[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/40 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780028588.X

[43] 公开日 2009 年 7 月 29 日

[11] 公开号 CN 101495115A

[22] 申请日 2007.8.2
[21] 申请号 200780028588.X
[30] 优先权
[32] 2006. 8. 2 [33] US [31] 60/835,290
[86] 国际申请 PCT/US2007/075064 2007.8.2
[87] 国际公布 WO2008/017025 英 2008.2.7
[85] 进入国家阶段日期 2009.2.1
[71] 申请人 健赞股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 G·布里杰 L·M·佩鲁斯
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 余 颖
权利要求书 2 页 说明书 77 页

[54] 发明名称

组合治疗

[57] 摘要

描述了通过给予至少一种 CXCR4 抑制剂与至少一种 VLA－4 抑制剂的组合而将祖细胞和/或干细胞从骨髓转移入血流的方法。 这些组合还可用于治疗多发性骨髓瘤。

1. 有效量的至少一种 CXCR4 抑制剂与有效量的至少一种 VLA-4 抑制剂的组合在转移祖细胞和/或干细胞进入对象的血流的方法中的应用。

2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，该方法还包括从该血流收集所述转移的细胞。

3. 如权利要求 2 所述的应用，其特征在于，通过血浆分离置换法进行所述收集。

4. 如权利要求 2 所述的应用，其特征在于，该方法还包括离体培养所述收集的细胞。

5. 如权利要求 2 所述的应用，其特征在于，该方法还包括将所述收集的细胞给予受者对象。

6. 如权利要求 5 所述的应用，其特征在于，所述受者对象与供者对象相同。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的应用，其特征在于，所述 CXCR4 抑制剂是 AMD3100。

8. 如权利要求 1-6 中任一项所述的应用，其特征在于，所述 VLA-4 抑制剂是 AMD15057。

9. 有效量的至少一种 CXCR4 抑制剂与有效量的至少一种 VLA-4 抑制剂的组合或有效量的至少一种 CXCR4 抑制剂与有效量的至少一种 CXCR2 激动剂的组合在增强患造血性或骨髓恶性疾病的对象的化疗或放疗效力中的应用。

10. 如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述恶性疾病是淋巴瘤或白血病。

11. 如权利要求 9 或 10 所述的应用，其特征在于，所述 CXCR4 抑制剂是 AMD3100。

12. 如权利要求 9 或 10 所述的应用，其特征在于，所述 VLA-4 抑制剂是 AMD15057。

13. 如权利要求 9 或 10 所述的应用，其特征在于，所述 CXCR2 激动剂是 GROβ 蛋白。

14. 有效量的至少一种 CXCR4 抑制剂与有效量的至少一种 VLA-4 抑制剂的组合在治疗对象的多发性骨髓瘤中的应用。

15. 如权利要求 14 所述的应用，其特征在于，所述 CXCR4 抑制剂是 AMD3100。

16. 如权利要求 14 所述的应用，其特征在于，所述 VLA-4 抑制剂是 AMD15057。

17. 一种组合物，其包含至少一种 CXCR4 抑制剂和至少一种 VLA-4 抑制剂作为活性成分，连同药学或兽医学上的赋形剂。

组合治疗

相关申请

本申请要求2006年8月2日提交的美国临时申请序列号60/835,290的优先权，该篇申请通过引用全文纳入本文。

技术领域

本发明属于治疗和医学化学领域。具体地说，本发明涉及采用组合治疗快速转移(mobilize)包括癌前祖细胞和/或干细胞在内的祖细胞/干细胞进入血流的方法。

背景技术

外周血干细胞移植(PBSCT)是从患者的血液中获得祖细胞和/或干细胞并将之用于恢复经历化疗和/或放疗的患者(在一些情形中，包括献血者)免疫系统的新技术。为获得干细胞，必须转移这些细胞或使它们从骨髓移入外周血。这种移植成功(通过患者免疫系统快速而持续地恢复来确定)的最强标志是可用于移植的干细胞数量。干细胞移植的特征在于同种异体移植或自体移植，前者移植来自健康献血者(通常是同胞)的细胞，而后者从患者收集细胞，化疗后重新输注。

目前转移骨髓祖细胞和/或干细胞进入血流的方案利用生长因子，例如G-CSF (Neupogen®)。G-CSF可单用或可与化疗药物，例如Cytoxan®联用。在两种情形中，转移祖细胞和/或干细胞要求用G-CSF处理约5-10天，其明显的相关副作用是，例如骨痛和热性嗜中性白细胞减少症。

干细胞收集(称为血浆分离置换法)最长需要4-5小时。利用静脉内试管，患者的血液可经血浆分离置换机连续循环并输回该患者。血浆分离置换机分开不同类型的血液和免疫细胞。患者可能需要先进行多期血浆置换，再收集足够量的干细胞用于干细胞移植。当用G-CSF转移时，在血浆置换期间连续给予

G-CSF。一旦收集到目标数量的干细胞，保存它们直至用于移植。

在一些实施方式中，供者/患者接受化疗以治疗癌症。该治疗不仅破坏癌症，还严重损伤免疫系统。化疗后，一旦患者稳定，可通过静脉内输注将保存的干细胞移植回该患者。给予患者抗生素和输血以防感染，同时恢复他们的免疫系统。一旦处于血流中，干细胞迁移入骨髓。在 11-30 天期间，这些干细胞的数量增加，从而发育成不同类型的细胞，包括血小板和免疫细胞，例如嗜中性白细胞。

现已报道了其它因子或物质能增加人和动物对象的循环白细胞和祖细胞。这些物质包括 AMD3100、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白介素-1 (IL-1)、白介素-3 (IL-3)、白介素-8 (IL-8)、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3 融合蛋白)、巨噬细胞炎性蛋白、干细胞因子 (SCF)、血小板生成素、flt3、myelopoietin、抗-VLA-4 抗体、抗-VCAM-1 和生长相关癌基因 (GRO)。这些物质可用作单一药剂或组合使用(Dale，D.等，*Am. J. of Hematol.* (1998) 57:7-15；Rosenfeld，C.等，*Bone Marrow Transplantation* (1997) 17:179-183；Pruijt，J.等，*Cur.Op. in Hematol.* (1999) 6:152-158；Broxmeyer，H.等，*Exp. Hematol.* (1995) 23:335-340；Broxmeyer 等，*Blood Cells，Molecules and Diseases* (1998) 24:14-30；Glaspy，J.等，*Cancer Chemother. Pharmacol.* (1996) 38(增刊):S53-S57；Vadhan-Raj，S.等，*Ann. Intern. Med.* (1997) 126:673-681；King，A.等，*Blood* (2001) 97:1534-1542；Glaspy，J.等，*Blood* (1997) 90:2939-2951；和 Papayannopoulou，T.等，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:9647-9651)。

最近，抗原-4(VLA-4) (也称为$\alpha_4\beta_1$)是在造血单核的细胞和嗜酸性粒细胞上发现的异二聚细胞表面分子。VLA-4 的天然配体是血管细胞粘附分子(VCAM-1)和纤连蛋白的另路剪接连续区段(CS-1)。发现 VCAM-1 是内皮细胞和胃肌肉细胞组成型的。细胞因子，例如肿瘤坏死因子-α、白介素-1 (IL-1)和白介素-4 (IL-4)上调和(up-regulate)和诱导其它细胞类型上 VCAM-1 的表达。VLA-4 的组成型或非活化形式需要活化以结合 VCAM-1。细胞因子，例如 IL-1 和 IL-4 以及某些刺激抗体，例如抗-CD3 和 CD28 Ab 可活化 VLA-4，从而导致高亲和力结合并促进经内皮血细胞渗出。VLA-4 受体主

要负责单核的细胞运输。有人提出 VLA-4 拮抗剂可有效治疗其中细胞累积或募集是病因的疾病。研究显示抗-VLA-4 抗体和 VLA-4 拮抗剂在变应性脑炎、非肥胖糖尿病、哮喘和类风湿性关节炎的动物模型中能抑制细胞累积。研究显示在小鼠和灵长类中给予针对 VLA-4 的抗体(作为单一药剂或与生长因子，例如 G-CSF 组合)可将造血祖细胞转移入循环。最近，人源化抗-VLA-4 抗体(Tysabri®，那他珠单抗(natalizumab))批准用于治疗多发性硬化症(Miller，D.H.等，*N. Engl. J. Med*，(2003) 348:15-21)。

趋化因子受体 CXCR4 及其天然配体基质细胞衍生因子-1(SDF-1)看来在血细胞的发育和成熟过程中至关重要，其中成熟血细胞衍生自包括骨髓在内的特定造血组织中的造血前体细胞(祖细胞)和干细胞(综述参见，Maekawa，T.等，*Internal Med.* (2000) 39:90-100；Nagasawa，T.等，*Int. J. Hematol.* (2000) 72:408-411)。CXCR4 或 SDF-1 敲除小鼠显示造血缺陷的报道证明该情况(Ma，Q.等，*Proc. Natl. Acad. Sci USA* (1998) 95:9448-9453；Tachibana，K.等，*Nature* (1998) 393:591-594；Zou，Y-R.等，*Nature* (1998) 393:595-599)。还知道 CD34+祖细胞表达 CXCR4，并需要骨髓基质细胞产生的 SDF-1 用于化学引诱和移入(Peled，A.等，*Science* (1999) 283:845-848)，在体内，SDF-1 对于 CD34+细胞 (Aiuti，A.等，*J. Exp. Med.* (1997) 185:111-120；Viardot，A.等，*Ann. Hematol.* (1998) 77:194-197)和祖细胞/干细胞 (Jo，D-Y.等，*J. Clin. Invest.* (2000) 105:101-111)是趋化性的。对于其它几种更定型的祖细胞和成熟血细胞，包括 T-淋巴细胞和单核细胞(Bleul，C.等，*J. Exp. Med.* (1996) 184:1101-1109)、原和前-B 淋巴细胞 (Fedyk，E. R.等，*J. Leukoc. Biol.* (1999) 66:667-673；Ma，Q.等，*Immunity* (1999) 10:463-471)和巨核细胞 (Hodohara，K.等，*Blood* (2000) 95:769-775；Riviere，C.等，*Blood* (1999) 95:1511-1523；Majka，M.等，*Blood* (2000) 96:4142-4151；Gear，A.等，*Blood* (2001) 97:937-945；Abi-Younes，S.等，*Circ. Res.* (2000) 86:131-138)，SDF-1 还是经 CXCR4 受体传导信号的重要化学引诱物。

最近的研究提示骨髓中 SDF-1 信号传导和 VLA-4 介导的细胞粘附之间有串话，其中证据表明 SDF-1α 增加 VLA-4 粘附活性代表了 CD34+祖细胞归巢至骨髓的重要起始步骤(Hidalgo，A.等，*Ex. Hematol* (2001) 29:345-355；Peled，

A.等，*J Clin Invest* (1999) 104:1199-1211)。

据信，CD34+群是主要负责化疗后改善恢复时间的组分以及最可能负责长期移入和造血恢复的细胞(Croop，J. M.等，*Bone Marrow Transplantation* (2000) 26:1271-1279)。CD34+细胞重移入的机制可能是因为 SDF-1 对表达 CXCR4 的细胞的趋化作用(Voermans，C.，*Blood* (2001) 97:799-804；Ponomaryov，T.等，*J. Clin. Invest.* (2000) 106:1331-1339)。此外，研究还显示成年人造血干细胞能在小鼠中恢复受损的心脏组织(Jackson，K.等，*J. Clin. Invest.* (2001) 107:1395-1402；Kocher，A.等，*Nature Med.* (2001) 7:430-436)。

因此，有人估计 CXCR4 受体在控制细胞定位和分化中的作用极其重要。化合物 AMD3100，即 1,1[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷，是已知的 CXCR4 拮抗剂，其本身转移祖细胞 (参见，例如 Hubel，K.等，*Supportive Cancer Therapy* (2004) 1:165-172，引用了 De Clercq，E.等，*Nat. Rev. Drug Discov.* (2003) 2:581-587)。此外，PCT 公布 WO 00/45814 公开了包括 AMD3100 在内的各种环状多胺化合物能提高白细胞计数。WO 03/011277 还显示包括 AMD3100 在内的这些化合物能转移祖细胞/干细胞，从而能收集它们并重建受损的心脏组织。还述及了 AMD3100 与各种其它因子的组合，所述其它因子包括 GM-CSF、IL-1、IL-3、IL-8、PIXY-321 巨噬细胞炎性蛋白、皮肤细胞因子、血小板生成素、生长相关癌基因或化疗、或其它活性成分，通常是例如抗生素、维生素、植物提取物、消炎药、葡萄糖、解热药、镇痛剂。AMD3100 显示在胶原诱导关节炎的小鼠模型中有保护作用(Matthys，P.等，*J. Immunol.* (2001) 167:4686-4692)。WO 06/020891 描述了利用 CXCR4 拮抗剂与 GROβ蛋白的组合转移干细胞。

WO 06/023396 指导了利用抗-α4 抗体或阻断肽抑制 VLA-4 及其配体之间相互作用在包括哮喘、多发性硬化症、炎性肠病和类风湿性关节炎在内的几种疾病动物模型中有疗效。抗 α4 的人源化单克隆抗体，纳他珠单抗(Antegren®，EB 公司(Elan/Biogen))已证明在治疗多发性硬化症中的疗效。WO 06/036371 描述了用抗-VLA-4 抗体和第二生物剂治疗免疫疾病或炎性疾病，例如多发性硬化症的组合治疗。

虽然大多数用作干细胞供者的患者可以提供足够量的细胞，但大量患者未

能收集到用于移植的最低量细胞。现已发现 60-75%的患者在移植后未接受最佳数量的细胞(国际血液和骨髓移植研究中心(Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (CIBMTR)登记数据 1998-2002)。因此，这些患者不得不经历额外的干细胞收集以获得足够量的干细胞。许多这样的患者具有较高的严重感染危险，从而需要抗生素治疗、输血和延长住院时间。在最坏的情形中，一些患者的免疫系统未恢复，他们死于感染。

现已发现 CXCR4 拮抗剂和 VLA-4 拮抗剂组合对于转移干细胞和/或祖细胞特别有效。就涉及造血恶性肿瘤的化疗而言，从骨髓转移细胞也是相关的。具体地说，如果白血病或前白血病细胞维持在骨髓中或被吸引到骨髓中而不是维持在更易于治疗它们的循环中，那么白血病的化疗或放疗的效果可能较低。

在骨髓的微环境中，SDF-1 用作不成熟和成熟造血细胞的强效化学引诱物，因此白血病祖细胞上表达 CXCR4 可导致它们向骨髓微环境归巢。关于 B 慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)患者的白血病细胞检测到 CXCR4 水平升高(Mohle，R.等，*Leukemia* (1999) 13:1954-1959)。然而，关于 T-ALL 患者的白血病细胞或 AML 患者的白血病细胞未检测到水平升高(Mohle 等，同上；Voermans，C.等，*Leukemia* (2002) 16:650-657；Bradstock，K. F.等，*Leukemia* (2000) 14:882-888；Dialynas，D. P.等，*Stem Cells* (2001) 19:443-452；Shen，W.等，*Exp. Hematol.* (2001) 29:1439-1447)。还发现在慢性淋巴细胞性白血病(CLL)中，血液衍生的粘附性保育-样(nurse-like)细胞自分泌 SDF-1 能防止白血病 B 细胞自发凋亡(Burger，J. A.等，*Blood* (2000) 96:2655-2663)。各种类型的 AML 之间 CXCR4 的表达水平不同(Rombouts，E. J.等，*Blood* (2004) 104:550-557；Fukuda，S.等，*Blood* (2005) 105:3117-3126)。还有报道说 CXCR4 介导前-B-ALL 和 AML 细胞归巢和移入骨髓，虽然也可能涉及其它因子(Shen 等，同上；Tavor，S.等，*Cancer Res.* (2004) 64:2817-2824)。这些研究提示 SDF-1/CXCR4 相互作用参与白血病细胞的微环境调节，其中这种相互作用可在残留的化疗后 AML 接触其它化疗剂的耐受中起作用。此外，Papayannopoulou (*Blood* (2004) 103:1580-1585)描述了 CXCR4 拮抗剂或 GROβ(CXCR2 激动剂)提高祖细胞和/或干细胞群的能力。Pelus，L. M.等(*Blood* (2004) 103:110-119) 描述了 G-CSF 和 GROβ/CXCL2 及

$GRO\beta_t/CXCL2_{\delta 4}$的组合可转移造血干细胞和祖细胞。

需要提供能转移前癌性或癌细胞脱离骨髓并进入外周血系统的这种治疗方法，其中这些细胞可接触化疗剂。本发明通过联用至少一种 CXCR4 受体抑制剂与至少一种 VLA-4 抑制剂以加强标准化疗剂的作用而满足了这种需要。本发明提供能在化疗前、期间或之后通过使白血病干细胞(包括白血病细胞和它们的前体)快速离开骨髓微环境并进入循环血液而治疗患者的组合。

现已发现，在体外环境中，AMD3100 阻断 SDF-1 诱导的前-B-ALL 细胞进入骨髓基质层(bone marrow stroma layer)的趋化作用并增强长春新碱和地塞米松的细胞毒性和抗增殖作用(Juarez，J.等，*Leukemia* (2003) 17:1294-1300)。

可利用本发明的组合来治疗可能需要或不需要移植的对象，对于需要移植的对象，可用于同种异体或自体或串联移植。

多发性骨髓瘤(MM)是特征在于骨髓中累积浆细胞并伴有破骨性骨损伤及严重疼痛的 B-细胞恶性肿瘤。分泌单克隆免疫球蛋白的骨髓瘤浆细胞表达 VLA-4，骨髓基质细胞组成型表达 VCAM-1。现已在 MM 小鼠模型中进行研究以测定抗-VLA-4 抗体与美法仑联用(Mori，Y.等，*Blood* (2004) 104:2149-2154)；或作为单一药剂(Olson，D. L.等，*Mol Cancer Ther* (2005) 4:91-99)的治疗益处。在两项研究中，骨髓瘤细胞归巢至骨髓后，用针对 VLA-4 的抗体治疗导致 IgG2b 循环水平，即 IgG2b 阳性骨髓瘤细胞在循环血液中的百分比和肿瘤细胞负荷在骨髓和脾脏中的百分比降低。抑制破骨性骨损伤还提高了携带骨髓瘤的小鼠的存活率。虽然在 Olson 研究中没有美法仑存在下亦可显示这些作用，但 Mori 认为要获得这些结果需要美法仑。然而，Mori 证明单用抗体有预防作用。

SDF-1 还涉及破骨细胞前体在 MM 对象骨髓内部位的募集并活化。据报道说，MM 浆细胞可产生显著水平的 DSF-1，与年龄匹配的对象相比，MM 患者显示浆细胞 SDF-1 水平升高。CXCR4 拮抗剂 T-140 在体外阻断破骨细胞形成，因此有提示说干扰 SDF-1/CXCR4 可作为 MM-诱导的骨质溶解的潜在治疗方法(Zannettino，A. C.等，*Cancer Res.* (2005) 65:1700-1709)。最近已证明 SDF-1 快速而短暂地上调 VLA-4 介导的骨髓瘤细胞粘附于 CS-1/纤连蛋白和 VCAM-1(Sanz-Rodriguez，F.等，*Blood* (2001) 97:346-351；Parmo-Cabanas，

M.等，*Exp Cell Res* (2004) 294:571-580)。在另一项研究中，用 GM-CSF 和环磷酰胺转移骨髓瘤患者导致 SDF-1 的浆细胞水平降低和 CXCR4 及 VLA-4 的骨髓瘤浆细胞水平降低(Gazitt，Y.等，*Stem Cells* (2004) 22:65-73)。

引用以上文献并非承认它们属于现有技术。所有对这些文献日期的声明或其内容的表述是依据申请人可得的信息，并非承认这些文献的日期或内容的准确性。此外，本申请述及的所有文献通过引用全文纳入本文。

发明内容

在一方面，本发明涉及治疗动物对象，特别是兽医和人对象的方法，从而能增多可用于收集的祖细胞和/或干细胞数量。然后可收集所述祖细胞和/或干细胞并用于细胞移植。本发明方法联用 CXCR4 受体抑制剂(例如下文所述某些多胺)与一种或多种 VLA-4 拮抗剂。所述方法可用于干细胞移植、组织修复和需要直接体内刺激造血作用的情形中。

因此，本发明一方面涉及增多对象中循环祖细胞和/或干细胞数量的方法，该方法包括联合给予所述对象一定量的至少一种能抑制 CXCR4 受体的化合物(例如以下式(1)所示的化合物)与至少一种 VLA-4 拮抗剂。令人意外的是，联用 CXCR4 拮抗剂与 VLA-4 拮抗剂能在短时内快速转移祖细胞和干细胞。

这对于提供用于收集的祖细胞和/或干细胞尤其有优点。收集的细胞可用于同种异体或自体移植。转移的干细胞还可循环进入给予该组合的对象中需要修复的组织。因此，给予该组合可促进对象中心肌组织的修复。在该实施方式中，自骨髓转移祖细胞/干细胞，体内循环用于心肌修复。

在另一方面，本发明涉及治疗罹患造血恶性肿瘤，例如淋巴瘤、骨髓瘤或白血病的患者的方法，该方法联用至少一种 CXCR4 抑制剂与至少一种 VLA-4 抑制剂或与至少一种 CXCR2 激动剂而从骨髓转移恶性肿瘤细胞进入循环。可以在给予前述组合之前、期间或随后采用化疗方法。

在还有另一方面，本发明涉及 VLA-4 拮抗剂和 CXCR4 拮抗剂的组合，从而能增强患有多发性骨髓瘤和其它 B-细胞性恶性肿瘤的患者中化疗的疗效，或治疗患有这些疾病的对象。在该实施方式中，可联用 CXCR4 和 VLA-4 拮抗剂，从而能通过干扰骨髓中骨髓瘤细胞环境和抑制破骨性骨损伤(包括化疗期间)而

治疗多发性骨髓瘤。

在其它方面，本发明涉及含有至少一种 CXCR4 抑制剂，例如式(1)所示化合物和至少一种 VLA-4 拮抗剂的药物组合物，所述药物组合物可用于提高动物对象循环中的祖细胞和/或干细胞，用于增强对化疗方法或放疗方法的灵敏度，和用于治疗多发性骨髓瘤。

本发明的实施方式

本发明一方面涉及至少一种CXCR4拮抗剂与至少一种VLA-4拮抗剂的组合，以转移骨髓中的祖细胞和/或干细胞进入循环。该组合实现此刺激的时间远短于单独的组分和以前披露的药剂或组合。与单独给予的药剂相比，祖细胞/干细胞转移得更快、数量更多而持续时间更长。转移干细胞和/或祖细胞可用于许多领域，例如下文进一步所述的。

还可利用相同组合转移骨髓的恶化前细胞或恶性细胞进入循环，从而它们能更有效地接触化疗或放疗。此外，CXR4 拮抗剂和 CXCR2 激动剂的组合可用于此目的。还可联用至少一种 CXCR4 拮抗剂和至少一种 VLA-4 拮抗剂来治疗多发性骨髓瘤的对象，从而能降低骨和骨髓中肿瘤细胞的负荷。

本文所用的术语“祖细胞”指对某些刺激起反应而能形成分化的造血细胞或骨髓细胞的细胞。可通过样品中的祖细胞形成各种类型菌落形成单位的能力来评估其存在，所述菌落形成单位包括，例如 CFU-GM (菌落形成单位，粒细胞-巨噬细胞)；CFU-GEMM (菌落形成单位，多能)；BFU-E (爆裂型集落形成单位，红细胞)；HPP-CFC (高增殖潜能集落形成细胞)；或可采用已知方法获得的其它类型的分化集落。

本文所用的“干”细胞是较低分化形式的祖细胞。这些细胞通常对 CD34 呈阳性。然而，一些干细胞不含有此标记。可采用荧光激活细胞分选术(FACS)检验 CD34+细胞，因此可采用此技术评估样品中它们的存在。CD34+细胞通常在血液中的水平低，而在骨髓中大量存在。虽然其它类型的细胞，例如内皮细胞和肥大细胞也显示此标记，但认为 CD34 是干细胞存在的指标。

本文所用的术语“恶化前细胞”指可形成恶性造血细胞或骨髓细胞的细胞。恶性造血细胞或骨髓细胞是表征骨髓瘤、白血病和淋巴瘤的那些细胞。这些疾

病的具体形式包括急性髓细胞性白血病 (AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、多发性骨髓瘤 (MM)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、毛细胞性白血病 (HCL)、急性前髓细胞性白血病 (APL)和各种淋巴瘤。

可用于这些方法并且其效力能被本发明方法提高的化疗化合物包括：卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑、环磷酰胺、白消安、塞替派、博来霉素、铂 (顺铂)、阿糖胞苷、环磷酰胺、布塞德(buside)、环磷酰胺(cytoxan)、柔红霉素、阿霉素、药剂阿糖胞苷(ara-C)、环孢菌素；Rituxan®；沙利度胺；克罗拉滨（clofarabine）；Velcade®；Antegren®；Ontak®；Revlimid®(沙利度胺类似物)；Prochymal™；Genasense® (奥利默森钠(oblimersen sodium))；Gleevec™；Glivec® (伊马替尼)；他米巴罗汀；奈拉滨；硝酸镓；PT-100；Bexxar®；Zevalin®；匹克生琼(pixantrone)；Onco-TCS；和作为拓扑异构酶抑制剂的药剂及许多其它药剂。

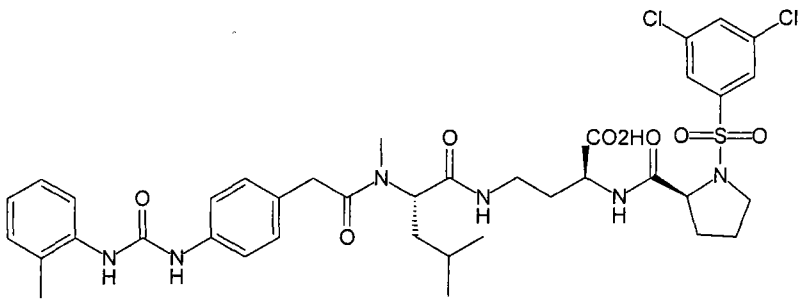
本领域有各种化疗方法可用。本发明采用这些标准方法或其改变形式，但还提供了给予上述组合以增强这些方法的作用。优选在对对象实施这些方法之前和/或同时给予这些组合。

可将该组合直接给予对象。该组合的各实质性组分可作为该类别的单一成员供给或作为该类别多种成员的混合物或其它组合供给。可在相同时间以相同途径，或在相同时间以不同途径，或在不同时间以与该组合中任何其它组分相同或不同的途径独立给予该组合的各组分(实际上，亚组合的各成员代表了单一类别)。因此，例如，如果利用两种不同的 CXCR4 拮抗剂，二者均可以(但无需)在相同时间给予；二者均可以(但无需)静脉内给予。类似地，如果利用两种或更多种 VLA-4 拮抗剂，这些拮抗剂仍适用所述的各种给药类型。同样的情况适用于给予 CXCR4 拮抗剂类别的一员和 VAL-4 拮抗剂类别的一员。按照这些不同的方案，还可独立地或在同一组合物中联合给予 VLA-4 拮抗剂和 CXCR4 拮抗剂。

用于本发明方法、制剂和剂型的化合物

VLA-4 拮抗剂包括抗体，例如针对α4 的人源化单克隆抗体，纳他珠单抗(Antegren®)和小分子，例如以下文献所述的那些：U.S. 5,510,332； WO

06/023396；WO 97/03094；WO 97/02289；WO 96/40781；WO 96/22966；WO 96/20216；WO 96/01644；WO 96/06108；WO 95/15973；WO 96/31206；WO 06/010054；WO 05/087760；WO 01/12186；WO 99/37605；WO 01/51487；WO 03/011288；WO 02/14272；WO 01/32610；和 EP 0842943。一种有用的 VLA-4 拮抗剂是 PCT 公布 WO 01/12186 公开的 BIO5192，其结构如下所示：



本申请中有时将其称为 AMD15057。

CXCR2 激动剂如 GROβ 及其修饰形式所示。

King，A.等 (*Blood* (2001) 97:1534-1542)已证明人趋化因子 GROβ 的重组 N-末端 4-氨基酸截短形式(也称为 SB-251353 或加诺司亭(garnocestim))在联合给予 SB-251353 和 G-CSF 后能转移祖细胞，研究期间嗜中性粒细胞和血小板被转移。通过引用纳入本文的 WO 94/29341；WO 97/15594；WO 97/15595；WO 99/26645；WO 02/02132；美国专利 6,080,398；美国专利号 6,399,053；和美国专利号 6,447,766 中进一步讨论了趋化因子，例如 SB-251353、GROα、GROβ 和 GROγ。

SB-251353 是碱性肝素结合蛋白，分子量约为 7500 Da，其是特异性 CXCR2 受体激动剂 (King，A.等，*J. Immunol.* (2000) 164:3774-3782，Hepburn，T.等，*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*，(2001) 298:886-893)。除 GROβ 外，经 CXCR2 受体起作用的其它趋化因子包括：GROα、GROγ、GCP-2 (粒细胞化学引诱蛋白 2)、IL-8、NAP-2 (嗜中性白细胞活化肽 2)、ENA-78 (上皮细胞衍生的嗜中性白细胞活化蛋白 78)和 MGSA。

“GROβ 蛋白”或“GROβ 趋化因子”类别包括 GROβ 本身以及 GROβ 的修饰形式。这些修饰的形式可以是截短的、多聚的、含有氨基酸取代、缺失或插入的，或者可包含这些情况的组合。

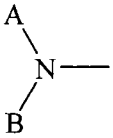
“GROβ 的修饰形式”包括它们的截短形式，例如美国专利 6,447,766；6,399,053；6,080,398；PCT 公布 99/26645；PCT 公布 WO 97/15595；PCT 公布 WO 02/02132；PCT 公布 WO 97/15594；和 PCT 公布 WO 94/29341 所述那些。“GROβ 的修饰形式”还包括它们的多聚形式。因此，“GROβ 的修饰形式”包括在成熟蛋白质的氨基末端截短 2-约 8 个氨基酸，在成熟蛋白质的羧基末端截短约 2-约 10 个氨基酸的那些形式，修饰和/或截短蛋白质的多聚形式，例如二聚体、三聚体、四聚体和其它聚集形式。GROβ 的截短形式可包括由氨基酸 5-73 构成的 SB-251353 及其氨基酸 69 脱酰氨基的形式。

CXCR4 拮抗剂包括 AMD3100 和 AMD3465。下式所示化合物示范了一组 CXCR4 拮抗剂：

Z—接头—Z’ (1)

其中 Z 是含 9-32 个环成员的任选取代环状多胺，所述环成员中有 2-8 个是氮原子，所述氮原子彼此至少间隔 2 个碳原子，其中所述杂环可任选含有除氮以外的其它杂原子和/或可与其它环系统稠合；

或者 Z 如下式所示



其中 A 包含含有至少一个 N 的单环或双环稠环系统，而 B 是 H 或 1-20 个原子的有机部分；

Z’可包括以上 Z 所限定的形式，或者可如下式所示

—N(R) — $(CR_2)_n$—X

其中各 R 独立为 H 或直链、支链或环状烷基(1-6C)，

n 是 1 或 2，和

X 是芳环，包括杂芳环，或是环，或是硫醇；

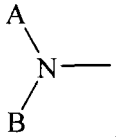
或者其中 Z′可以是含氮的杂环，或者可以是 NR_2，其中 R 如上所述；和

“接头”表示键、亚烷基(1-6C)，或者可包含芳基、稠合的芳基、包含在亚烷基链中的氧原子，或可含有酮基或氮或硫原子。

如 WO 03/011277 中所述，利用式(1)所示化合物(联用或不联用其它转移因子)转移 CD34+细胞并通过血浆分离置换法收集。收集的细胞可用于需要干细胞移植的治疗。

在一些式(1)所示化合物中，Z 和 Z’是如通过引用纳入本文的 U.S. 5,021,409；6,001,826 和 5,583,131 所述，具有 9-24 个 C 并含有 3-5 个氮原子的环状多胺部分。特别优选 1,5,9,13-四氮杂环十六烷；1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷；1,4,8,11-四氮杂环十四烷；1,5,9-三氮杂环十二烷；1,4,7,10-四氮杂环十二烷；等等，包括稠合于其它芳环或杂芳环和/或含有除纳入环中的氮以外的其它杂原子的这种环状多胺。通过引用纳入本文的美国专利号 5,698,546 描述了其中环状多胺含有稠合的其它环系统或一个或多个其它杂原子的这些实施方式。还优选 3,7,11,17-四氮杂双环(13.3.1)十七碳-1(17),13,15-三烯；4,7,10,17-四氮杂双环(13.3.1)十七碳-1(17),13,15-三烯；1,4,7,10-四氮杂环十四烷；1,4,7-三氮杂环十四烷；和 4,7,10-三氮杂双环(13.3.1)十七碳-1(17),13,15-三烯。

当 Z’不是 Z 中限定的环状多胺时，优选的实施方式见通过引用纳入本文的美国专利 5,817,807；6,756,391；6,506,770；和 6,667,320。

通过引用纳入本文的 U.S. 6,734,191；6,750,348；6,864,265 和 6,835,731 公开了其中 Z 如  所示的形式，其中 A 包含单环或双环稠环系统，所述单环或双环稠环系统含有至少一个 N，而 B 是 H 或 1-20 个原子的有机部分。

接头部分的优选形式包括其中所述接头是键的形式，或者其中所述接头是亚烷基的那些部分，或者包括侧接有亚烷基(优选亚甲基)部分的芳环部分。优选的连接基团包括 1,3-亚苯基、2,6-吡啶、3,5-吡啶、2,5-噻吩、4,4’-(2,2’-联嘧啶)；2,9-(1,10-菲咯啉)等的加括号亚甲基形式(methylene bracketed form)。特别优选的接头是 1,4-亚苯基-二-(亚甲基)。

其它的作为 CXCR4 拮抗剂的化合物在通过引用纳入本文的 2004 年 4

月 12 日提交的美国专利申请号 10/823,494 和美国专利公布号 U.S-2005-0059702-A1 和 US-2005-0277670-A1 有所揭示。

式(1)所示化合物的实施方式包括 2,2'-bicyclam；6,6'-bicyclam；示于美国专利号 5,021,409 和 6,001,826 的实施方式，特别是 1,1'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(示于美国专利号 5,583,131，本文称为 AMD3100)。还优选美国专利公布号 US-2003-9229341-A1 所述的 N'-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-丁-1,4-二胺。式(1)的具体实施方式的清单见本文实施例后的附件 A。

合成可用于本发明方法的化合物的方法示于以上美国专利和申请以及通过引用纳入本文的美国专利 6,489,472 和美国专利公布号 US-2005-0209277-A1。其它 CXCR4 抑制剂示于附件 B。

可用于实施本发明方法的其它 CXCR4 抑制剂包括但不限于：CTCE-0214；CTCE-9908；CP-1221 (线形肽、环状肽、天然氨基酸、非天然氨基酸和拟肽(peptidomimetic)化合物)；T140 和类似物；4F-苯甲酰基-TN24003；KRH-1120；KRH-1636；KRH-2731；蛰肽类似物；ALX40-4C；或通过引用纳入本文的 WO 01/85196；WO 99/50461；WO 01/94420；WO 03/090512 所述的那些。

如上所述，式(1)所示化合物与其它 VLA-4 拮抗剂联用，所述其它 VLA-4 拮抗剂例如 U.S. 5,510,332；WO 06/023396；WO 97/03094；WO 97/02289；WO 96/40781；WO 96/22966；WO 96/20216；WO 96/01644；WO 96/06108；WO 95/15973；WO 96/31206；WO 06/010054；WO 05/087760；WO 01/12186；WO 99/37605；WO 01/51487；WO 03/011288；WO 02/14272；WO 01/32610；EP 0842943 中所述的那些；和纳他珠单抗 (或 Antegren®)。

可将用于本发明的化合物制备成前药形式，即给予对象后释放本发明化合物的保护形式。保护基团通常在体液，例如血流中水解，从而释放活性化合物，或者保护基团在体内被氧化或还原从而释放活性化合物。前药的讨论见 Smith and Williams Introduction to the Principles of Drug Design(药物设计原理的史密斯和威廉姆斯导论)，Smith，H.J.；Wright，第二版，伦敦 (1988)。

可用于本发明的胺化合物，可以其酸加成盐或金属络合物的形式给予或制备。合适的酸加成盐包括生物相容的无机酸的盐，例如 HCl、HBr、硫酸、磷酸等，有机酸，例如乙酸、丙酸、丁酸等，以及含有不只一个羧基的酸，例如草酸、戊二酸、己二酸等的盐。生理 pH 时，本发明化合物通常将是酸加成盐的形式。

可用于本发明的羧酸或其它酸性化合物，可将它们以生理上相容的无机碱或有机碱形成的盐形式给予或制备。因此，可视需要将这些化合物制备成其钠盐、钾盐、钙盐或镁盐形式，或者可以用有机碱，例如咖啡因或乙胺制成盐。这些化合物还可以是金属络合物的形式。

当制备成纯化形式时，这些化合物还可以结晶成水合物或其它溶剂化物。可用于本发明的那些含手性中心的化合物可以任选是纯的，或可含有立体异构体的混合物，包括外消旋混合物或各种光学纯度的混合物。

本发明组合还可包含治疗上或营养学上有用的其它活性成分，例如抗生素、维生素、植物提取物、抗炎药、葡萄糖、解热剂、镇痛剂、环磷酰胺、重组 G-CSF (Neupogen®、Granocyte®/Neutrogin®和 Stemgen®)、和重组 G-CSF 的共价偶联物 (Neulasta®)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) (例如 Leukine® 和 Leucomax®)、ETRX-101、TLK 199/TILENTRA™、白介素-1 (IL-1)、白介素-3 (IL-3)、白介素-8 (IL-8)、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3 融合蛋白)、巨噬细胞炎症蛋白、干细胞因子、血小板生成素，等。

给予动物对象的制剂采用本领域常规熟知的制剂技术。适合于特定给药方式和式(1)所示化合物类型的制剂可见 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学)，最新版，马克出版公司(Mack Publishing Company)，伊斯顿，宾夕法尼州；类似地，该来源提供了给予多肽(例如 VLA-4 拮抗剂所示的那些多肽)的方法。

优选通过注射，例如静脉内注射给予这些化合物，但也可通过皮下或腹膜内注射等给予。其它胃肠外给药途径包括肌肉内和动脉内注射。对于静脉内或胃肠外给药，可视需要用赋形剂将这些化合物配制成合适的液体形式。这些组合物可含有脂质体或其它合适的载体。对于静脉内注射，可

用标准制品，例如 Hank 溶液将该溶液制成等渗的。

除注射外，还可采用其它给药途径。可将这些化合物配制成片剂、胶囊、糖浆、粉末或用于口服给予的其它合适剂型。利用合适的赋形剂，还可用栓剂或鼻内喷剂经粘膜给予这些化合物。还可利用合适的渗透剂和控制释放速度来影响经皮给药。

可调整所选择的制剂和给药途径以适应每位对象、该对象中待治疗疾病的性质和通常是主治医师的判断。

CXCR4 抑制剂、CXCR2 激动剂和 VLA-4 抑制剂的合适剂量范围因这些考虑而有所不同，但单独给予时，这些化合物的给药范围通常是约 0.1 μg/公斤-5 mg/公斤体重；优选该范围是约 1 μg/公斤-300 μg/公斤体重；更优选约 10 μg/公斤-100 μg/公斤体重。在一些实施方式中，剂量是每 kg 约 240 μg，尤其是对于 AMD3100。因此，就典型的 70-kg 人对象而言，剂量范围是约 0.7 μg-350 mg。可在一种制剂中一起给予至少一种 CXCR4 抑制剂和至少一种 VLA-4 拮抗剂(或至少一种 CXCR2 激动剂)的组合物，在不同制剂中通过相同或不同途径同时给予，或在交错的时间仍以相同或不同途径给予。普通技术人员能根据特定对象优化给药方案。该组合可以单次大剂量(single bolus dose)、随时间的剂量(例如静脉内或经皮给药)或以多次剂量给予。一种方案包括每日给予一次，持续 2-4 天。

对本发明方法起有利反应的对象通常包括医学和兽医学对象，包括人患者。可使用本发明方法的其它对象包括猫、狗、大型动物、禽类、例如鸡等。可从祖细胞和/或干细胞增多中受益或需要祖细胞和/或干细胞用于干细胞移植的任何对象通常适用于本发明方法。其它合适的对象包括患有多发性骨髓瘤或造血恶性肿瘤的对象。

组合治疗的应用

本发明的组合治疗可用于许多情形中。在一个实施方式中，所述组合能将骨髓的干细胞和/或祖细胞转移入循环，从而能收集转移的细胞或者转移的细胞可维持在对象中以实现组织修复，特别是修复心肌组织。给予该组合还可将白血病细胞或其它白细胞转移入循环，从而使得它们更接近放

疗或化疗。2005 年 8 月 19 日提交的美国序列号 60/709,978 和 2005 年 11 月 8 日提交的美国序列号 60/734,736 详细描述了实现该转移和治疗的方法。这些申请的内容通过引用纳入本文。

如果收集这些细胞，可将它们输回供者对象(自体移植)或可供给足够相容从而能防止排异的另一对象(同种异体移植)。自体移植的常规应用是在携带肿瘤的对象中与放疗或化疗联用，因为放疗或化疗方法消耗了所需的正常细胞。在本申请中，可在治疗性治疗之前或期间收集对象细胞，分级(fractionate)(如果需要的话)、培养并任选扩增，然后输回该对象以恢复因治疗而消耗的受损免疫系统。同种异体受者可为同一目的接受细胞，或者具有可因增强他们的造血系统而获益的疾病。

在一典型方案中，通过，例如血浆分离置换法从供者收集转移细胞，然后视需要保存/培养/扩增/分级。与其它转移方法相比，本发明的优点尤其在于收集祖细胞和/或干细胞所需的时间大大缩短。

除了收集供者的细胞，还可体内(internally)应用通过给予该组合而实现的转移以修复组织。因此，使循环祖细胞能归巢至需要修复的组织，例如心肌组织，从而能恢复功能。

除了为收集或体内组织修复而转移祖细胞和/或干细胞，本文所述的这些组合可用于治疗多发性骨髓瘤(MM)。虽然不想局限于任何理论，但看来该组合实现肿瘤细胞自骨髓转移，或者防止肿瘤细胞移入骨头。给予 MM 治疗的方案类似于祖细胞/干细胞转移的那些方案。

上文已概述了本发明，参考以下实施例更易于理解本发明，提供这些实施例是为了说明而不是限制本发明。

实施例 1

可将化合物作为单一药剂或作为组合静脉内给予，剂量为 1 mg/kg (15057)和 2 mg/kg (3100)。将 AMD15057(VLA-4 抑制剂)配制成 0.2 mg/ml 的浓度，将 AMD3100 配制成 0.4 mg/ml 的浓度。载体是 36:45:10 PG/水/乙醇，pH 6.6。以合适的时间间隔采集血液样品，进行测定包括通过菌落形成试验检测白细胞计数和祖细胞水平。

实施例 2

转移白血病细胞

采用人急性前髓细胞性白血病(APL)的小鼠模型，其中将 PML-RARa 转基因敲入(knock into)鼠科组织蛋白酶 G 基因座的一个等位基因中。为更有效地追踪白血病细胞，用编码融合蛋白的双功能报道基因转导存储的(banked)APL 肿瘤，所述融合蛋白含有金龟红色(click beetle red，CBR)萤光素酶(一种生物发光显像(BLI)光学报道基因)和用于离体细胞分选的 EGFP (CBR/EGFP)。用 MoFlo™细胞分选仪分离 EGFP+细胞产生大量 CBR/EGFP+ APL 细胞，将它们在二级同系基因型受者中传代。静脉内或腹膜内注射这些细胞，即显示 APL 表型(CD34/GR1 共同表达)并显示萤光素酶活性的细胞后，二级受者产生快速致命的急性白血病。注射后第 4 天时受者的股骨、脊柱、肋骨和颅骨中 BLI 信号显著增加证明，静脉内注射到同系基因型受者后，CBR/EGFP+ APL 细胞快速转移至骨髓(BM)微环境。在下一个 2-3 天中，CBR/EGFP+ 细胞转移至脾脏，随后快速散布，14-16 天时因白细胞停滞(leukostasis)而死亡。就我们的知识而言，这代表了其中白血病细胞以类似于人 AML 中所见的方式优选归巢至 BM 微环境的唯一小鼠模型。

研究了 AMD3100 和 AMD15057 的组合对 APL 细胞“转移”入外周血的影响和它们对已知能影响这些细胞增殖的化疗剂敏感性的影响。在 APL 输注之时以及 APL 注射后 11 天时注射 AMD3100 (5 mg/kg)和 AMD15057。然后可测定对正常 BM 干细胞或白血病细胞移入的影响(短期或长期)。观察到白血病细胞转移。还将阿糖胞苷(AraC) (200 mg/kg)与该组合一起给予，与只用 AraC 治疗的小鼠相比，小鼠的总存活期延长。

类似地，实施上段所述方法后，检验 AMD3100 和 SB-251353 的组合对 APL 细胞转移入外周血的影响和这些细胞对化疗剂敏感性的影响。

附件 A

示范性的合适 CXCR4 抑制剂包括

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

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

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

N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-3-(氨基-甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-(2-氨基-甲基-5-甲基)吡嗪；和

N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基-乙基)吡啶；描述于上文述及的 U.S. 6,667,320。

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

7,7'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂双环-[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯；

7,7'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯；

1,1'-[1,3-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

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

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

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

N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-[4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

3,3'-(二-1,5,9,13-四氮杂环十六烷)；

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

3,3'-二-1,5,9,13,-四氮杂环十六烷；

3,3'-二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷；

5,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

2,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

2,6'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

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

11,11'-(1,2-丙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

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

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

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

3,3'-二-1,5,9,13-四氮杂环十六烷；

3,3'-二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷；

5,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

2,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

2,6'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-乙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-丙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-丁二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-戊二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-己二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,3-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[3,3'-亚联苯基(biphenylene)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,11-四氮杂环十四烷；

1,11'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,6-吡啶-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1-[3,5-吡啶-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,5-噻吩-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[4,4'-(2,2'-联吡啶)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,9-(1,10-菲咯啉)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

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

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

1,1'-[5-硝基-1,3-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,4,5,6-四氯-1,3-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,3,5,6-四氟-1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚萘基-二-(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,3-亚苯基二-(亚甲基)]二-1,5,9-三氮杂环十二烷；

1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-1,5,9-三氮杂环十二烷；

1,1'-[2,5-二甲基-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,5-二氯-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2-溴-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[6-苯基-2,4-吡啶二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二[15-氯-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯]；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二[15-甲氧基-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯]；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]-十七碳-13,16-三烯-15-酮；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]-十七碳-1(17),13,15-三烯；

8,8'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-4,8,12,19-四氮杂双环[15.3.1]十九碳-1(19),15,17-三烯；

6,6'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,9,15-四氮杂双环[11.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯；

6,6'-[1,3-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,9,15-四氮杂双环[11.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯；

17,17'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,14,17,23,24-六氮杂三环[17.3.1.18,12]二十四碳-1(23),8,10,12(24),19,21-六烯(hexaene)；

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-[4,7,10-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[1-(1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-[4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[3-(3,6,17-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[3-(3,6,17-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,3-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(4,7,17-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,17-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[6-(3,6,9-三氮杂双环[11.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯基)-1,3-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,10,17-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,10-二氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-氟-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11,11-二氟-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷-2-酮)-基))-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[12-(5-氧杂-1,9-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-氧杂-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-硫杂(thia)-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲

基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-硫氧代(sulfoxo)-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-磺酰基(sulfono)-1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷-3-酮)-基))-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚三烯并(cyclohepta)[*b*]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并(cyclopenta)[*b*]吡啶-7-基)-1,4-苯二甲胺(benzenedimethanamine)；

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1-萘基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1*H*-咪唑-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1*H*-咪唑-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺；

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

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯基-5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1*H*-咪唑-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉

基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(*S*)-(2-乙酰基氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(*S*)-(2-乙酰基氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1*H*-咪唑-2-基甲基)-N'-(8-氟-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(2-萘基甲基)氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四

氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[二-[(2-甲氧基)苯基甲基]氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 (氢溴酸盐);

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5-硝基-1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

基)-(L)-脯氨酰胺(prolinamide);

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

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

N-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-甲基吡啶酰胺(picolinamide);

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

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

N-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚三烯并[细菌吡啶(*bacteria*pyridin)-9-基)-4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯甲酰胺;

N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯甲酰胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[细菌吡啶-7-基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-[(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)甲基]-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'[(6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[细菌吡啶-7-基)甲基]-1,4-苯二甲胺;

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

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

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)苯二甲胺;

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

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N-[1-(N"-苯基-N"-甲基脲基)-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N-[N"-对甲苯磺酰基苯基丙氨酰基)-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N-[1-[3-(2-氯苯基)-5-甲基-异噁唑-4-酰基(oyl)]-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺;

N-[(2-羟基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌哌啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

N-[(4-氰基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

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

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

N-[(4-苯氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

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

N-[(4-苄氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

N-[(噻吩-2-基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

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

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

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

N-[(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

N-[1-苄基-3-羧基甲基-4-哌啶基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲

胺；

N-[(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(3-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[[1-甲基-2-(2-甲苯基)羧酰胺基]乙基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(1,5-二甲基-2-苯基-3-吡唑啉酮(pyrazolinone)-4-基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(4-丙氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(1-苯基-3,5-二甲基吡唑啉-4-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-[1*H*-咪唑-4-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(3-甲氧基-4,5-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(3-氰基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(5-乙基噻吩-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(2-三氟甲氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢

-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-二氟甲氧基苯基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

N-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

N-[(3-甲氧基-4,5-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[(2-氯-4,5-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(1-乙酰氧基吲哚-3-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(8-羟基)-2-喹啉基甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(4-乙酰胺基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(3-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-噻唑基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(4-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(1-甲基吡唑-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

N-[1,5-二甲基-2-苯基-3-吡唑啉酮(pyrazolinone)-4-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-苯二甲胺；

N-[1-[(1-乙酰基-2-(R)-脯氨酰基(prolinyl)]-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

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

N-[(2-氰基-2-苯基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(N"-乙酰基色氨酰基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶

基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(N"-苯甲酰基缬氨酰基(valinyl))-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(1-甲基苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[(2-乙氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,3-苯二甲胺；

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

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

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

1-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]胍；

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

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

1-[[3-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]高哌嗪；

顺式和反式-1-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-3,5-哌啶二胺；

N,N'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-4-(2-嘧啶基)哌嗪；

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

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

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

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

8-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂-3-氧杂双环[4.3.0]壬烷；和

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

附件 B

示范性 CXCR4 拮抗剂包括式(1A)所示化合物：

$V - CR_2 - Ar^1 - CR_2\,NR - (CR_2)_x - Ar^2$ (1A)

式中 V 是 9-24 员的取代杂环，其含有 2-4 个任选取代的胺氮原子，所述氮原子彼此间隔 2 个或更多个任选取代的碳原子，该杂环可任选含有稠合的芳环或杂芳环，其中

(a) 所述杂环含有至少一个 O 或 S，所述 O 或 S 与任何毗邻的杂原子间隔至少 2 个碳原子，其中所述 S 是任选氧化的，或

(b) 所述环中至少一个碳原子被吸电子取代基取代，或

(c) (a)和(b)二者；

并且其中各 R 独立为 H 或含有 1-6 个 C 的直链、支链或环状烷基；

x 是 0-4；

Ar^1 是未取代或取代的芳基或杂芳基部分；和

Ar^2 是未取代或取代的芳基或杂环基。

在上式(1A)中，如果没有额外的杂原子，V 可含有 2-4 个 N，优选 3-4 个 N。就 V 而言，优选的环大小是 9-18 员，更优选 12-16 员。V 还可包含稠合的芳环或杂芳环，优选 1,2 或 1,3 或 1,4 亚苯基或 2,6 或 2,5 或 2,4 或 2,3 亚吡啶基(pyridinylene)。所述稠环还可以是，例如 2,5 或 2,6 亚嘧啶基(pyrimidinylene)或 2,4 或 2,3 亚吡咯基(pyrrolylene)。

在上式 1A 中，存在于环 V 中至少一个 C 上的吸电子取代基可以是卤素、硝基、氰基、羧酸、与 1-6C 的醇形成的羧酸酯，与 0-12C 的胺形成的酰胺，磺酸或亚磺酸、酯或酰胺、CF_3 等。优选的吸电子取代基是=O 以及卤素。卤素的例子包括氟、氯、溴、碘，优选氟和氯。

在上式(1A)中，Ar^2 可以是任选取代的杂环基或芳基。芳基的例子包括但不限于：苯、萘、二氢萘和四氢萘。杂环基的例子包括 5-6 员饱和、部分饱和或芳族杂环基，其含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子。杂环可以是吡啶、喹啉、异喹啉、咪唑、苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、苯并三唑、呋喃、苯并呋喃、噻唑、苯并噻唑、噁唑、苯并噁唑、吡咯、吲哚、二氢吲哚、吲唑、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、哌啶、哌嗪、四氢喹啉、四氢异

喹啉、吡唑、噻吩、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噁二唑、噻二唑、吗啉、硫代吗啉(thiamorpholine)、吡唑烷、咪唑烷、咪唑啉、四氢吡喃、二氢吡喃、苯并吡喃、二噁烷、二噻烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢呋喃、二氢噻吩等。还包括含氮和硫的杂环的氧化物。

Ar^2 上的任选取代基包括烷基(1-6C)、烯基(1-6C)、炔基(1-6C)、卤素、硝基、氰基、羧酸、与 1-6C 的醇形成的羧酸酯、与 0-12C 的胺形成的酰胺、磺酸或亚磺酸、酯或酰胺、OR、SR、NR_2、OCR、OOCR、NRCOR，所有取代基中 R 是氢或直链或支链烷基(1-6C)、任选取代的芳基或杂环基、CF_3 等。优选的取代基包括烷基、OR、NR_2 和卤素。Ar^2 的优选实施方式包括苯基、吡啶基、嘧啶基和咪唑基。

在上式(1A)中，Ar^1 可以是 5-6 员芳族系统，其是二价苯、吡啶、噻吩、嘧啶等。Ar^1 可任选被烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、CF_3、COOR、$CONR_2$、OCR、OOCR、NRCOR、OR、NR_2、SR (其中 R 是 H 或烷基 1-6C)、磺酸或亚磺酸、酯或酰胺等取代。Ar^1 的优选实施方式是亚苯基，特别是 1,3 和 1,4 亚苯基和亚吡啶基，优选 2,6 亚吡啶基和 3,5 吡啶基。

此外，在式(1A)所示化合物中，各 R 基团可以是氢或 1-2C 的烷基，优选氢。可与氮连接的 R 基团是氢或 1-6C 烷基，优选直链烷基 1-3C，更优选 H 或甲基。在一个实例，1、2、3、4 或 5 个 R 基团是甲基或乙基，其余的 R 基团是氢。

在一个实施方式中，CXCR4 拮抗剂如下式所示

$V\text{-}CH_2\text{-}Ar^1\text{-}CH_2NR\text{-}CH_2\text{-}Ar^2$

其中 V 是式(1A)所示的杂环，并且其中：

(a) 所述杂环被卤素或=O 取代；或

(b) 所述杂环含有 O 或 S；或

(c) (a)和(b)二者，

和其中 Ar^1 是取代的 1,3 或 1,4-亚苯基，R 是 H、甲基或乙基，Ar^2 是未取代的苯基或吡啶基。x 的优选实施方式是 0-2 和 1-2。

杂环 V 在杂环内可含有 3 个 N 和至少一个被至少一个氟取代基取代的碳原子。R 部分可以独立为氢或甲基。$(CR_2)_x$ 基团的数量可以是 0-4、0-2

或 1-2。Ar^1 部分可以是 1,3 或 1,4-亚苯基。Ar^2 部分可以是苯基或吡啶基。杂环 V 可以是 12-16 员杂环，或者可含有 O 或 S 作为环成员。杂环 V 还可含有氧化的硫作为环成员。在一个实例中，杂环 V 中至少一个碳被=O 取代。

通过引用纳入本文的 WO 01/44229 描述了式(1A)所示化合物和这种化合物的合成方法。式(1A)所示化合物、其药学上可接受的盐或金属络合物的例子包括但不限于：

N-[4-(11-氟-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11,11-二氟-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷-2-酮基(only))-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[12-(5-氧杂-1,9-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-氧杂-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-硫杂-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-硫氧代-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-(11-磺酰基-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；或

N-[4-(3-羰基(carboxo)-1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶。

在另一方面，式(1B)所示化合物示例了本发明方法所用的 CXCR4 化合物：

$$V\text{-}CR^1R^2\text{-}Ar\text{-}CR^3R^4\text{-}N(R^5)\text{-}(CR^6R^7)_x\text{-}R^8 \qquad (1B)$$

式中 V 是任选取代的 1,4,8,11-四氮杂环十四烷基、4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基、1,4,7-三氮杂环十四烷基、4,7,10-三

氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基、1,7-二氮杂环十四烷基或4,10-二氮杂双环[13.31.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基系统；

R^1 - R^7可以相同或不同，独立选自氢或直链、支链或环状C_{1-6}烷基；

R^8是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、苯硫基、氨基苄基、哌啶基、嘌呤、哌嗪基、苯基哌嗪基或巯基；

Ar是在一个或多个位置用烷基、芳基、氨基、烷氧基、羟基、卤素、羧基和/或羧酰胺基任选取代的亚苯基环；和

x是1或2。

在上式(1B)中，V 部分可以任选被羟基、烷氧基、巯基、硫代烷基(thioalkyl)、卤素、硝基、羧基、酰氨基、磺酸和/或磷酸酯(基团)取代。

通过引用纳入本文的WO 00/02870描述了式(1B)所示化合物，其药学上可接受的盐或金属络合物和这些化合物的合成方法。式(1B)所示化合物的例子包括但不限于：

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

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

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

N-]1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-3-(氨基甲基)吡啶；

N-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-(2-氨基甲基-5-甲基)哌嗪；

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

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

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

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

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

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

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

N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[7-(4,7,10-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[1-(1,4,7-三氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-[4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

N-[4-[4,7,10-三氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基]-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；

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

1-[1,4,8,11-四氮杂环十四烷基-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-4-苯基哌嗪；

N-[4-(1,7-二氮杂环十四烷基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶；和

N-[7-(4,10-二氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基)-1,4-亚苯基二(亚甲基)]-2-(氨基甲基)吡啶。

其它 CXCR4 抑制剂如式(1C)所示：

V^2-CR_9R_{10}-Ar^2 (1C)

式中 V^2 是任选取代的 1,4,8,11-四氮杂环十四烷基或 4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯基系统；

R_9 和 R_{10} 可以相同或不同，其独立选自氢或直链、支链或环状 C_{1-6} 烷基；

Ar_2 是各自在一个或多个位置用供电子基团或吸电子基团任选取代的芳环或杂环，和/或芳基和杂环基以及它们的烷基衍生物、酸加成盐和金属络合物。

在上式(1C)中，Ar_2 可以任选用烷基、芳基、氨基、烷氧基、羟基、卤素、羧基和/或羧酰胺基取代。在具体实例中，Ar_2 用烷氧基、烷基或卤素任选取代。

通过引用纳入本文的 WO 00/02870 描述了式(1C)所示化合物及其合成方法。式(1C)所示化合物的实例包括但不限于：

1-[2,6-二甲氧基吡啶-4-基(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1-[2-氯吡啶-4-基(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1-[2,6-二甲基吡啶-4-基(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1-[2-甲基吡啶-4-基(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1-[2,6-二氯吡啶-4-基(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1-[2-氯吡啶-5-基(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；和

7-[4-甲基苯基(亚甲基)]-4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(1D)所示：

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

式中 V 和 W 独立地是 9-32 个环成员、在环中有 3-8 个胺氮(所述氮彼此间隔 2 个或更多个碳原子)并且其上稠合了一个或多个芳环或杂芳环的环状多胺部分，

当 V 和 W 具有一个或多个稠合于其上的芳基或杂芳基部分并且含有或不含有除纳入环中的氮以外的其它杂原子时，A 是芳基或杂芳基部分，或者当 V 和 W 含有除纳入环中的氮以外的杂原子并且其上未稠合一个或多个芳基或杂芳基部分时，A 是芳基或杂芳基部分，

R 和 R'各自为隔开该环状多胺和部分 A 的取代或未取代的亚烷基链或含杂原子的链。

在上式(1D)中，R 和 R'各自可以是亚甲基。在一个实例中，A 是 1,3-或 1,4-亚苯基。在另一实例中，各 V 和 W 是在环中只含有碳和氮的未取代

或取代的三环或双环系统。环系统中的一种可以是具有 3-6 个胺氮原子的 10-20 员多胺环系统，所述一个或多个环系统是稠合的苄基或吡啶基环系统。

通过引用纳入本文的美国专利5,698,546描述了式(1D)所示化合物和这些化合物的合成方法。这些化合物包括但不限于：

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二[15-氯-3,7,11,17-四氮杂双环 [13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯]；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二[15-甲氧基-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯]；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,7,11,17-四氮杂双环[13.3.1]-十七碳-13,16-三烯-15-酮；

7,7'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-4,7,10,17-四氮杂双环[13.3.1]-十七碳-1(17),13,15-三烯；

8,8'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-4,8,12,19-四氮杂双环[15.3.1]十九碳-1(19),15,17-三烯；

6,6'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,9,15-四氮杂双环[11.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯；

6,6'-[1,3-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,9,15-四氮杂双环[11.3.1]十五碳-1(15),11,13-三烯；和

17,17'-[1,4-亚苯基-二(亚甲基)]二-3,6,14,17,23,24-六氮杂三环[17.3.1.$1^{8,12}$]二十四碳-1(23),8,10,12(24),19,21-六烯(hexaene)。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(1E)所示：

Z—R—A—R'—Y (1E)

式中 Z 和 Y 是 10-15 个环成员、在环中具有 3-6 个胺氮的相同环状多胺部分，所述胺氮彼此间隔 2 个或更多个碳原子并且是唯一的环杂原子，

A 是除喹啉以外的芳基或杂芳基部分，

R 和 R'各自是与 Z 和 Y 中氮原子相连的亚甲基，另外，胺氮原子是未

取代的。

在上式(1E)中，各部分 Z 和 Y 可具有 14 个环成员并且在环中具有 4 个胺氮。通过引用纳入本文的美国专利 5,583,131 描述了式(1E)所示化合物和这些化合物的合成方法。这些化合物包括但不限于：

1,1'-[1,3-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷 (AMD 3100)；

1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷的二-锌或二-铜络合物；

1,1'-[3,3'-亚联苯基(biphenylene)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-二-1,4,7,11-四氮杂环十四烷；

1,11'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,7,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,6-吡啶-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1-[3,5-吡啶-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,5-噻吩-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[4,4'-(2,2'-联吡啶)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,9-(1,10-菲咯啉)-二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

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

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

1'-[5-硝基-1,3-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1'1'-[2,4,5,6-四氯-1,3-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,3,5,6-四-氟-1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,4-亚萘基-二-(亚甲基)]二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[1,3-亚苯基二-(亚甲基)]二-1,5,9-三氮杂环十二烷；

1,1'-[1,4-亚苯基-二-(亚甲基)]-1,5,9-三氮杂环十二烷；

1,1'-[2,5-二甲基-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2,5-二氯-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

1,1'-[2-溴-1,4-亚苯基二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；和

1,1'-[6-苯基-2,4-吡啶二-(亚甲基)]-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷。

CXCR4 拮抗剂可以如式(1F)所示：

$Z—(A)_n—Y$ (1F)

式中 Z 和 Y 独立为具有 9-32 个环成员并且在环中具有 3-8 个胺氮的环状多胺部分，

A 是连接原子或基团，n 是 O 或 1-6 的整数。

在上式(1F)中，各 Z 和 Y 部分可具有 10-24 个环成员，或 12-18 个环成员。各 Z 和 Y 部分还可在环中具有 4-6 个胺氮原子。在另一实例中，n 是 0。在另一实例中，A 是亚甲基。

通过引用纳入本文的美国专利 5,021,409 描述了式(1F)所示化合物和这些化合物的合成方法。这些化合物包括但不限于：

2,2'-bicyclam，6,6'-bicyclam；

3,3'-(二-1,5,9,13-四氮杂环十六烷)；

3,3'-(二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷)；

亚甲基 (或多聚亚甲基) 二-1-N-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

3,3'-二-1,5,9,13-四氮杂环十六烷；

3,3'-二-1,5,8,11,14-五氮杂环十六烷；

5,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

2,5'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

2,6'-二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-乙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

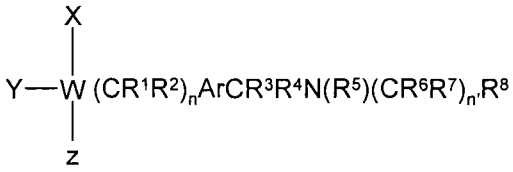
11,11'-(1,2-丙二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-丁二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；

11,11'-(1,2-戊二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷；和

11,11'-(1,2-己二基)二-1,4,8,11-四氮杂环十四烷。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(2A)所示：



(2A)

W 是氮原子且 Y 不存在，或者 W 是碳原子而 Y 是 H；

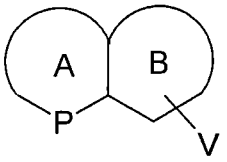
R^1 - R^7 可以相同或不同，其独立为氢或直链、支链或环状 C_{1-6} 烷基；

R^8 是任选取代的杂环基或任选取代的芳基，

Ar 是在一个或多个非连接位置用供电子基团或吸电子基团任选取代的芳环或杂芳环；

n 和 n'独立为 0-2；

X 是下式所示的基团：



式中，环 A 是任选取代的、饱和的或不饱和的 5 或 6-员环，P 是任选取代的氮原子，其中环 A 中除 P 以外的任何杂原子是 N；

式中环 B 是任选取代的 5-7 员环；

式中环 A 或环 B 在任何位置通过基团 V 与基团 W 结合；

式中 V 是化学键，或者 V 是$(CH_2)_{n''}$基团 (其中 n''= 1-2)，或者 V 是 C=O 基团；和

式中 Z 选自下组：氢原子；任选取代的 C_{1-6} 烷基；任选取代的芳基或杂环基；任选取代的氨基；任选取代的 C_{1-6} 烷基氨基或 C_{3-7} 环烷基氨基；和取代的羰基；或

它们药学上可接受的酸加成盐；

其中所述化合物可以是任何立体异构体形式或以其立体异构体形式的混合物存在；

其中环 B 选自下组：苯和 5-7-员环烷基环；及其任选取代的形式。

在上式(2A)中，环 A 可以是吡啶；嘧啶；吡嗪；哒嗪；三嗪；哌啶；哌嗪；咪唑；吡唑；或三唑；和它们任选取代的形式。环 B 可以是环戊基；环己基；环庚基；环戊烯基；环己烯基；或环庚烯基；和它们任选取代的形式。在一个实施方式中，环 A 和环 B 一起形成任选取代的二氢喹啉或四

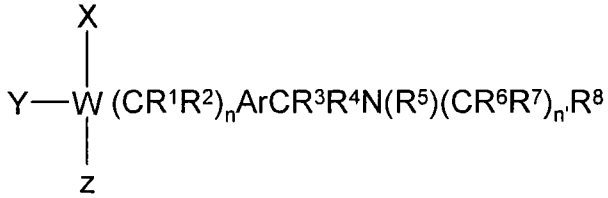
氢喹啉。

在上式(2A)中，环 A 和环 B 独立用选自下组的取代基任选取代：卤素；硝基；氰基；羧酸；任选取代的烷基、烯基或环烷基；任选取代的羟基；任选取代的巯基；任选取代的氨基或酰基；任选取代的羧酸酯、羧酰胺或磺酰胺基；和任选取代的芳基或杂环基。在一个实施方式中，环 A 或环 B 中的任选取代基独立为任选取代的芳烷基或杂环烷基，其中所述杂环烷基是含 1-4 个杂原子的 5 或 6 员环。例如，任选取代的芳烷基或杂环烷基可以是苯基 C_{1-4} 烷基；苯基甲基(苄基)；苯乙基；吡啶基甲基；或吡啶基乙基。

在上式(2A)中，Z 可以是任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素；硝基；氰基；羧酸；任选取代的烷基、烯基或环烷基；任选取代的羟基；任选取代的巯基；任选取代的氨基或酰基；任选取代的羧酸酯、羧酰胺或磺酰胺基；和任选取代的芳基或杂环基。

在上式(2A)，Z 是任选取代的芳基或杂环基或用任选取代的芳基或杂环基任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方式中，Z 是用任选取代的芳基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基。任选取代的芳基可以被选自下组的取代基取代：苯；萘；二氢萘；和四氢萘；其中所述任选取代的杂环基是 5-6-员饱和、部分饱和，或含选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的芳族杂环。杂环基选自：吡啶、喹啉、异喹啉、咪唑、苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、苯并三唑、呋喃、苯并呋喃、噻唑、苯并噻唑、噁唑、苯并噁唑、吡咯、吲哚、二氢吲哚、吲唑、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、哌啶、哌嗪、四氢喹啉、四氢异喹啉、吡唑、噻吩、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噁二唑、噻二唑、吗啉、硫代吗啉、吡唑烷、咪唑烷、咪唑啉、四氢吡喃、二氢吡喃、苯并吡喃、二噁烷、二噻烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢呋喃和二氢噻吩。杂环基还可含有氮或硫杂原子；其中所述氮或硫原子任选是氧化物的形式。

CXCR4 拮抗剂还包括式(2B)所示化合物：



(2B)

式中，W 是氮而 Y 不存在；

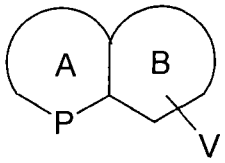
R^1 - R^7 可以相同或不同，其独立为氢或直链、支链或环状 C_{1-6} 烷基；

R^8 是任选取代的杂环基或任选取代的芳基，

Ar 是在一个或多个非连接位置用供电子基团或吸电子基团任选取代的芳环或杂芳环；

n 和 n'独立为 0-2；

X 是下式所示基团：



式中，环 A 是任选取代的、饱和的或不饱和的 5 或 6-员环，P 是任选取代的氮原子，其中环 A 或 B 中任何杂原子是 N；

式中环 B 是任选取代的 5-7 员环；

式中环 A 或环 B 在任何位置通过基团 V 与基团 W 结合；

式中 V 是化学键，或者 V 是$(CH_2)_{n''}$基团 (其中 n''= 1-2)，或者 V 是 C=O 基团；和

式中 Z 选自下组：氢原子；任选取代的 C_{1-6} 烷基；任选取代的芳基或杂环基；任选取代的氨基；任选取代的 C_{1-6} 烷基氨基或 C_{3-7} 环烷基氨基；和取代的羰基；或它们药学上可接受的酸加成盐；

其中所述化合物可以是任何立体异构体形式或以其立体异构体形式的混合物存在。

在上式(2B)中，环 A 可以是吡啶；嘧啶；吡嗪；哒嗪；三嗪；哌啶；哌嗪；咪唑；吡唑；或三唑；和它们任选取代的形式。环 B 可以是苯或 5-7-员环烷基环；和它们任选取代的形式。例如，环 B 可以是环戊基；环己基；环庚基；环戊烯基；环己烯基；或环庚烯基；和它们任选取代的形式。

在上式(2B)中，环 A 和环 B 一起可形成任选取代的二氢喹啉或四氢喹啉。例如，环 A 和环 B 独立用选自下组的取代基任选取代：卤素；硝基；氰基；羧酸；任选取代的烷基、烯基或环烷基；任选取代的羟基；任选取代的巯基；任选取代的氨基或酰基；任选取代的羧酸酯、羧酰胺或磺酰胺基；和任选取代的芳基或杂环基。在一个实施方式中，环 A 或环 B 中的任

选取代基独立为任选取代的芳烷基或杂环烷基，其中所述杂环烷基是含 1-4 个杂原子的 5 或 6 员环。任选取代的芳烷基或杂环烷基选自下组：苯基 C_{1-4} 烷基；苯基甲基(苄基)；苯乙基；吡啶基甲基；和吡啶基乙基。

在上式(2B)中，Z 可以是任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素；硝基；氰基；羧酸；任选取代的烷基、烯基或环烷基；任选取代的羟基；任选取代的巯基；任选取代的氨基或酰基；任选取代的羧酸酯、羧酰胺或磺酰胺基；和任选取代的芳基或杂环基。在一个实例中，Z 是用任选取代的芳基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基。

在另一实例中，Z 是任选取代的芳基或杂环基或用任选取代的芳基或杂环基任选取代的 C_{1-6} 烷基。例如，任选取代的芳基可以被选自下组的取代基取代：苯；萘；二氢萘；和四氢萘；其中所述任选取代的杂环基是 5-6-员饱和、部分饱和，或含选自氮、氧或硫的 1-4 个杂原子的芳族杂环。杂环基选自：吡啶、喹啉、异喹啉、咪唑、苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、苯并三唑、呋喃、苯并呋喃、噻唑、苯并噻唑、噁唑、苯并噁唑、吡咯、吲哚、二氢吲哚、吲唑、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、哌啶、哌嗪、四氢喹啉、四氢异喹啉、吡唑、噻吩、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噁二唑、噻二唑、吗啉、硫代吗啉、吡唑烷、咪唑烷、咪唑啉、四氢吡喃、二氢吡喃、苯并吡喃、二噁烷、二噻烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢呋喃或二氢噻吩。在其它实例中，杂环基含有氮或硫杂原子；其中所述氮或硫原子任选是氧化物的形式。

在一个实施方式中，CXCR4 拮抗剂是选自下组的化合物：

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚三烯并[*b*]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*b*]吡啶-7-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1-萘基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1*H*-咪唑-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[(1*H*-咪唑-2-基甲基)氨基]乙基]-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺；

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

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯基-5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(*S*)-(2-乙酰基氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[(*S*)-(2-乙酰基氨基-3-苯基)丙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(1*H*-咪唑-2-基甲基)-N'-(8-氟-1,2,3,4-四氢-2-萘基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-[2-[二-[(2-甲氧基)苯基甲基]氨基]乙基]-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺 (氢溴酸盐);

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(5-硝基-1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺;

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

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

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

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

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

N-(2-吡啶基甲基)-N'-(2-苯基乙基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯

二甲胺；

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

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

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

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

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

N-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-哌嗪酰胺；

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

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

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

N-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-甲基吡啶酰胺；

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

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

N-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[细菌吡啶-7-基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'-[(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)甲基]-1,4-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N'[(6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[细菌吡啶-7-基)甲基]-1,4-苯二甲胺;

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

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

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,4-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)苯二甲胺;

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

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N-[1-(N"-苯基-N"-甲基脲基)-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N-[N"-对甲苯磺酰基苯基丙氨酰基)-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺;

N,N'-二(2-吡啶基甲基)-N-[1-[3-(2-氯苯基)-5-甲基-异噁唑-4-酰基]-4-哌啶基]-1,3-苯二甲胺;

N-[(2-羟基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

N-[(4-氰基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺;

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

N-[(4-乙酰胺基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉

基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(4-苯氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(4-苄氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(噻吩-2-基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[细菌吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

N-[(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(3-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[[1-甲基-2-(2-甲苯基)羧酰胺基]乙基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

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

N-[(4-丙氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(1-苯基-3,5-二甲基吡唑啉-4-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-[1*H*-咪唑-4-基甲基]-N,N'-二(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(3-甲氧基-4,5-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲

基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(3-氰基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(5-乙基噻吩-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(2-二氟甲氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-二氟甲氧基苯基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

N-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

N-(1,4-苯并二噁烷-6-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

N-[(3-甲氧基-4,5-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[(2-氯-4,5-亚甲二氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(5,6,7,8-四氢-8-喹啉基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(1-乙酰氧基吲哚-3-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-[(8-羟基)-2-喹啉基甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(4-乙酰胺基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(3-喹啉基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(2-噻唑基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-(4-吡啶基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(1-甲基吡唑-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

N-[1-[(1-乙酰基-2-(R)-脯氨酰基]-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

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

N-[(2-氰基-2-苯基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

N-[(N"-乙酰基色氨酰基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(N"-苯并缬氨酰基)-4-哌啶基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-N'-(2-吡啶基甲基)-1,3-苯二甲胺；

N-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

N-(1-甲基苯并咪唑-2-基甲基)-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,4-苯二甲胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[(2-乙氧基苯基)甲基]-N'-(2-吡啶基甲基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基)-1,3-苯二甲胺；

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

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

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

1-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]胍；

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

1-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]高哌嗪；

1-[[3-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]高哌嗪；

顺式和反式-1-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-3,5-哌啶二

胺；

N,N'-[1,4-亚苯基二(亚甲基)]二-4-(2-嘧啶基)哌嗪；

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

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

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

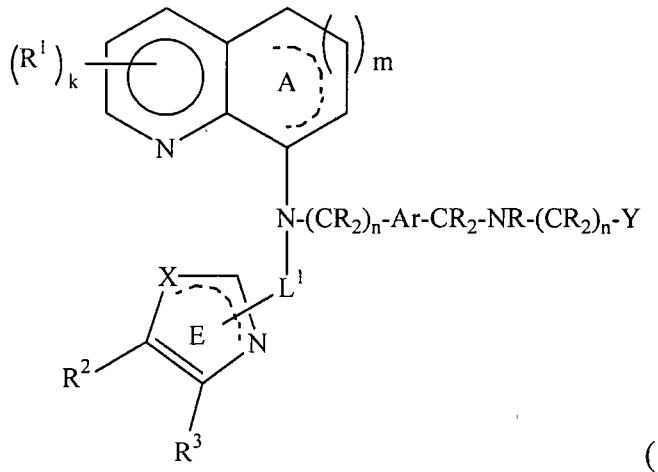
1-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-3,4-二乙酰基氨基吡咯烷；

8-[[4-[[(2-吡啶基甲基)氨基]甲基]苯基]甲基]-2,5,8-三氮杂-3-氧杂双环[4.3.0]壬烷；和

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

通过引用纳入本文的 WO 00/56729 列出了式(2A)和(2B)所示化合物和这些化合物的合成方法。

其它 CXCR4 拮抗剂是式(3)所示化合物或其盐、前药和立体化学形式：



(3)

式中：

环 A 任选包含选自 N、O 或 S 的杂原子；

虚线表示任选不饱和；

R^1 是卤素、硝基、氰基、任选取代的羟基、任选取代的巯基、任选取代的氨基、羧酸酯基、羧酰胺、磺酸酯基、磺酰胺、C2-4 烷酰基(alkanoyl)、烷基磺酰基或芳酰基；

R^2 和 R^3 独立为 H、任选卤化的 C1-4 烷基、任选取代的芳基或杂环基，或者 R^2 和 R^3 与环 E 一起形成取代或未取代的的 5-7 员环；

K 是 0-4；

m 是 0-2；

L^1 是共价键或任选含有 N 或 O 的 C1-6 烷基；

X 是未取代或取代的 C、N；或者 O 或 S；

Ar 是亚苯基；

各 n 独立为 0-2；

各 R 独立为 H 或烷基(1-6C)；和

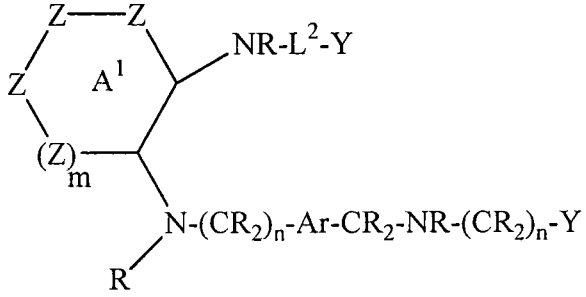
Y 是稠合或未稠合的芳环或杂芳环，或 5-6 员杂环基。

在上式(3)中，Y 可以是取代或未取代的苯、萘、二氢萘、四氢萘、吡啶、喹啉、异喹啉、咪唑、苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、苯并三唑、呋喃、苯并呋喃、噻唑、苯并噻唑、噁唑、苯并噁唑、吡咯、吲哚、二氢吲哚、吲唑、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、哌啶、哌嗪、四氢喹啉、四氢异喹啉、吡唑、噻吩、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噁二唑、噻二唑、吗啉、硫代吗啉、吡唑烷、咪唑烷、咪唑啉、四氢吡喃、二氢吡喃、苯并吡喃、二噁烷、二噻烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢呋喃或二氢噻吩。

在上式(3)中，L^1 可以连接于环 E 的位置 2。环 E 中的虚线还可表示所示的氮和位置 2 之间的双键。在一个实施方式中，R^2 和 R^3 相连以形成环 E 的苯并取代基。

在上式(3)中，环 A 可以是饱和的。在一些实例中，m 是 1，k 是 0 或 1。

CXCR4 拮抗剂还可如式(3A)所示或其盐、前药和立体化学形式：



(3A)

R、m、n、Ar 和各 Y 如式(3)所限定；

L^2 是共价键或任选含有 N 或 O 的 C1-6 烷基；

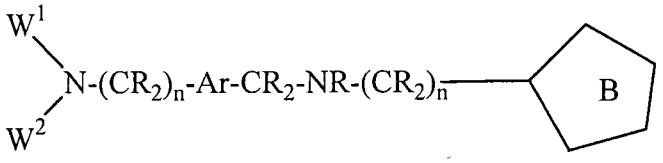
各 Z 独立为 CR_2、NR、O 或 S，前提是只有两个 Z 可以不是 CR_2。

在上式(3A)中，L^2 可以是亚甲基或亚乙基。在一个实例中，m 是 1，Z

的所有实施方式是 CR_2，特别是 CH_2。

在上式(3A)，各 Y 可以是嘧啶基、吡啶基、苯基、苯并咪唑或苯并噁唑。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(3B)所示或其盐、前药和立体化学形式：



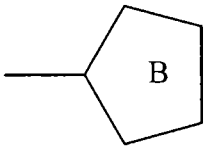
(3B)

其中：

W^1 是单环(5-6 员)或稠合双环(8-12 员)的含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的未取代或取代环系统；

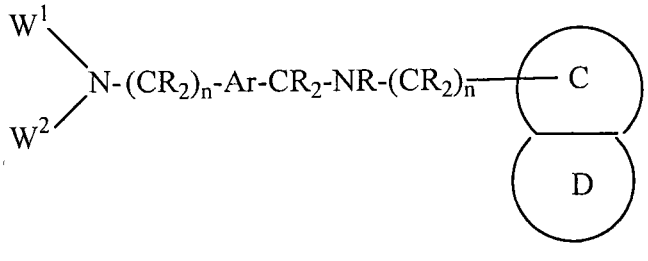
W^2 是 H，或选自下组：任选取代的 C_{1-6} 烷基；用任选取代的芳基或杂环基取代的 C_{0-6} 烷基；任选取代的 C_{0-6} 烷基氨基或 C_{3-7} 环烷基氨基；和任选取代的羰基或磺酰基；

Ar、R 和 n 如式(3)中所限定，和



是含有选自 N、O 或 S 的 1-2 个杂原子的饱和或不饱和 5-员环。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(3C)所示或其盐、前药和立体化学形式：



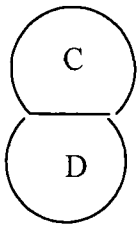
(3C)

式中：

W^1 是苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基(thiophenylyl)和任选具有选自 N、O 或 S 的杂原子的稠合环系统；

W^2 是 H；

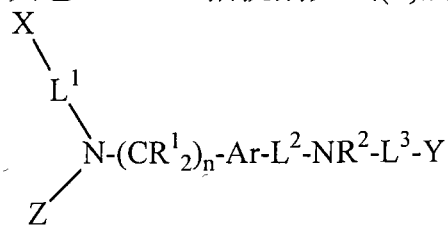
Ar、R 和 n 如式(3)中所限定，和



表示任选含有选自 N、O 或 S 的 1 或 2 个杂原子的 10-员稠合环系统。

通过引用纳入本文的 WO 02/22600 列出了式(3)和(3A)-(3C)所示化合物和这些化合物的合成方法。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(4)所示或其盐、前药和立体化学形式：



(4)

式中：

X 是含有选自 N、O 或 S 的至少一个杂原子的单环(5-6 员)或稠合的双环(9-12 员)未取代或取代的环系统；

Z 是 H，或含有 N、O 或 S 的任选取代的 5-6 员单环或 9-12 员稠合的双环系统；

Ar 是任选取代的芳环或杂芳环；

L^1、L^2 和 L^3 各自独立为键、CO、SO_2 或 CH_2，其中 L^2 和 L^3 中至少一个必须含有 CO 或 SO_2；其中 L^1 还可以是亚烷基 (2-5C)，其中一个或两个 C 可被 N 任选替代并且亚烷基本身可任选被桥连亚烷基(3-4C)取代；L^2 和 L^3 还可以独立为 SO_2NH、CONH、SO_2NHCH_2 或 $CONHCH_2$；

n 是 0、1 或 2；

R^1 和 R^2 各自独立为 H 或可任选取代的直链或支链或环状烷基 (1-6C)，其中 R^2 可以是连接(couple)到 Y 的亚烷基；和

Y 包含直接与 L^3 连接的至少一个芳族或杂芳族或其它杂环类取代或未取代的环。

在上式(4)中，X 可以是二氢喹啉、四氢喹啉、吡喃并吡啶(pyranopyridine)、二氢吡喃并吡啶(dipyranopyridine)、噻喃并吡啶(thiapyranopyridine)、二氢噻喃并吡啶(dihydrothiapyranopyridine)、二氢二

氮杂萘(dihydronaphthyridine)、四氢二氮杂萘、咪唑基、噁唑基、噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基。

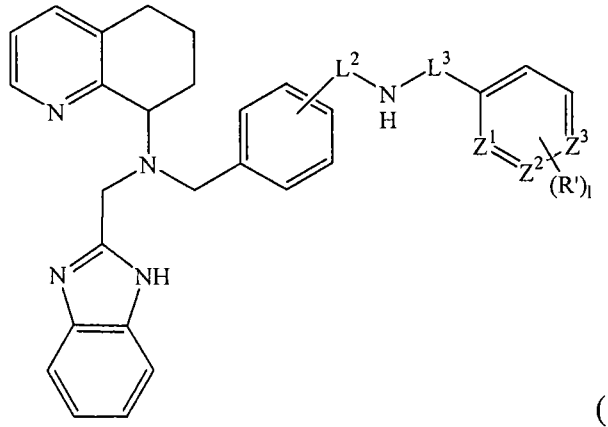
在上式(4)中，L^1 可以是亚烷基(2-5C)，其中一个 C 可被 N 任选替代并且所述亚烷基可任选被桥连亚烷基(3-4C)取代。例如，L^1 可以是亚烷基、CO 或 SO_2，X 是任选取代的咪唑、噁唑、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑或苯并噁唑。或者，L^1 可以是键，X 是取代或未取代的二氢喹啉、四氢喹啉、吡喃并吡啶、二氢吡喃并吡啶、噻喃并吡啶、二氢噻喃并吡啶、二氢二氮杂萘或四氢二氮杂萘。

在上式(4)中，Z 可以是氢。

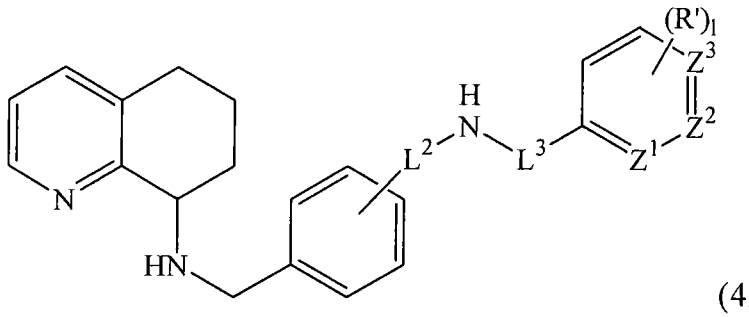
在上式(4)中，Y 可以是任选取代的咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、嘧啶或苯基，其中环氮可任选被氧化。例如，Y 可以被卤素、腈、烷基、-OR、-SR、$-NR_2$、-NRCOR、-OOCR、-COR、$-CONR_2$、-COOR、$-NO_2$、-NOH、$-CF_3$ 取代，其中 R 是 H 或烷基 (1-6C)。

在上式(4)中，X 或 Z 各自可以被卤素、硝基、氰基、羧基、C1-10 烷基、C2-10 烯基、C3-10 环烷基、羟基、巯基、氨基、酰基、羧酸酯基、氨基甲酸酯基、羧酰胺、磺酰胺、与氢相连的羰基或磺酰基任选取代，或被 C1-10-烷基、C2-10 烯基、C3-7 环烷基或 5-6 员单环芳基任选取代；或者 X 或 Z 可以任选被 5-6 员单环芳基、萘基或 5-6 员杂环取代；

其它 CXCR4 拮抗剂如式(4A)或(4B)所示：



(4A)



(4B)

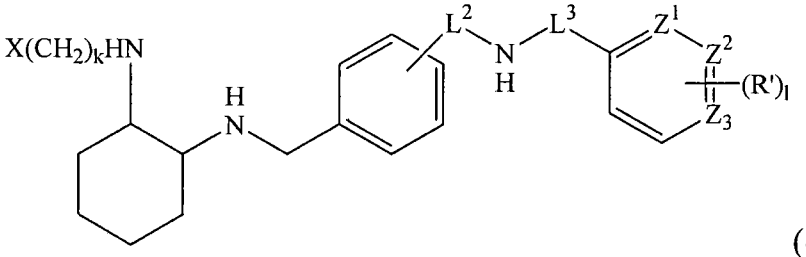
其中 l 是 0-3，R′是 OH、MeO、SH SMe、CN、CO_2Me、F、Cl、Br、NO_2、CH_3CO、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_3CONH、CH_3SO_2NH、$CONH_2$、SO_2NH_2、CF_3 或 Me；

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自独立为 CH、CR′或 N，其中所述 Z^1、Z^2 和 Z^3 中只有两个可以是 N；

L^2 和 L^3 如式(4)中限定的。

在上式(4A)或(4B)中，Z^1、Z^2 和 Z^3 均可以是 CH 或 CR′。在一个实例中，Z^3 是 N，L^3 是 CO。此外，L^2 和 L^3 之一可以是 SO_2，另一个是键或 CH_2。或者，L^2 和 L^3 之一是 CO，另一个是键或 CH_2。

在另一实施方式中，本发明方法所用的化合物如式(4C)所示：



(4C)

其中 l 是 0-3，R′是 OH、MeO、SH SMe、CN、CO_2Me、F、Cl、Br、NO_2、CH_3CO、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_3CONH、CH_3SO_2NH、$CONH_2$、SO_2NH_2、CF_3 或 Me；

k 是 0-2；

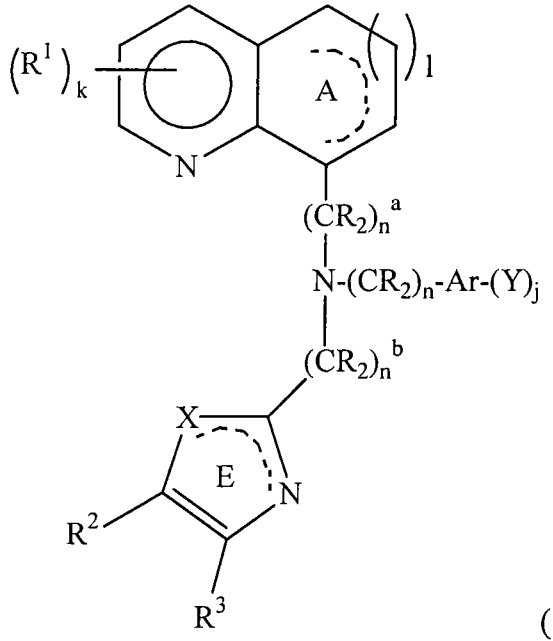
Z^1、Z^2 和 Z^3 独立为 CH、CR′或 N，其中所述 Z^1、Z^2 和 Z^3 中只有两个可以是 N；

X、L^2 和 L^3 如式(4)中限定的。

在上式(4C)中，Z^1、Z^2 和 Z^3 均可以是 CH 或 CR′。在一个实例中，Z^3 是 N，L^3 是 CO。此外，L^2 和 L^3 之一可以是 SO_2，另一个是键或 CH_2。或者，L^2 和 L^3 之一可以是 CO，另一个是键或 CH_2。

通过引用纳入本文的 WO 02/22599 列出了式(4)和(4A)-(4C)所示化合物和这些化合物的合成方法。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(5)所示或其盐、前药或立体化学形式：



(5)；

环 A 任选包含选自 N、O 或 S 的杂原子；

虚线表示任选不饱和；

R^1、R^2 和 R^3 独立为 H、卤素、取代或未取代的烷基、羟基、氨基、巯基或酰基；或者 R^2 和 R^3 可一起形成苯并环；

k 是 0-4；

l 是 0、1 或 2；

X 是未取代或取代的 C 或 N；或是 O 或 S；

Ar 是芳族或杂芳族部分的残基；

各 n 独立为 0-2；

各 R 独立为 H 或烷基 (1-6C)；

j 是 0-3；和

各 Y 独立选自：卤素；OR；SH；SO；SO_2；

任选取代的苯基；

$-(CR_2)_mOR$；

$-(CR_2)_mCOR$；

$-(CR_2)_mCOOR$；

-$(CR_2)_mN=CH—NR_2$；

-$(CR_2)_mCONHNHR$；

-$(CR_2)_mCN$；

-$(CR_2)_mNR^5{}_2$；

-$(CR_2)_mNR(CR_2)_mNRR^4$；

-$(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5{}_2$；

-$(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR^5{}_2$；

-$(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNRR^4$；

-$(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5{}_2$；

-$(CR_2)_mNRCO(CR_2)_mNRR^4$；

-$(CR_2)_mNRCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5{}_2$；

-$(CR_2)_mNRCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5{}_2$；

-$(CR_2)_mNROH$；

-$(CR_2)_mCONROH$；

-$(CR_2)_mCR=NOH$；

-NHNHR；

-CH=N—Z；和

-胍基或脒基，它们各自可通过$(CR_2)_m$部分连接于 Y；

其中 R 是 H 或烷基 (1-6C)，m 各自独立为 0-4，各 R^4 和各 R^5 独立为 H、烷基 (1-6C)、烯基 (2-6C)、炔基 (2-6C)或酰基 (1-6C)，各任选被一个或多个非芳族、非杂环取代基取代，其中两个 R^5 可相连以形成任选含有一个或多个选自 N、O 或 S 的其它杂原子的环状胺；

a 表环 A 和 N 之间的接头；

b 表示环 E 和 N 之间的接头；和

其中 Z 是含 5-12 个环成员的芳族或杂芳族部分。

在上式(5)中，Ar 可以是 5-6 员单环或 9-12 员稠环系统。例如，Ar 可以是苯、萘、二氢萘、四氢萘、吡啶、嘧啶、喹啉、异喹啉、咪唑、苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、苯并三唑、呋喃、苯并呋喃基、噻唑、苯并噻唑、噁唑、苯并噁唑、吡咯、吲哚、咪唑、四氢喹啉、四氢异喹啉、吡唑、噻

吩、异噁唑、异噻唑、三唑、四唑、噁二唑、噻二唑、咪唑啉和苯并吡喃。在具体实例中，Ar 是苯、苯并咪唑、苯并噻唑、咪唑、噁唑、苯并三唑、噻唑、吡啶或嘧啶。在一个实施方式中，至少一个 Y 是-$(CR_2)_mNR^5{}_2$。

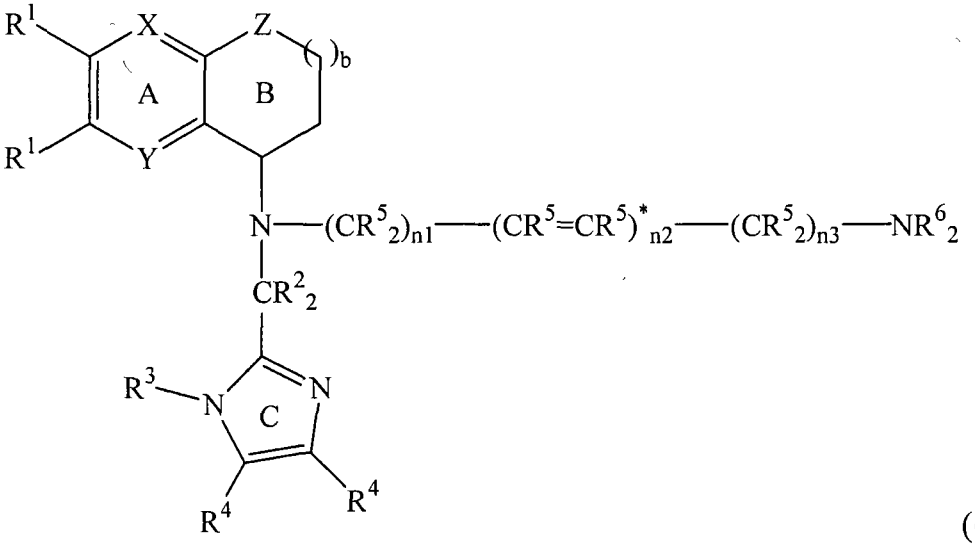
在上式(5)中，R^2 和 R^3 可相连以形成苯并取代基。在一个实施方式中，X 是 N，环 E 包含与一个 N 相连的 π 键。在一个实施方式中。环 E 在 2 位与该分子的其余部分相连。

在上式(5)中，环 A 可以是饱和的，l 是 1。在一个实例中，k 是 0-1。在其它实例中，包含 A 的环系统是四氢喹啉或其取代形式。

在上式(5)中，$(CR_2)^a{}_n$ 和 $(CR_2)^b{}_n$ 之一可以是 CH_2，另一个是键。例如，$(CR_2)^a{}_n$ 可以是键，$(CR_2)^b{}_n$ 是 CH_2。

通过引用纳入本文的 WO 02/34745 列出了式(5)所示化合物和这些化合物的合成方法。

其它 CXCR4 拮抗剂如式(6)所示或其盐、前药和立体化学形式：



(6)

式中 X 和 Y 独立为 N 或 CR^1；

Z 是 S、O、NR^1 或 $CR^1{}_2$；

R^1-R^6 各自独立为 H、卤素、O(C=O)R、NR(C=O)R、OR、SR、NR_2、COOR、$CONR_2$，其中 R 是 H 或任选取代的烷基、烯基、炔基或芳基；或

R^1-R^6 各自为烷基 (C_{1-10})、烯基 (C_{2-10})、炔基 (C_{2-10})、芳基 (C_{5-12})、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基，各自任选含有取代并任选含有 O、S 或 N；或任选取代的酰基、芳基酰基、烷基-烯基-、炔基-或芳基磺酰基，其中各

烷基、烯基、炔基或芳基部分可含有 O、O 或 N；

n1 是 0-4；

n2 是 0-1，其中*表示可用 C≡ C 取代 $CR^5=CR^5$；

n3 是 0-4；

其中 n1+n2+n3 大于或等于 2；

b 是 0-2；

其中 R 基团的以下组合可连接以产生环，该环可以是饱和或不饱和的

R^2+R^2

一个 R^2+R^3

R^3+一个 R^4，

R^4+R^4，

一个 R^5+另一 R^5，

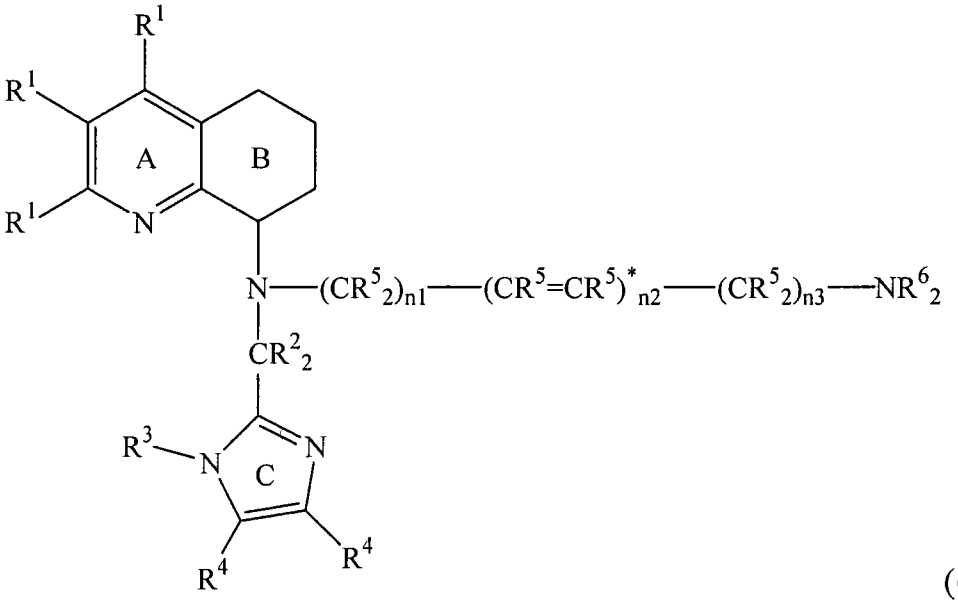
一个 R^5+一个 R^6，和

R^6+R^6；

其中当两个 R^5 参与形成环时，该环可以不是芳族；和

其中当 n2 是 1，n1 或 n3 可以都不是 0。

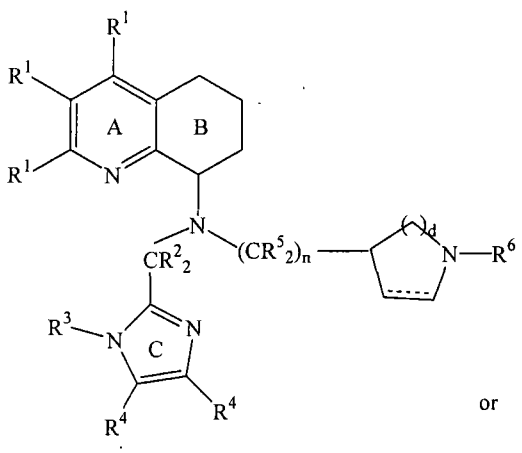
其它 CXCR4 拮抗剂如式(6A)所示或其盐、前药和立体化学形式：



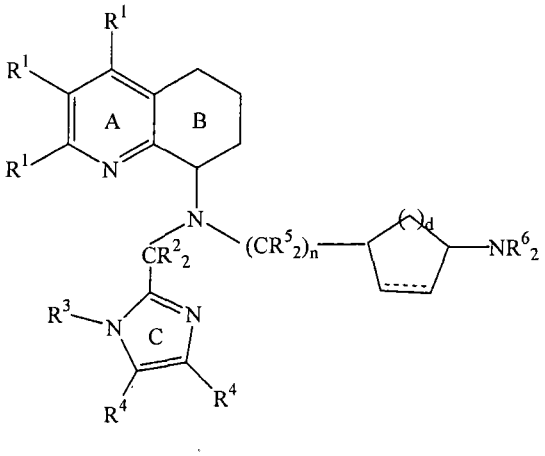
(6A)

式中 R^1-R^6 和 n1-n3 如式(6)所限定。

其它拮抗剂如式(6B)或式(6C)所示或其盐、前药和立体化学形式：



or



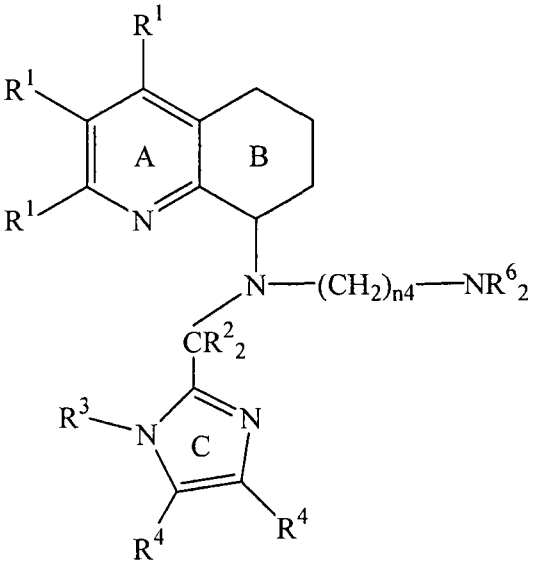
(6B) (6C)

式中 n 是 0-1；

d 是 0-3；虚线是任选的 π 键；和

R^1-R^6 如式(6)所限定。

在还有另一实施方式中，本发明方法所用的化合物如式(6D)所示或其盐、前药和立体化学形式：



(6D)

其中 R^1-R^6 如式(6)所限定，n4 是 2-6。

在上式(6)或(6A)-(6D)中，各 R^1 可以是 H、卤素、烷基、烷氧基或 CF_3。在一个实施方式中，各 R^2 是 H 或烷基。在另一实施方式中，各 R^3 是 H、烷基、烯基、芳基烷基或芳基。

在上式(6)或(6A)-(6D)中，各 R^4 可以是 H、烷基或芳基。或者，两个

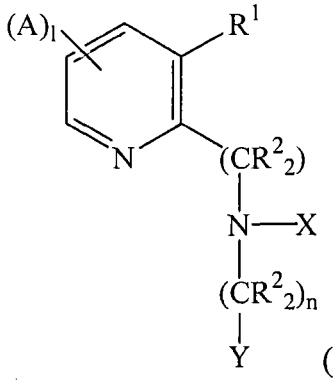
R^4可形成任选取代的芳环或杂芳环。例如，两个R^4可形成苯环或吡啶环，其可用卤素、烷基、卤化烷基、羟基或烷氧基取代。

在上式(6)或(6A)-(6D)中，各R^5可以是H、烷基或烯基，式中所述烷基或烯基可以任选被取代。在一个实施方式中，一个碳或非毗连或毗连碳上的烷基或烯基取代基形成饱和或不饱和的环。在一个实例中，取代基形成非芳环。在另一实施方式中，一个R^5是肟、烷化肟、烷化羟胺、羟胺或卤素。

在上式(6)或(6A)-(6D)中，各R^6可以独立为H或芳基烷基或芳基磺酰基，其中所述芳基部分可含有杂原子；或者两个R^6可包含胍基、羰基或氨甲酰基。在一个实施方式中，两个R^6可在一起，或者一个R^5和一个R^6可在一起形成饱和、不饱和环或芳环，其中各环可任选含有N、S或O。

通过引用纳入本文的WO 03/055876列出了式(6)所示化合物和这些化合物的合成方法。

CXCR4拮抗剂可如式(7)所示或其盐、前药和立体化学形式：



(7)，

式中X是$(CR^3_2)_o-(CR^3=CR^3)_p-(CR^3_2)_q-NR^5_2$；$(CR^3_2)_r-R^4$；或任选取代的苄基，或任选含有N、O或S的单环或双环；

Y是含氮原子的任选取代的5-12员杂环，所述杂环可以是单环或稠环，其是芳族或部分芳族的；

A和R^1独立为卤素、CF_3、氰基、硝基、OR、SR、NR_2、COOR、$CONR_2$、NSO_2R、OSO_2R或OSO_2NR，其中各R是H、烷基、烯基、炔基或芳基；或者A和R^1独立为任选取代的烷氧基(C_{1-10})、烷基(C_{1-10})、烯基(C_{2-10})、炔基(C_{2-10})、芳基(5-12员)、芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基，各基团任选含有O、S或N；

R^2和R^3独立为H或任选取代的烷基；

R^4是任选取代的杂环或杂芳基；或者R^4包含脲、羟基脲、硫酰胺、乙酰胺、胍、氨腈、羟胺、氨腈、咪唑烷-2-酮或烟酰胺部分，各基团可被杂环取代；

R^5是H或烷基；

l和n独立为0-4；

p是0-1；

o和q独立为1-4；和

r是1-6。

在上式(7)中，R^1和R^2中至少一个可以不是H，并且可以相连以形成额外的环，例如芳基或杂芳基。在一个实例中，两个A可以不形成额外的环。在另一实例中，X是$(CR^3_2)_r - R^4$，r至少是2，R^4是2-吡啶基、喹啉基、咪唑基或呋喃。

在上式(7)中，X可以是$(CR^3_2)_o - (CR^3 = CR^3)_p - (CR^3_2)_q - NR^5_2$，式中$R^3$和$R^5$各独立为H，p可以是0。在特定的实施方式中，o和q之和为2-6。或者，X可以是$(CR^3_2)_r - R^4$，式中R^4是杂环或杂芳基，二者各含有氮原子。例如，R^4可以是氮杂环丁烷、吡咯烷基、吡啶基、苯硫基、咪唑基或苯并咪唑基。或者，X可以是任选含有N、O或S的单环或双环，例如环己基、哌啶、8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷或 3-氮杂-双环[3.2.1]辛烷。在还有另一实施方式中，X是任选取代的苄基，特别是双取代的苄基。

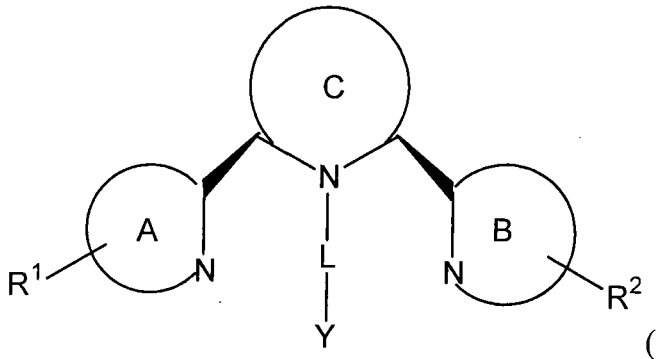
在上式(7)中，Y可以是含有氮原子的5-6员杂环，所述氮原子毗连与该分子的其余部分相连的原子。该 5-6 员杂环可与另一环稠合。例如，Y可以是吡啶、嘧啶、哌嗪、吲哚、苯并咪唑、苯并噻唑、咪唑、异喹啉、四氢喹啉、哒嗪、噻唑或苯并咪唑。在特定实例中，Y 是在 8 位连接于该分子其余部分的四氢喹啉，尤其是5,6,7,8四氢喹啉部分。

在上式(7)中，任选取代的部分各自可被以下基团取代：杂原子、卤素、CF_3、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、羧基、氨基、酰氨基、亚氨基、氰基、磺酰基；各可含有N、O或S的C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基；或者可被芳基、杂芳基、碳环或杂环取代，这些取代基各自还可被相同的取代基进一

步取代。

通过引用纳入本文的 WO 04/091518 列出了式(7)所示化合物和这些化合物的合成方法。

CXCR4 拮抗剂如式(8)所示或其盐、前药和立体化学形式：



(8)，

式中环 A 和 B 各自独立为任选取代的 5-6 员单环杂芳基；

环 C 是任选取代的饱和或部分饱和的 5-7 员环，除了氮，可含有杂原子，其中所述杂原子是 N、O 或 S；

Y 是 H、含有一个或多个杂原子的 C_{1-6} 烷基或环状部分，各自可被任选取代；

R^1 和 R^2 独立为 H、卤素或任选取代的烷基；

L 是 $(CR^3_2)_l$ 或 $NR(CR^3_2)_l$，式中烷基键可以被烯基或炔基键替代；

l 是 1-6；和

各 R^3 是 H 或烷基。

在上式(8)中，当 C 是哌啶基或 1,2,3,6-四氢吡啶基并且环 A 和 B 是吡啶基时，R^1 和 R^2 中至少一个可以不是 H。在其它实施方式中，当环 C 是哌啶基并且环 A 和 B 是吡啶基时，R^1 和 R^2 不都是萘基。在还有另一实施方式中，如果 L-Y 是 CH_3，环 C 不是 4-氧代-哌啶-3,5-二羧酸；如果 L-Y 是苄基，环 C 不是 4-羟基-1,2,5,6-四氢-吡啶-3-羧酸酯。

在上式(8)中，R^1 和 R^2 的位置可以与连接环 C 的键毗邻。在一个实例中，R^1 和 R^2 独立为未取代的烷基，例如甲基。

在上式(8)中，环 A 和 B 各自可以是吡啶、嘧啶、哌嗪、哒嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4,5-四嗪、吡咯、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-噻二唑、1,3,4-噻

二唑、1,2,3-噁二唑、1,3,4-噁二唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、2,3-二氮杂萘、噌啉、1,2,3-苯并三嗪、1,2,4-苯并三嗪、吲哚、苯并咪唑、1H-吲唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并[*d*]异噁唑、苯并[*d*]异噻唑或嘌呤。在特定实例中，环 A 和 B 各自为吡啶、嘧啶、咪唑或苯并咪唑，环 A 和 B 各自可以相同。环 A 和 B 各自还可以在将这些环与环 C 相连的键的毗连位置含有一个取代基，取代基可以相同。

在上式(8)中，环 C 可以是饱和的环，或可含有双键。例如，环 C 可以是吡咯烷、哌啶、六氢-1*H*-氮杂环庚烯(azepine)、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷(azepane)、氮杂环辛烷(azocane)、2,3,4,7-四氢-1*H*-氮杂环庚烯、2,3,6,7-四氢-1*H*-氮杂环庚烯、3-吡咯啉、1,2,3,6-四氢吡啶、异二氢吲哚、1,2,3,4-四氢异喹啉、2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*d*]氮杂环庚烯、2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂环庚烯、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、四氢吡喃、四氢噻喃、氧杂环庚烷(oxepane)、硫杂环庚烷(thiepane)、氧杂环辛烷(oxocane)或硫杂环辛烷(thiocane)。在特定实例中，环 C 是吡咯烷、哌啶、哌嗪或六氢-1*H*-氮杂环庚烯。环 C 可以被任选取代的烷基、卤素、氰基、肟、OR 或 C=N-OR 取代，其中 R 是任选取代的烷基。

在上式(8)中，Y 可以选自下组：

$-(CR_2)_m NR_2$，

$-(CR_2)_m NR_2(CR_3)$，

$-(CR_2)_m NR(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m NR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m OR$，

$-(CR_2)_m CO(CR_2)_mOR$，

$-(CR_2)_m CO(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m CO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m NRCO(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m NR\ (CR_2)_mCO_2R$，

$-(CR_2)_m NR\ (CR_2)_mCOR$，

$-(CR_2)_m\ NR\ (CR_2)_mSO_2R$，

$-(CR_2)_m\ NRCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m\ NRCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$，

$-(CR_2)_m\ NR(CR_2)_mOR$，

$-(CR_2)_m\ CR{=}NOH$，

$-(CR_2)_m\ CONR(CR_2)_mOR$，

$-(CR_2)_m\ N[(CR_2)_mCO_2R]_2$，

$-(CR_2)_m\ ONRCONR_2$，

$-(CR_2)_m - Z$，

$-(CR_2)_m\ NR - (CO)_mZ$，

$-(CR_2)_m\ NR - (CR_2)_mZ$，和

$-(CR_2)_m - CR{=}N{=}Z$；

其中各 R 是 H 或任选取代的烷基，

各 m 独立为 0-4；和

Z 是含有 5-12 个环成员的任选取代的芳族部分或杂芳族部分。

在特定实施方式中，Y 是$(CH_2)_lNR_2$，1 是 1-10，或者，Y 可以是 5-12 员芳族、杂芳族或杂环部分，其中各自可以是单环或稠环。例如，Y 可以是苯基、咪唑、吡啶、噻吩、吡咯烷、吡唑、哌啶、氮杂环丁烷、苯并咪唑、苯并[*d*]异噁唑或噻唑。此外，Y 可被以下基团任选取代：卤素；氰基；硝基；烷氧基；卤化烷基；取代的羰基；环状部分，例如含有 N、O 或 S 的 5-12 员芳基或杂芳基；或任选含有一个或多个 N、O、S 的烷基、烯基或杂烷基部分，所述 N、O、S 为任选取代的和任选为氧化物形式。在特定实例中，Y 被吡啶、苯基、哌啶或 2H-四唑取代。

在上式(8)中，各任选取代的基团可以被无机部分，例如杂原子、卤素、硝基、羟基、羧基、氨基、酰氨基、氰基或磺酰基取代；或者可以被烷基($C_{1\text{-}10}$)、烯基($C_{2\text{-}10}$)、炔基($C_{2\text{-}10}$)、芳基(5-12 员)、芳基烷基、芳基烯基和芳基炔基取代，各取代基可任选含有杂原子，例如 O、S 或 N，各取代基还可用相同的取代基进一步取代。例如，各任选取代的烷基可以被杂原子，例如 N、O 或 S 取代，或被碳环、杂环、芳基或杂芳基取代基取代。

2004 年 10 月 28 日提交的美国专利申请序列号 10/977,221 和 WO 04/093817 列出了式(8)所示化合物和这些化合物的合成方法，该两份文献通过引用纳入本文。