sub>)、アルキニル(C<sub>2-10</sub>)、アリール(C<sub>5-12</sub>)、アリールアルキル、アリールアルケニル、またはアリールアルキニルであり、各々が随意に含有する置換され、および随意に含有する、O、S、またはN、または随意に置換されたアシル、アリールアシル、アルキル-、アルケニル-、アルキニル-またはアリールスルホニルであり、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール部分はO、OまたはNを含有してもよく、

n1は0～4であり、

n2は0～1であり、ここで\*印は、C-CはCR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>で置換してよいことを意味し、

n3は0～4であり、ここでn1+n2+n3は2よりも大きいかこれに等しく、

bは0～2で、

ここでR基の下記の組み合わせは、環を形成するために結合してもよく、当該環は飽和または不飽和でもよい。

R<sup>2</sup>+R<sup>2</sup>

一つのR<sup>2</sup>+R<sup>3</sup>

R<sup>3</sup>+一つのR<sup>4</sup>、

R<sup>4</sup>+R<sup>4</sup>、

一つのR<sup>5</sup>+別のR<sup>5</sup>、

一つのR<sup>5</sup>+一つのR<sup>6</sup>、および

R<sup>6</sup>+R<sup>6</sup>、

ここで環は、環形成への参加が二つのR<sup>5</sup>である場合には芳香族でなくてもよく、およびここでn2は1であり、n1またはn3も0ではありえない。

【0133】

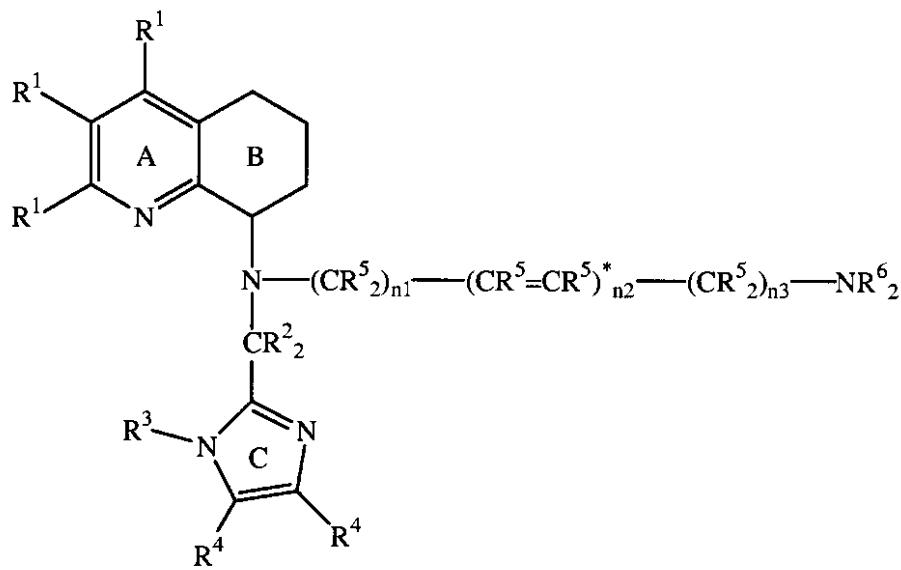
別のCXCR4拮抗薬の式(6A)は下記である。

20

20

30

40



10

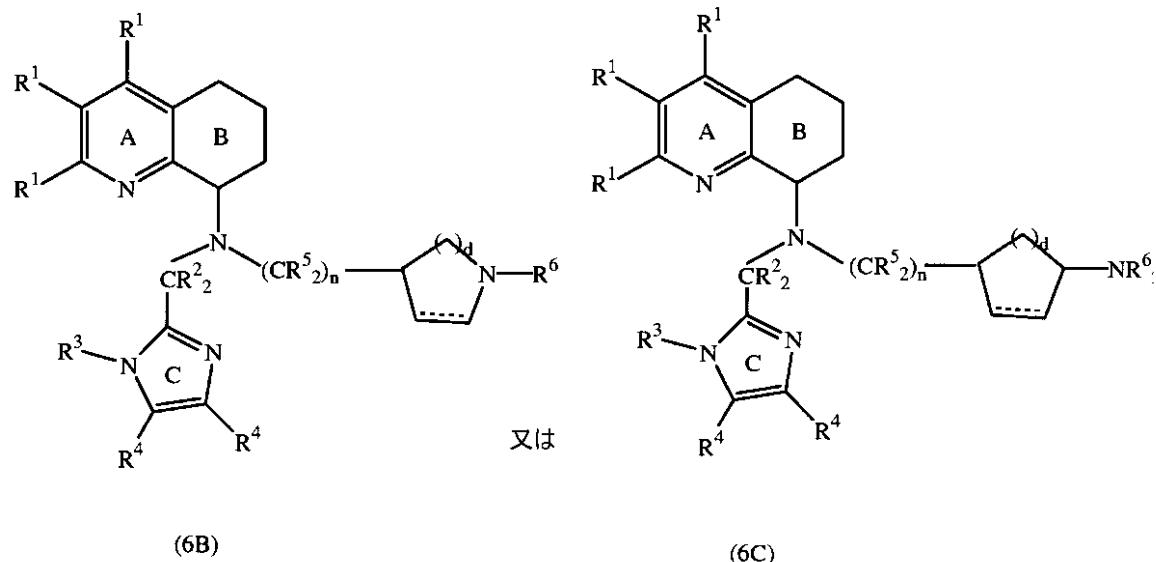
(6A)

または塩、プロドラッグおよびその立体異性体であり、また $R^1 \sim R^6$ および $n1 \sim n3$ は、式(6)に定義される。

【 0 1 3 4 】

別の拮抗薬は式 ( 6B ) または式 ( 6C ) である。

20



30

▽は

(6B)

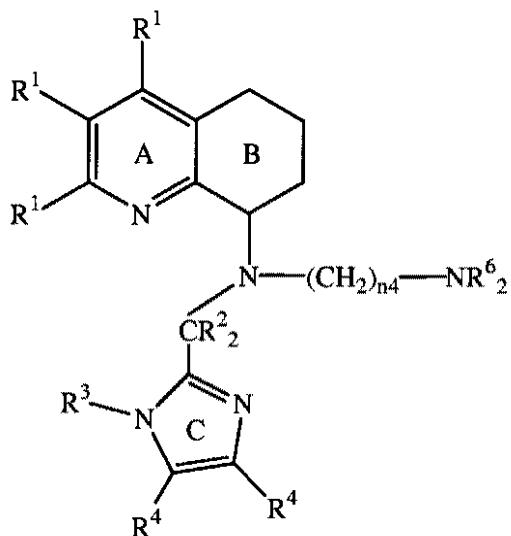
66

または塩、プロドラッグおよびその立体異性体であり、ここで $n$ は0~1であり、 $d$ は0~3であり。点線は隨意の結合であり、 $R^1 \sim R^6$ は式(6)の通り定義される。

【 0 1 3 5 】

また別の実施態様において、本発明の方法において使用される化合物は式(6D)である。

40



(6D)

10

20

30

40

50

またはその塩、プロドラッグおよび立体異性体であり、ここでR<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>は式(6)に定義され、n4は2-6である。

【0136】

上記式(6)または(6A)～(6D)において、各R<sup>1</sup>はH、ハロ、アルキル、アルコキシ、またはCF<sub>3</sub>でよい。一つの実施態様において、各R<sup>2</sup>はHまたはアルキルである。別の実施態様において、各R<sup>3</sup>はH、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、またはアリールである。

【0137】

上記式(6)または(6A)～(6D)において、各R<sup>4</sup>はH、ハロ、アルキル、またはアリールでよい。別 の方法として、二つのR<sup>4</sup>は随意に置換された芳香族またはヘテロ芳香族環を形成してもよい。例えば二つのR<sup>4</sup>は、フェニルまたはピリジル環を形成してもよく、これはハロ、アルキル、ハロゲン化したアルキル、ヒドロキシ、またはアルコキシにより置換してもよい。

【0138】

上記式(6)または(6A)～(6D)において、各R<sup>5</sup>はH、アルキル、またはアルケニルでよく、ここで上記アルキルまたはアルケニルは随意に置換してよい。一つの実施態様において、单一の炭素、または非近接もしくは近接の炭素上のアルキルまたはアルケニル置換基は飽和または不飽和の環を形成する。一例において、置換基は非芳香族環を形成する。別の実施態様において、一つのR<sup>5</sup>はオキシム、アルキル化されたオキシム、アルキル化されたヒドロキシルアミン、ヒドロキシルアミンまたはハロである。

【0139】

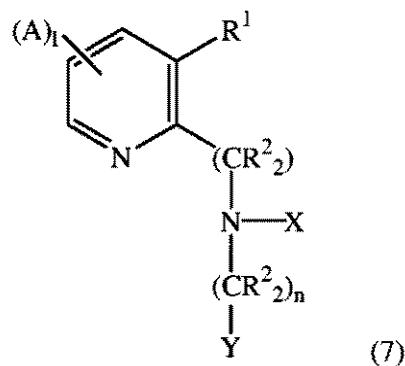
上記式(6)または(6A)～(6D)において、各R<sup>6</sup>は独立的にH、またはアリールアルキルまたはアリールスルホニルでよく、ここでアリール部分はヘテロ原子から構成され、または二つのR<sup>6</sup>はグアニジル、カルボニル、またはカルバミノ基から構成される。一つの実施態様において、二つのR<sup>6</sup>をひとまとめにして、または一つのR<sup>5</sup>および一つのR<sup>6</sup>をひとまとめにして飽和されたまたは不飽和の環または芳香族環を形成してもよく、ここで各環は随意にN、SまたはOを含有してよい。

【0140】

式(6)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 03/055876に記載されており、参照により本書に組み込む。

【0141】

別のCXCR4拮抗薬の式(7)は下記でもよい。



10

または塩、プロドラッグおよびその立体異性体であり、

ここでXは $(CR^3_2)_o - (CR^3 = CR^3)_p - (CR^3_2)_q - NR^5_2$ 、 $(CR^3_2)_r - R^4$ 、または隨意に置換されたベンジル、または隨意にN、OまたはSを含有する単環または二環であり、Yは窒素原子を含有する隨意に置換された5~12員の複素環であり、上記複素環は単環または縮合でよく、芳香族または一部芳香族であり、

AおよびR<sup>1</sup>は独立的にハロ、 $CF_3$ 、シアノ、ニトロ、OR、SR、 $NR_2$ 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、 $NSO_2R$ 、O $SO_2R$ 、またはOSO<sub>2</sub>NRであり、各RはH、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール、またはAおよびR<sup>1</sup>は独立的に隨意に置換されたアルコキシ( $C_{1-10}$ )、アルキル( $C_{1-10}$ )、アルケニル( $C_{2-10}$ )、アルキニル( $C_{2-10}$ )、アリール(5~12員)、アリールアルキル、アリールアルケニル、またはアリールアルキニルであり、その各々は隨意にO、S、またはNを含有してもよく、

20

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立的にHまたは隨意に置換されたアルキルであり、

R<sup>4</sup>は隨意に置換された複素環またはヘテロアリールであるか、またはR<sup>4</sup>は尿素、ヒドロキシウレア、スルファミド、アセトアミド、グアニジン、シアヌアミド、ヒドロキシルアミン、シアヌアミド、イミダゾリジン-2-オン、またはニコチンアミド部分から構成され、その各々は複素環で置換してもよく、

R<sup>5</sup>はHまたはアルキルであり、

1およびnは独立的に0~4であり、

pは0~1で、

oおよびqは独立的に1~4であり、および

rは1~6である。

30

#### 【0 1 4 2】

上記式(7)において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の少なくとも一つはHでなくともよく、アリールまたはヘテロアリールなどのさらなる環を形成するために結合してもよい。一例において、二つのAはさらなる環を形成しなくてもよい。別の例において、Xは $(CR^3_2)_r - R^4$ であり、rは少なくとも二つであり、R<sup>4</sup>は2-ピリジニル、キノリニル、イミダゾールイルまたはフランである。

#### 【0 1 4 3】

上記式(7)において、Xは $(CR^3_2)_o - (CR^3 = CR^3)_p - (CR^3_2)_q - NR^5_2$ でよく、ここで各R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は独立的にHであり、pはゼロでもよい。特定の実施態様において、oおよびqはひとまとめにして2~6である。別の方針として、Xは $(CR^3_2)_r - R^4$ でよく、ここでR<sup>4</sup>は複素環またはヘテロアリールであり、その各々は窒素原子を含有する。例えばR<sup>4</sup>は、アゼチジン、ピロリジニル、ピリジニル、チオフェニル、イミダゾールイル、またはベンズイミダゾリルでよい。別の方針として、Xはシクロヘキシル、ピペリジン、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンまたは3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンなど、N、OまたはSを隨意に含有する単環または二環でよい。また別の実施態様において、Xは隨意に置換されたベンジル、特に二置換ベンジルである。

40

#### 【0 1 4 4】

上記式(7)において、Yは分子の残り部分に付着する原子に近接する窒素原子を含有する5~6員の複素環でよい。5~6員の複素環は別の環に縮合してもよい。例えばYは、ピリ

50

ジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、イソキノリン、テトラヒドロキノリン、ピリダジン、チアゾール、またはベンゾイミダゾールでよい。特定の例において、Yはテトラヒドロキノリン、特に位置8で分子の残り部分に付着する5,6,7,8テトラヒドロキノリン部分である。

【0145】

上記式(7)において、随意に置換された各部分は、ヘテロ原子、ハロ、 $CF_3$ 、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アミド、イミノ、シアノ、スルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{2-6}$ アルケニルにより置換してもよく、その各々はN、O、またはS、あるいはアリール、ヘテロアリール、炭素環式または複素環で置換され、その各々はさらに同一の置換基により置換してもよい。

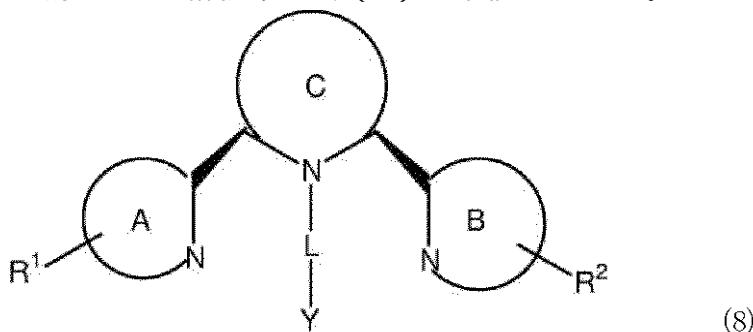
10

【0146】

式(7)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 04/091518に記載されており、参照により本書に組み込む。

【0147】

別のCXCR4拮抗薬の式(8)は下記でもよい。



20

またはその塩、プロドラッグおよび立体異性体であり、ここで環AおよびBは各々、独立的に随意に置換された5~6員の单環ヘテロアリールであり、

環Cは随意に置換された飽和または一部飽和の5~7員環であり、窒素に加えヘテロ原子を含有してもよく、ここで上記ヘテロ原子はN、OまたはSであり、YはH、一つ以上のヘテロ原子を含有する $C_{1-6}$ アルキル、または環状部分であり、その各々が随意に置換され、

30

$R^1$ および $R^2$ は独立的に、H、ハロまたは随意に置換されたアルキルであり、Lは $(CR^3_2)_1$ または $NR(CR^3_2)_1$ であり、ここでアルキル結合はアルケニルまたはアルキニル結合により交換することができ、

1は1~6で、

各 $R^3$ はHまたはアルキルである。

【0148】

上記式(8)において、Cがピペリジニルまたは1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルであり、環AおよびBがピリジニルである場合は、 $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一つはHでなくてもよい。別の実施態様において、環Cがピペリジニルおよび環AおよびBがピリジニルである場合には、 $R^1$ および $R^2$ は両方ともにナフタレンニルではない。また別の実施態様においてL-Yが $CH_3$ である場合、環Cは4-オキソ-ピペリジン-3,5-ジカルボン酸ではなく、L-Yがベンジルの場合、環Cは4-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸エステルではない。

40

【0149】

上記式(8)において、 $R^1$ および $R^2$ は環Cへの結合に近接する位置でもよい。一例において、 $R^1$ および $R^2$ はメチルなど独立的に非置換のアルキルである。

【0150】

上記式(8)において、環AおよびBは各々、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダ

50

ジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,4,5-テトラジン、ピロール、イミダゾール、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、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、1,2,3-ベンゾトリアジン、1,2,4-ベンゾトリアジン、インドール、ベンズイミダゾール、IH-インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズ[d]イソオキサゾール、ベンズ[d]イソチアゾール、またはプリンでもよい。特定の例において、環AおよびBは各々ピリジン、ピリミジン、イミダゾール、またはベンズイミダゾールであり、環AおよびBの各々は同一でもよい。環AおよびBはまた、単一の置換基を含有してもよく、これは環を環Cに連結する結合に近接した位置において同一でありえる。

10

## 【0151】

上記式(8)において、環Cは飽和環でもよく、または二重結合を含有してもよい。例えば環Cは、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロ-IH-アゼピン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、アゾカン、2,3,4,7-テトラヒドロ-IH-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-IH-アゼピン、3-ピロリン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-IH-ベンゾ[d]アゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-IH-ベンゾ[c]アゼピン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、オキセパン、チエパン、オキソカン、またはチオキサンでもよい。特定の例において、環Cはピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはヘキサヒドロ-IH-アゼピンである。環Cは隨意に置換されたアルキル、ハロ、シアノ、オキシム、ORまたはC=N-ORにより置換してもよく、ここでRは隨意に置換されたアルキルである。

20

## 【0152】

上記式(8)において、Yは下記から構成される群より選択してよい。

- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>(CR<sub>3</sub>),
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRCO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>R,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRCO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRCO(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CR=NOH,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N[(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R]<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>ONRCONR<sub>2</sub>,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR-(CO)<sub>m</sub>Z,
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR-(CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Z、および
- (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CR=N=Z、

30

40

50

ここで各RはHまたは隨意に置換されたアルキルであり、

50

各mは独立的に0～4で、

Zは、5～12員を含有した随意に置換される芳香族またはヘテロ芳香族部分である。

【0153】

特定の実施態様において、Yは $(CH_2)_1NR_2$ であり、1は1～10である。別の方法として、Yは5～12員の芳香族、ヘテロ芳香族、または複素環部分でよく、その各々は単環または縮合環でもよい。例えばYは、フェニル、イミダゾール、ピリジン、チオフェン、ピロリジン、ピラゾール、ピペリジン、アゼチジン、ベンズイミダゾール、ベンゾ[d]イソオキサゾール、またはチアゾールでよい。さらにYは、ハロ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ハロゲン化したアルキル、置換されたカルボニル、N、OまたはSを含有する5～12員のアリールまたはヘテロアリールなどの環状部分、またはアルキル、アルケニル、または一つ以上のN、O、Sを随意に含有するヘテロアルキル部分で随意に置換してよく、その各々は随意に置換され、随意に酸化物の形態をとる。特定の例において、Yはピリジン、フェニル、ピペリジンまたは2H-テトラゾールで置換される。

10

【0154】

上記式(8)において、随意に置換された各基は、ヘテロ原子、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アミド、シアノ、またはスルホニルなどの無機部分により置換してよく、またはアルキル( $C_{1-10}$ )、アルケニル( $C_{2-10}$ )、アルキニル( $C_{2-10}$ )、アリール(5～12員)、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルにより置換してもよく、その各々はO、S、またはNなどのヘテロ原子を随意に含有してよく、その各々は同一置換基によりさらに置換してもよい。例えば随意に置換された各アルキルは、N、O、またはSなどのヘテロ原子、または炭素環、複素、アリールまたはヘテロアリールの置換基で置換してよい。

20

【0155】

式(8)を持つ化合物およびかかる化合物の合成方法は、WO 04/093817、および2004年10月28日に出願された米国特許出願番号10/977,221に規定されており、その各々を参照により本書に組み込む。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/75376									
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: A61K 38/02( 2006.01),38/18( 2006.01),38/19( 2006.01);C07K 14/475( 2006.01),14/52( 2006.01);C12P 21/00( 2006.01)											
USPC: 424/184.1,198.1;435/4;514/2,12;530/399 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/184.1, 198.1; 435/4; 514/2, 12; 530/399											
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) Please See Continuation Sheet											
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 80%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 10%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US2003/0130250 (BRIDGER et al.) 10 July 2003 (10.07.2003), page 11, [0345]; page 12, [0356]; page 16, [0386]</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KING et al. Rapid Mobilization of Murine Hematopoietic Stem Cells with Enhanced Engraftment Properties and Evaluation of Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization in Rhesus Monkeys by a Single Injection of SB-251353, a Specific Truncated Form of the Human CXC Chemokine GRObeta. Blood. March 2001, Vol 97. No. 6, pages 1534-1542, especially page 1534, column 2; page 1536, column 2; page 1537, column 1 and Table 2, Figure 2; page 1539, column 2.</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US2003/0130250 (BRIDGER et al.) 10 July 2003 (10.07.2003), page 11, [0345]; page 12, [0356]; page 16, [0386]	1-18	Y	KING et al. Rapid Mobilization of Murine Hematopoietic Stem Cells with Enhanced Engraftment Properties and Evaluation of Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization in Rhesus Monkeys by a Single Injection of SB-251353, a Specific Truncated Form of the Human CXC Chemokine GRObeta. Blood. March 2001, Vol 97. No. 6, pages 1534-1542, especially page 1534, column 2; page 1536, column 2; page 1537, column 1 and Table 2, Figure 2; page 1539, column 2.	1-18
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US2003/0130250 (BRIDGER et al.) 10 July 2003 (10.07.2003), page 11, [0345]; page 12, [0356]; page 16, [0386]	1-18									
Y	KING et al. Rapid Mobilization of Murine Hematopoietic Stem Cells with Enhanced Engraftment Properties and Evaluation of Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization in Rhesus Monkeys by a Single Injection of SB-251353, a Specific Truncated Form of the Human CXC Chemokine GRObeta. Blood. March 2001, Vol 97. No. 6, pages 1534-1542, especially page 1534, column 2; page 1536, column 2; page 1537, column 1 and Table 2, Figure 2; page 1539, column 2.	1-18									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 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											
Date of the actual completion of the international search 31 December 2007 (31.12.2007)		Date of mailing of the international search report <b>11 JAN 2008</b>									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer <b>Bridget E. Bunner</b> Telephone No. (571) 272-1600									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/US07/75376
---

Continuation of B, FIELDS SEARCHED Item 3:  
DIALOG (file biosci); EAST (JPO, EPO, USPAT, DERWENT); US-PGPUB; PALM; MEDLINE  
search terms: inventors' names, mobilization, CXCR4 inhibitor, AMD3100, GRObeta, CXCL2, MIP2alpha, G-CSF,

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 43/00	1 0 7

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ペルス、ルイス、エム .

アメリカ合衆国 インディアナ 4 6 2 2 0 インディアナポリス スプルース ノール コート  
5 7 7 7

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA23 BA44 MA02 NA05 NA06 ZB26 ZB27 ZC75  
4C086 AA01 AA02 BC58 MA03 MA04 MA07 NA05 NA06 ZB22 ZB26  
ZB27 ZC75