



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0714799-6 A2



(22) Data de Depósito: 02/08/2007
(43) Data da Publicação: 21/05/2013
(RPI 2211)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/40

(54) Título: TERAPIA DE COMBINAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2006 US 60/835,290

(73) Titular(es): Genzyme Corporation

(72) Inventor(es): Gary J. Bridger, Louis M. Pelus

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007075064 de
02/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/017025de
07/02/2008

(57) Resumo: TERAPIA DE COMBINAÇÃO. Métodos para mobilizar células progenitoras e/ou tronco da medula óssea para a corrente sanguínea administrando uma combinação de pelo menos um inibidor de CXCR4 e pelo menos um inibidor de VLA-4 são descritos. As combinações podem também ser utilizadas para tratar mieloma múltiplo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**TERAPIA DE COMBINAÇÃO**".

Pedido Relacionado

Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório dos Estados Unidos Número de Série 60/835.290 depositado em 2 de agosto de 2006 que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Campo Técnico

A invenção é no campo de produtos terapêuticos e química medicinal. Mais particularmente, a invenção diz respeito a métodos para rapidamente mobilizar células progenitoras/tronco, incluindo células progenitoras e/ou tronco pré-cancerosas na corrente sanguínea utilizando terapia de combinação.

Técnica Antecedente

Transplante de Célula Tronco de Sangue Periférico (PBSCT) é uma nova técnica em que células progenitoras e/ou tronco são obtidas de sangue do paciente e utilizadas para restaurar o sistema imune de pacientes (incluindo, em alguns casos, o doador) que teve quimioterapia e/ou terapia de radiação. Para obter as células tronco, estas células devem ser mobilizadas ou movidas da medula óssea no sangue periférico. O preditor mais forte de sucesso em tal transplante, medido pela recuperação rápida e durável do sistema imune do paciente, é o número de células tronco disponíveis para transplante. O transplante de célula tronco pode ser caracterizado como ou alogênico, onde as células são transplantadas de um doador sadio, usualmente um irmão, ou como autólogo, onde as células são coletadas de um paciente e reinfundidas após quimioterapia.

As estratégias atuais de mobilizar as células progenitoras e/ou tronco da medula óssea na corrente sanguínea empregam fatores de crescimento tal como G-CSF (Neupogen®). G-CSF pode ser utilizado sozinho ou combinado com fármacos quimioterápicos tal como Cytosan®. Em ambos os casos, a mobilização para células progenitoras e/ou tronco requer aproximadamente 5-10 dias de tratamento com G-CSF e está associada com efeitos colaterais significantes tais como dor óssea ou neutropenia febril.

Coleção de célula tronco, um processo chamado aferese, pode gastar até 4 a 5 horas, utilizando tubos intravenosos o sangue do paciente é continuamente circulado através de uma máquina de aferese e novamente para dentro do paciente. A máquina de aferese separa diferentes tipos de células sanguíneas e imunes. Um paciente pode requerer múltiplas sessões de aferese antes de uma quantidade suficiente de células tronco ser coletada para um transplante de célula tronco. Quando G-CSF é utilizado para mobilizar, a administração de G-CSF é continuada em dias de aferese. Assim que o número alvo de células tronco é coletado, elas são armazenadas até a utilização para transplante.

Em algumas modalidades, o doador/paciente recebe quimioterapia para tratar câncer. Este tratamento não apenas destrói o câncer porém também danifica seriamente o sistema imune. Seguindo quimioterapia, e assim que o paciente tenha sido estabilizado, as células tronco armazenadas podem ser transplantadas novamente para o paciente, através de uma infusão intravenosa. Aos pacientes são administrados antibióticos e transfusões sanguíneas para prevenir infecção enquanto seus sistemas imunes estão se recuperando. Uma vez que na corrente sanguínea as células tronco migram novamente para a medula óssea. Durante um período de 11-30 dias, estas células tronco aumentarão em número e desenvolver-se-ão em diferentes tipos de células incluindo plaquetas e células imunes tal como neutrófilos.

Outros fatores ou agentes foram reportados aumentarem a circulação de células brancas do sangue e células progenitoras tanto em indivíduos humanos quanto animais. Estes agentes incluem AMD3100, fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-3 (IL-3), Interleucina-8 (IL-8), PIXY-321 (GM-CSF/Proteína de fusão de IL-3), proteína inflamatória de macrófago, fator de célula tronco (SCF), trombopoietina, flt3, mielopoietina, anticorpo anti-VLA-4, anti-VCAM-1 e oncogene relacionado com o crescimento (GRO). Estes podem ser utilizados como agentes únicos ou em combinação (Dale, D., e outros, *Am. J. of Hematol.* (1998) 57:7-15; Rosenfeld, C., e outros,

Bone Marrow Transplantation (1997) 17:179-183; Pruijt, J., e outros, *Cur. Op. in Hematol.* (1999) 6:152-158; Broxmeyer, H., e outros, *Exp. Hematol.* (1995) 23:335-340; Broxmeyer, e outros, *Blood Cells, Molecules e Diseases* (1998) 24:14-30; Glaspy, J., e outros, *Cancer Chemother. Pharmacol.* (1996) 38(supl):S53-S57; Vadhan-Raj, S., e outros, *Ann. Intern. Med.* (1997) 126:673-681; King, A., e outros, *Blood* (2001) 97:1534-1542; Glaspy, J., e outros, *Blood* (1997) 90:2939-2951; e Papayannopoulou, T., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:9647-9651).

Antígeno-4 muito tardio (VLA-4), também chamado como $\alpha_4\beta_1$ é uma molécula de superfície de célula heterodimérica encontrada em todos os eosinófilos e células hemopoiéticas mononucleares. Os ligandos naturais de VLA-4 são moléculas de adesão de célula vascular (VCAM-1) e segmento de conexão alternativamente ligado (CS-1) de fibronectina. VCAM-1 é encontrado constitutivamente nas células endoteliais e células do músculo liso.

A expressão de VCAM-1 em outros tipos de célula é super-regulada e induzida por citocinas, tal como fator- γ de necrose de tumor, Interleucina-1 (IL-1), e Interleucina-4 (IL-4). A forma constitutiva ou não ativada de VLA-4 requer ativação para se ligar a VCAM-1. A ativação de VLA-4 é obtida por citocinas, tal como IL-1 e IL-4, bem como certos anticorpos estimulantes, tal como anti-CD3 e CD28 Ab, resultando em ligação de alta afinidade e promoção de diapedese trans-endotelial. O receptor de VLA-4 é principalmente responsável pelo tráfego de célula mononuclear. Os antagonistas de VLA-4 foram propostos serem efetivos terapeuticamente em doenças onde o acúmulo ou recrutamento de célula é o elemento causador. Estudos mostraram que o anticorpo anti-VLA-4 e antagonistas VLA-4 podem inibir o acúmulo celular em modelos de animais de encefalite alérgica, diabetes não obesa, asma, e artrite reumatóide. Estudos mostraram que a administração de anticorpos aos progenitores hematopoiéticos mobilizados de VLA-4 nos camundongos e primatas de sangue circulante, como um agente único ou em combinação com fatores de crescimento tais como G-CSF. Recentemente, um anticorpo anti-VLA-4 humanizado (Tysabri[®], natalizumab) foi aprovado para o tratamento de esclerose múltipla (Miller, D. H., e outros, *N. Engl. J. Med.*

(2003) 348:15-21).

O receptor de quimiocina XCR4 e seu fator-1 derivado de célula estromal de ligando natural (SDF-1) parecem ser importantes no processo de desenvolvimento e maturação de células sanguíneas em que as células

5 células sanguíneas maduras são derivadas de células precursoras hematopoiéticas (células progenitoras) e células tronco presentes em tecidos hematopoiéticos específicos incluindo medula óssea (para revisões veja, Maekawa, T., e outros, *Internal Med.* (2000) 39:90-100; Nagasawa, T., e outros, *Int. J. Hematol.* (2000) 72:408-411). Isto é demonstrado por relatos que camundongos de

10 nocaute de CXCR4 ou SDF-1 exibem defeitos hematopoiéticos (Ma, Q., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (1998) 95:9448-9453; Tachibana, K., e outros, *Nature* (1998) 393:591-594; Zou, Y-R., e outros, *Nature* (1998) 393:595-599). Sabe-se também que as células progenitoras CD34+ expressam CXCR4 e requerem SDF-1 produzido por células estromais da medula

15 óssea para quimioatração e enxerto (Peled, A., e outros, *Science* (1999) 283:845-848) e que *in vitro*, SDF-1 é quimiotático tanto para as células CD34+ (Aiuti, A., e outros, *J. Exp. Med.* (1997) 185:111-120; Viardot, A., e outros, *Ann. Hematol.* (1998) 77:194-197) quanto para células progenitoras/tronco (Jo, D-Y., e outros, *J. Clin. Invest.* (2000) 105:101-111). SDF-1 é

20 também um quimioatraente importante, sinalizando através do receptor CXCR4, para vários outros progenitores mais comprometidos e células sanguíneas maduras incluindo T-linfócitos e monócitos (Bleul, C., e outros, *J. Exp. Med.* (1996) 184:1101-1109), pró- e pré-linfócitos B (Fedyk, E. R., e outros, *J. Leukoc. Biol.* (1999) 66:667-673; Ma, Q., e outros, *Immunity* (1999)

25 10:463-471) e megacariócitos (Hodohara, K., e outros, *Blood* (2000) 95:769-775; Riviere, C., e outros, *Blood* (1999) 95:1511-1523; Majka, M., e outros, *Blood* (2000) 96:4142-4151; Gear, A., e outros, *Blood* (2001) 97:937-945; Abi-Younes, S., e outros, *Circ. Res.* (2000) 86:131-138).

Estudos recentes sugerem cruzar entre sinalização de SDF-1 e

30 adesão mediada por VLA-4 de células na medula óssea, onde evidências indicam que um aumento na atividade adesiva de VLA-4 por SDF-1 pode representar uma etapa inicial importante na orientação automática de células

progenitoras CD34+ para a medula óssea (Hidalgo, A. e outros, *Ex. Hematol* (2001) 29:345-355; Peled, A., e outros, *J Clin Invest* (1999) 104:1199-1211).

A população de CD34+ é o componente considerado ser principalmente responsável pelo tempo de recuperação melhorado após a quimioterapia e as células mais provavelmente responsáveis pelo enxerto de longa duração e restauração de hematopoiese (Croop, J. M., e outros, *Bone Marrow Transplantation* (2000) 26:1271-1279). O mecanismo pelo qual as células CD34+ re-enxertam pode ser devido aos efeitos quimiotáticos de SDF-1 em células de expressão de CXCR4 (Voermans, C., *Blood* (2001) 97:799-804; Ponomaryov, T., e outros, *J. Clin. Invest.* (2000) 106:1331-1339). Além disso, estudos também mostram que células tronco hematopoiéticas de adulto são capazes de restaurar tecido cardíaco danificado em camundongos (Jackson, K., e outros, *J. Clin. Invest.* (2001) 107:1395-1402; Kocher, A., e outros, *Nature Med.* (2001) 7:430-436).

Desse modo, o papel do receptor de CXCR4 no manuseio de posicionamento e diferenciação de célula tem assumido significância considerável. O composto AMD3100, que é 1,1[1,4-fenileno-bis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, é um antagonista CXCR4 conhecido que sozinho mobiliza células progenitoras (veja, por exemplo, Hubel, K., e outros, *Supportive Cancer Therapy* (2004) 1:165-172, citing De Clercq, E., e outros, *Nat. Rev. Drug Discov.* (2003) 2:581-587. Além disso, a publicação PCT WO 00/45814 descreve que vários compostos de poliamina cíclica, incluindo AMD3100, elevam as contagens de glóbulos brancos. WO 03/011277 também mostra que tais compostos, incluindo AMD3100, mobilizam as células progenitoras/tronco para permitir sua colheita e para reconstruir o tecido cardíaco danificado. Uma combinação de AMD3100 com vários outros fatores, incluindo GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-8, proteína inflamatória de macrófago PIXY-321, fator de célula de pele, trombopoietina, quimioterapia ou oncogene relacionada com crescimento, ou ingredientes ativos adicionais geralmente, tal como antibióticos, vitaminas, extratos de ervas, anti-inflamatórios, glicose, anti-piréticos, analgésicos, é também mencionada. AMD3100 foi mostrado ter efeitos protetores em modelos de artrite indu-

zida por colágeno em camundongos (Matthys, P., e outros, *J. Immunol.* (2001) 167:4686-4692). WO 06/020891 descreve o uso da combinação de antagonista de CXCR4 com uma proteína GRO α para mobilização de célula tronco.

5 WO 06/023396 ensina que a inibição da interação entre VLA-4 e seus ligandos utilizando anticorpos anti- α 4 ou bloqueando peptídeos é terapeuticamente eficaz em vários modelos de animais de doença incluindo asma, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, e artrite reumatóide. O anticorpo monoclonal humanizado contra α 4, natalizumab (Antegren[®],
10 Elan/Biogen), demonstrou eficácia no tratamento de esclerose múltipla. WO 06/036371 descreve terapia de combinação para o tratamento de distúrbio imune ou inflamatório tal como esclerose múltipla, com um anticorpo anti-VLA-4 e um segundo agente biológico.

Ao mesmo tempo em que a maioria dos pacientes que servem
15 como doadores de célula tronco fornece uma quantidade adequada de células, um número significativo de pacientes deixa de coletar o número mínimo de células tronco para prosseguir para o transplante. Descobriu-se que entre 60 – 75% de pacientes não recebem um número ideal de células sob transplante (Center for International Blood e Marrow Transplant Research (CIBM-
20 TR) Registry Data 1998-2002). Como um resultado, estes pacientes têm que passar por sessões de coleção de célula tronco adicionais para obter um número suficiente de células tronco. Muitos destes pacientes estão em um risco maior para sérias infecções que requerem tratamentos com antibióticos, transfusões de sangue e hospitalização prolongada. No pior dos casos,
25 os sistemas imunes de alguns pacientes não se recuperam e eles morrem de infecção.

Descobriu-se atualmente que a combinação de um antagonista CXCR4 com um antagonista VLA-4 é particularmente efetivo na mobilização de células tronco e/ou progenitora. A mobilização de células da medula óssea é também relevante no contexto de quimioterapia direcionada a malignidades com base em hematopoiético. Em particular, a quimioterapia ou terapia
30 de radiação de leucemia pode ser menos efetiva se as células leucêmi-

cas ou não leucêmicas são retidas em ou atraídas para a medula óssea no lugar de permanecerem disponíveis na circulação onde elas são mais suscetíveis ao tratamento.

No microambiente da medula óssea, SDF-1 age como um quimioatraente potente para células hematopoiéticas imaturas e maduras, e desse modo a expressão de CXCR4 em células progenitoras leucêmicas pode contribuir para orientá-las de modo automático para o microambiente da medula óssea. Os níveis de CXCR4 elevados são detectados em células leucêmicas de pacientes com leucemia linfocítica crônica B (B-CLL) (Mohle, R., e outros, *Leukemia* (1999) 13:1954-1959). Entretanto, os níveis realçados não são detectados em células leucêmicas de pacientes com T-ALL ou células leucêmicas de pacientes com AML (Mohle, e outros, *supra*; Vormans, C., e outros, *Leukemia* (2002) 16:650-657; Bradstock, K. F., e outros, *Leukemia* (2000) 14:882-888; Dialynas, D. P., e outros, *stem cell* (2001) 19:443-452; Shen, W., e outros, *Exp. Hematol.* (2001) 29:1439-1447). Também parece que a secreção autócrina de SDF-1 por células do tipo alimentadoras aderentes derivadas do sangue em leucemia linfocítica crônica (CLL) protege as células B leucêmicas de apoptose espontânea (Burger, J. A., e outros, *Blood* (2000) 96:2655-2663). Os níveis de expressão de CXCR4 variam entre vários tipos de AML (Rombouts, E. J., e outros, *Blood* (2004) 104:550-557; Fukuda, S., e outros, *Blood* (2005) 105:3117-3126). CXCR4 é também reportado mediar a orientação automática e enxerto de células pré-B-ALL e AML para a medula óssea, embora outros fatores possam estar envolvidos (Shen, e outros, *supra*; Tavor, S., e outros, *Cancer Res.* (2004) 64:2817-2824). Estes estudos sugerem que as interações de SDF-1/CXCR4 estão envolvidas na regulação microambiental de células leucêmicas onde tal interação pode desempenhar um papel na resistência de exposição de AML pós-quimioterapia, residual aos agentes quimioterápicos adicionais. Além disso, Papayannopoulou, *Blood* (2004) 103:1580-1585 descreve a capacidade de um antagonista CXCR4 ou GRO β , que é um agonista de CXCR2, de elevar a população de células progenitoras e/ou tronco. As combinações de G-CSF com GRO β /CXCL2 e GRO β _v/CXCL2₆₄ como cé-

lulas progenitoras e tronco hematopoiéticas mobilizantes são descritas por Pelus, L. M., e outros, *Blood* (2004) 103:110-119.

Há uma necessidade de fornecer tal tratamento para mobilizar células pré-cancerosas ou cancerosas fora da medula óssea e no sistema de sangue periférico, onde estas células possam ser expostas aos agentes quimioterápicos. A presente invenção trata tal necessidade onde esta invenção utiliza pelo menos um inibidor do receptor de CXCR4 em combinação com pelo menos um inibidor de VLA-4 para potencializar os efeitos de agentes quimioterápicos padrões. A presente invenção fornece combinações para o tratamento de pacientes pelo movimento rápido de células tronco leucêmicas incluindo, células leucêmicas e suas precursoras, fora do microambiente da medula óssea e dentro da circulação sanguínea antes, ou durante, ou após os tratamentos utilizando quimioterapia.

Foi recentemente mostrado, em contexto *in vitro*, que AMD 3100 bloqueou a quimiotaxia induzida por SDF-1 de células pré-B-ALL nas camadas de estroma de medula óssea, e realçou os efeitos citotóxicos e antiproliferativos de vincristina e dexametasona (Juarez, J., e outros, *Leukemia* (2003) 17:1294-1300).

A combinação da invenção pode ser utilizada para tratar o paciente que pode ou não requerer transplante, e para aqueles requerendo transplante pode ser utilizada em um transplante alogênico ou autólogo ou tandem.

Mieloma múltiplo (MM) é uma malignidade da célula B caracterizada pelo acúmulo de células de plasma na medula óssea e acompanhando a destruição óssea osteoclástica com dor severa. As células de plasma de mieloma de secreção de imunoglobulina monoclonais expressam células VLA-4 e estromais de medula óssea constitutivamente expressam VCAM-1. Estudos foram realizados para determinar o benefício terapêutico de anticorpos anti-VLA-4 em modelos de camundongos de MM em combinação com melfalana (Mori, Y., e outros, *Blood* (2004) 104:2149-2154); ou como um agente único (Olson, D. L., e outros, *Mol Cancer Ther* (2005) 4:91-99). Em ambos os estudos, o tratamento com anticorpos para VLA-4, após as células

de mieloma terem sido orientadas de modo automático para a medula óssea, produziu reduções nos níveis de circulação de IgG2b, na porcentagem de células de mieloma positivas de IgG2b na circulação sanguínea e carga de célula de tumor na medula óssea e baço. A destruição óssea osteoclástica também foi suprimida levando a uma melhora na sobrevivência de camundongos portando mieloma. Ao mesmo tempo em que estes efeitos foram mostrados na ausência de melfalana no estudo de Olson, melfalana foi requerido para obter estes resultados por Mori. Entretanto, um efeito profilático dos anticorpos sozinho foi mostrado por Mori.

10 SDF-1 esteve envolvido no recrutamento e ativação de precursores de osteoclasto para sítios na medula óssea em pacientes com MM. As células de plasma de MM são reportadas para produzir níveis significantes de SDF-1 e os pacientes de MM exibem níveis elevados de SDF-1 de plasma comparado com pacientes da mesma idade. O antagonista de CXCR4 T-140 bloqueou a formação de osteoclasto *in vitro* e portanto o rompimento de SDF-1/CXCR4 foi sugerido como um tratamento potencial para osteólise induzida por MM (Zannettino, A. C., e outros, *Cancer Res.* (2005) 65:1700-1709). Recentemente, foi demonstrado que SDF-1 rapidamente e transitoriamente super-regulou a adesão de célula de mieloma mediada por VLA-4 para CS-1/fibronectina e VCAM-1 (Sanz-Rodriguez, F., e outros, *Blood* (2001) 97:346-351; Parmo-Cabanas, M., e outros, *Exp Cell Res* (2004) 294:571-580). Em outro estudo, a mobilização de pacientes de mieloma com GM-CSF e ciclofosfamida causou uma diminuição nos níveis de plasma de SDF-1 e uma diminuição nos níveis de CXCR4 e VLA-4 em células de plasma de mieloma (Gazitt, Y., e outros, *células tronco* (2004) 22:65-73).

25 A citação dos documentos acima não é pretendida como uma admissão que qualquer dos antecedentes é pertinente à técnica anterior. Todas as declarações tanto para a data ou representação quanto para os conteúdos destes documentos são com base na informação disponível pelos requerentes e não constitui qualquer admissão quanto a exatidão das datas ou conteúdos dos documentos. Além disso, todos os documentos referidos por todo este pedido são incorporados em sua totalidade por referência aqui.

Descrição da Invenção

A invenção, em um aspecto, está voltada aos métodos de tratamento de pacientes animais, em particular, pacientes veterinários e humanos, para realçar o número de células progenitoras e/ou células tronco disponíveis para colheita. As células progenitoras e/ou tronco podem então ser colhidas e utilizadas em transplante de célula. Os métodos da invenção empregam inibidores do receptor CXCR4 tal como certas poliaminas descritas abaixo em combinação com um ou mais antagonistas VLA-4. Os métodos são úteis no contexto de transplante de célula tronco, reparo de tecido, e em situações onde estimulação *in vivo* direta de hematopoiese é desejável.

Em um aspecto, portanto, a invenção está direcionada a um método para elevar o número de células progenitoras circulantes e/ou células tronco, em um paciente, cujo método compreende administrar ao referido paciente uma quantidade de pelo menos um composto que inibe o receptor de CXCR4, tal como aquele da fórmula (1) mostrada abaixo, em combinação com pelo menos um antagonista de VLA-4. Surpreendentemente, a combinação de um antagonista de CXCR4, juntamente com o antagonista de VLA-4, é capaz de rapidamente mobilizar as células progenitoras e tronco em um tempo curto.

Isto é particularmente vantajoso no contexto de fornecer as células progenitoras e/ou tronco para colheita. As células colhidas podem ser utilizadas em transplantes alogenícos ou autólogos. As células tronco mobilizadas podem também ser circuladas para tecidos em necessidade de reparo no paciente ao qual a combinação foi administrada. Desse modo, o reparo de tecido miocárdico pode ser realizado em um paciente por administração desta combinação. Nesta modalidade, as células progenitoras/tronco são mobilizadas da medula óssea e circuladas *in vivo* para o reparo miocárdico.

Em outro aspecto, a invenção está voltada a um método para tratar um indivíduo que sofre com uma malignidade hematopoiética, tal como um linfoma, mieloma ou leucemia mobilizando-se as células malignas da medula óssea na circulação utilizando uma combinação de pelo menos um inibidor de CXCR4 com pelo menos um inibidor de VLA-4 ou com pelo me-

nos um agonista de CXCR2. Os métodos quimioterápicos podem ser empregados antes, durante, ou subsequente à administração da combinação precedente.

5 Em ainda outro aspecto, a invenção está voltada a combinações de antagonistas de VLA-4 e antagonistas de CXCR4 para aumentar a eficácia de quimioterapias em pacientes com mieloma múltiplo e outras malignidades de célula B ou para tratar pacientes com estas condições. Nesta modalidade, as combinações de antagonistas de CXCR4 e VLA-4 podem ser utilizadas para o tratamento para mieloma múltiplo por rompimento do ambiente de célula de mieloma na medula óssea e inibição da destruição óssea osteoclástica incluindo durante a quimioterapia.

10 Em aspectos adicionais, a invenção está voltada às composições farmacêuticas contendo pelo menos um inibidor de CXCR4, tal como um composto da fórmula (1) e pelo menos um antagonista VLA-4 para uso na realização de uma elevação de células progenitoras e/ou células tronco na circulação de pacientes animais, para uso no realce da sensibilidade aos métodos quimioterápicos ou a terapia de radiação, e para uso no tratamento de mieloma múltiplo.

Modos de Realização da Invenção

20 Um aspecto da invenção se refere à combinação de pelo menos um antagonista de CXCR4 com pelo menos um antagonista VLA-4 para mobilizar células progenitoras e/ou tronco da medula óssea para a circulação. A combinação é capaz de realizar esta estimulação em um tempo muito mais curto do que ou o componente sozinho e em um tempo muito mais curto do que os agentes previamente descritos ou combinações. As células progenitoras/tronco são mobilizadas mais rapidamente, em números mais elevados e durante um período mais prolongado do que quando qualquer dos agentes é administrado sozinho. A mobilização de células tronco e/ou células progenitoras é útil em vários contextos, como também descrito abaixo.

30 A mesma combinação é também utilizada para mobilizar células pré-malignas ou malignas da medula óssea na circulação para expô-las mais efetivamente a quimioterapia ou radioterapia. Além disso, as combinações

de antagonistas de CXCR4 e agonistas de CXCR2 podem ser utilizadas para este propósito. A combinação de pelo menos um antagonista de CXCR4 e pelo menos um antagonista de VLA-4 pode também ser utilizada para tratar pacientes de mieloma múltiplo resultando em uma diminuição na carga de células de tumor no osso e medula óssea.

Como utilizado aqui, o termo "células progenitoras" se refere às células que, em resposta a certos estímulos, podem formar células hematopoiéticas ou mielóide diferenciadas. A presença de células progenitoras pode ser avaliada pela capacidade das células em uma amostra de formar unidades de formação de colônia de vários tipos, incluindo, por exemplo, CFU-GM (unidades de formação de colônia, granulócito-macrófago); CFU-GEMM (unidades de formação de colônia, multipotencial); BFU-E (unidades de formação de explosão, eritróide); HPP-CFC (células de formação de colônia potencial proliferativa elevada); ou outros tipos de colônias diferenciadas que podem ser obtidas em cultura utilizando protocolos conhecidos.

Como utilizado aqui, células "tronco" são formas menos diferenciadas de células progenitoras. Tipicamente, tais células são geralmente positivas para CD34. Algumas células tronco não contêm este marcador, entretanto. As células CD34+ podem ser ensaiadas utilizando classificador celular ativado por fluorescência (FACS) e desse modo sua presença pode ser ensaiada em uma amostra utilizando esta técnica. Em geral, as células CD34+ estão presentes somente em níveis baixos no sangue, porém estão presentes em números maiores na medula óssea. Ao mesmo tempo em que outros tipos de células tais como células endoteliais e mastócitos também podem exibir este marcador, CD34 é considerada um índice de presença de célula tronco.

Como utilizado aqui, o termo "células pré-malignas" se refere às células que podem formar células hematopoiéticas ou mielóide malignas. As células hematopoiéticas ou mielóide malignas são aquelas que caracterizam as condições de mieloma, leucemia, e linfoma. As formas particulares destas doenças incluem leucemia mielítica aguda (AML), leucemia linfática aguda

(ALL), mieloma múltiplo (MM), leucemia mielogenosa crônica (CML), leucemia de célula pilosa (HCL), leucemia promielocítica aguda (APL), e vários linfomas.

Os compostos quimioterápicos que podem ser utilizados nos métodos cuja eficácia é realçada pelos métodos da invenção incluem carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalana, ciclofosfamida, bussulfano, tiotepa, bleomicina, platina (cisplatina), citarabina, ciclofosfamida, buside, citoxano, daunorrubicina, doxorubicina, agente ara-C, ciclosporina; Rituxan[®]; talidomida; clofarabina; Velcade[®]; Antegren[®]; Ontak[®]; Revlimid[®] (análogo de talidomida); Prochymal[™]; Genasense[®] (sódio de oblimersen); Gleevec[™]; Glivec[®] (imatinibe); tamibaroteno; nelarabina; nitrato de gálio; PT-100; Bexxar[®]; Zevalin[®]; pixantrona; Onco-TCS; e agentes que são inibidores de topoisomerase, e muitos outros.

Uma ampla variedade de métodos quimioterápicos está disponível na técnica. A invenção aqui emprega aqueles métodos padrões ou variações destes, porém, além disso, fornece administração das combinações descritas acima para realçar o efeito de tais métodos. Preferivelmente, as combinações são administradas antes e/ou concomitante submetendo-se o paciente a tais métodos.

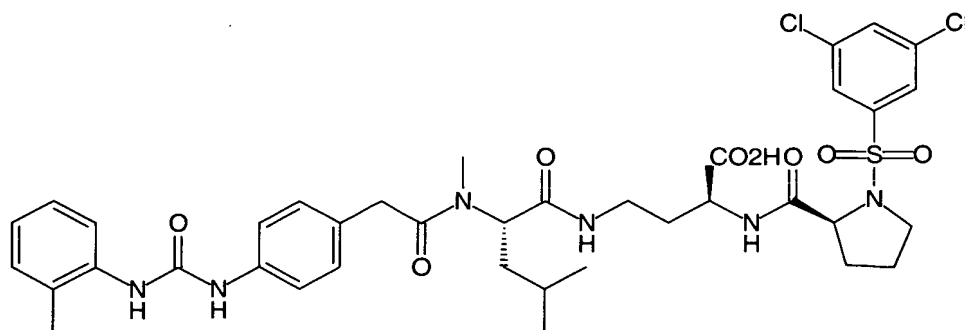
A combinação é administrada diretamente a um paciente. Cada dos elementos essenciais da combinação pode ser fornecido como um único membro da classe ou pode ser fornecido como uma mistura ou outra combinação dos membros da classe. Cada componente da combinação (na verdade, cada membro da sub-combinação representando uma única classe) pode ser administrado independentemente, ao mesmo tempo, pela mesma rotina, ou ao mesmo tempo por rotinas diferentes, ou em tempos diferentes pelas mesmas ou diferentes rotinas como qualquer outro componente na combinação. Desse modo, por exemplo, se dois antagonistas de CXCR4 diferentes são usados, ambos podem ser, porém não necessitam ser, administrados ao mesmo tempo; ambos podem ser, porém não necessitam ser, administrados intravenosamente. Similarmente, se dois ou mais antagonistas de VLA-4 são usados, estes também podem ser submetidos a tipos vari-

áveis de administração recentemente descritos. O mesmo se aplica à administração de um membro da classe de antagonista de CXCR4 e um membro da classe de antagonista de VLA-4. A combinação de antagonista(s) de VLA-4 e antagonista(s) de CXCR4 pode também ser administrada de acordo com tais protocolos variáveis, independentemente ou na mesma composição.

Compostos Úteis no Método da Invenção, Formulações e Dosagem

Os antagonistas de VLA-4 incluem anticorpos, tais como anticorpo monoclonal humanizado contra $\alpha 4$, natalizumabe (Antegren[®]) e moléculas pequenas tais como aquelas descritas em 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; e EP 0842943.

Um antagonista de VLA-4 útil é BIO5192 descrito na publicação PCT WO 01/12186 que tem a estrutura



e é algumas vezes referido no presente pedido como AMD15057.

Os agonistas de CXCR2 são representados por GRO β e formas modificadas destes.

King, A., e outros, *Blood* (2001) 97:1534-1542 demonstraram que uma forma truncada de 4-aminoácido de terminal de N recombinante do

GRO β de quimiocina humana (também chamado como SB-251353 ou gar-nocestim) pode mobilizar as células progenitoras após a administração de SB-251353 em combinação com G-CSF onde neutrófilos e plaquetas foram mobilizados durante os estudos. As quimiocinas tais como as SB-251353,
5 GRO α , GRO β , e GRO γ são também descritas em WO 94/29341; WO 97/15594; WO 97/15595; WO 99/26645; WO 02/02132; Patente U.S. 6.080.398; Patente U.S. 6.399.053; e Patente U.S. 6.447.766, todos incorporados aqui por referência.

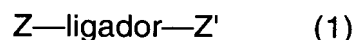
SB-251353 é uma proteína básica, de ligação de heparina com
10 a massa molecular de aproximadamente 7500 Da, e é um agonista receptor de CXCR2 específico (King, A., e outros, *J. Immunol.* (2000) 164:3774-3782, Hepburn, T., e outros, *Journal of Pharmacology e Experimental Therapeutics*, (2001) 298:886-893). Outras quimiocinas, além de GRO β , que agem através do receptor de CXCR2 incluem GRO α , GRO γ , GCP-2 (proteína quimio-atraente de granulócito 2), IL-8, NAP-2 (peptídeo de ativação de neutrófilo 2), ENA-78 (proteína de ativação de neutrófilo derivada de célula epitelial 78), e MGSA.

A classe de "proteína GRO β " ou "quimiocina GRO β " inclui GRO β propriamente dito bem como formas modificadas de GRO β . Estas
20 formas modificadas podem ser truncadas, multimerizadas, conter substituições de aminoácido, deleções ou inserções, ou podem compreender combinações destes.

As "formas modificadas GRO β " incluem formas truncadas destas, tais como aquelas descritas nas Patentes U.S. 6.447.766; 6.399.053;
25 6.080.398; Publicação PCT 99/26645; Publicação PCT WO 97/15595; Publicação PCT WO 02/02132; Publicação PCT WO 97/15594; e Publicação PCT WO 94/29341. Também incluídas nas "formas modificadas de GRO β " estão as formas multiméricas destas. Desse modo as "formas modificadas" incluem aquelas com truncação dentre 2 a cerca de 8 aminoácidos no terminal de
30 amino da proteína madura, truncação dentre cerca de 2 a cerca de 10 aminoácidos no terminal de carbóxi da proteína madura, formas multiméricas das proteínas modificadas e/ou truncadas, por exemplo, dímeros, trímeros,

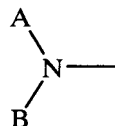
tetrâmeros e outras formas agregadas. As formas truncadas de GRO β podem incluir SB-251353 que consiste em aminoácidos 5-73 e formas destes onde aminoácido 69 é desamidada.

Os antagonistas de CXCR4 incluem AMD3100 e AMD3465. Um grupo de antagonistas de CXCR4 é exemplificado pelos compostos da fórmula:



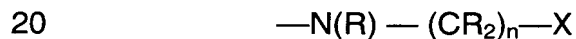
em que Z é uma poliamina cíclica opcionalmente substituída contendo 9-32 membros de anel dos quais 2-8 são átomos de nitrogênio, os referidos átomos de nitrogênio separados um do outro por pelo menos 2 átomos de carbono, e em que o referido heterociclo pode opcionalmente conter heteroátomos adicionais além de nitrogênio e/ou pode ser fundido a um sistema de anel adicional;

ou Z é da fórmula



em que A compreende um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico contendo pelo menos um N e B é H ou uma porção orgânica de 1-20 átomos;

Z' pode ser incorporado em uma forma como definido por Z acima, ou alternativamente pode ser da fórmula



em que cada R é independentemente H ou alquila (1-6C) linear, ramificada ou Cíclica,

n é 1 ou 2, e

X é um anel aromático, incluindo anéis heteroaromáticos, ou é um mercaptano;

ou em que Z' pode ser um heterociclo contendo nitrogênio, ou pode ser NR₂ onde cada R é como definido acima; e

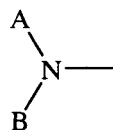
"ligador" representa uma ligação, alquilenos (1-6C) ou pode compreender arila, arila fundida, átomos de oxigênio contidos em uma cadeia de alquilenos, ou pode conter grupos ceto ou átomos de nitrogênio ou enxofre.

Como descrito em WO 03/011277, os compostos da fórmula (1) são utilizados para mobilizar e colher células CD34+ através de aférese com e sem combinações com outros fatores mobilizantes. As células colhidas são utilizadas em tratamentos requerendo transplantes de célula tronco.

5 Em alguns compostos da fórmula (1), Z e Z' são porções de poliamina cíclica tendo de 9-24C que incluem 3-5 átomos de nitrogênio, como descrito em U.S. 5.021.409; 6.001.826 e 5.583.131, incorporados aqui por referência. Particularmente preferidos são 1,5,9,13-tetraazacicloexadecano; 1,5,8,11,14-pentaazacicloexadecano; 1,4,8,11-tetraazacilotetradecano; 10 1,5,9-triazaciclododecano; 1,4,7,10-tetraazaciclododecano; e similares, incluindo tais poliaminas cíclicas que são fundidas aos anéis aromáticos ou heteroaromáticos adicionais e/ou contendo um heteroátomo que não seja nitrogênio incorporado no anel. Estas modalidades em que a poliamina cíclica contém um sistema cíclico adicional fundido ou um ou mais heteroátomo 15 adicionais são descritas na Patente U.S. No. 5.698.546 incorporada aqui acima por referência. Também preferidos são 3,7,11,17-tetraazabicyclo(13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trieno; 4,7,10, 17-tetraazabicyclo (13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trieno; 1,4,7,10-tetraazacilotetradecano; 1,4,7-triazacilotetradecano; e 20 4,7,10-triazabicyclo(13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trieno.

Quando Z' é diferente de poliamina cíclica como definido em Z, suas modalidades preferidas são mencionadas nas Patentes U.S. 5.817.807; 6.756.391; 6.506.770; e 6.667.320, também incorporadas aqui por referência.

25 As formas onde
Z é da fórmula



em que A compreende um sistema de anel fundido monocíclico ou bicíclico contendo pelo menos um N e B é H ou uma porca orgânica de 1-20 átomos são descritas em U.S. 6.734.191; 6.750.348; 6.864.265 e 30 6.835.731, todas das quais estão incorporados aqui por referência.

As formas preferidas da porção de ligador incluem aquelas em que o ligador é uma ligação, ou em que o ligador é um alquileno ou inclui uma porção aromática flanqueada por porções de alquileno, preferivelmente metileno. Os grupos de ligação preferidos incluem as formas entre colchetes de metileno de 1,3-fenileno, 2,6-piridina, 3,5-piridina, 2,5-tiofeno, 4,4'-(2,2'-bipirimidina); 2,9-(1,10-fenantrolina) e similares. Um ligador particularmente preferido é 1,4-fenileno-bis-(metileno).

Os compostos adicionais que são antagonistas de CXCR4 são descritos no Pedido de Patente U.S. No. 10/823.494, depositado em 12 de abril de 2004, e Publicação de Patente U.S. Nos. U.S-2005-0059702-A1 e US-2005-0277670-A1, incorporados aqui por referência.

As modalidades do composto da fórmula (1) incluem 2,2'-biciclam; 6,6'-biciclam; as modalidades apresentadas nas Patentes U.S. Nos. 5.021.409, e 6.001.826, e em particular 1,1'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, apresentadas na Patente U.S. No. 5.583.131, e designadas aqui AMD3100. Também preferidas são N'-(1H-benzimidazol-2-il metil)-N'-(5,6,7,8-tetraidroquinolina-8-il)-butano-1,4-diamina como descrito na Publicação de Patente U.S. No. US-2003-9229341-A1. Uma lista de modalidades específicas da fórmula (1) é apresentada após a seção de Exemplos nesta como Anexo A.

Os métodos para sintetizar os compostos da fórmula (1) úteis no método da invenção são mencionados nos Pedidos e Patentes U.S. acima bem como Patente U.S. 6.489.472 e Publicação de Patente U.S. No. US-2005-0209277-A1, incorporados aqui por referência. O inibidor adicional de CXCR4s é mencionado no Anexo B.

Outros inibidores de CXCR4 que podem ser utilizados para praticar os métodos da invenção incluem, porém não estão limitados a CTCE-0214; CTCE-9908; CP-1221 (peptídeos lineares, peptídeos cíclicos, aminoácidos naturais, aminoácidos não naturais, e compostos peptidomiméticos); T140 e análogos; 4F-benzoil-TN24003; KRH-1120; KRH-1636; KRH-2731; análogo de polifemusina; ALX40-4C; ou aqueles descritos em WO 01/85196;

WO 99/50461; WO 01/94420; WO 03/090512, cada dos quais está incorporado por referência aqui.

Como declarado acima, os compostos da fórmula (1) são empregados em combinação com outros antagonistas de VLA-4 tais como aqueles descritos em 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; e natalizumab (or Antegren®).

Os compostos úteis na invenção podem ser preparados na forma de pró-fármacos, isto é, formas protegidas que liberam os compostos da invenção após administração ao paciente. Tipicamente, os grupos de proteção são hidrolisados nos fluidos corpóreos tais como na corrente sanguínea desse modo liberando o composto ativo, ou são oxidados ou reduzidos *in vivo* para liberar o composto ativo. Uma descrição de pró-fármacos é encontrada em Smith e Williams Introduction to the Principles of Drug Design, Smith, H.J.; Wright, 2^a ed., Londres (1988).

Os compostos úteis na invenção que são aminas, podem ser administrados ou preparados nas formas de seus sais de adição de ácido ou complexos de metais destes. Os sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos que são biocompatíveis, incluindo HCl, HBr, sulfúrico, fosfórico e similares, bem como ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, butírico e similares, bem como ácidos contendo mais do que um grupo carboxila, tais como oxálico, glutárico, adípico e similares. Tipicamente, em pH fisiológico, os compostos da invenção estarão na forma de sais de adição de ácido.

Os compostos úteis na invenção que são ácido carboxílico ou de outro modo ácidos podem ser administrados ou preparados nas formas de sais formados de bases inorgânicas ou orgânicas que são fisiologicamente compatíveis. Desse modo, estes compostos podem ser preparados nas formas de seus sais de sódio, potássio, cálcio, ou magnésio como apropriado

ou podem ser sais com bases orgânicas tais como cafeína ou etilamina. Estes compostos também podem estar na forma de complexos de metais.

Quando preparados como formas purificadas, os compostos podem também ser cristalizados como os hidratos ou outros solvatos. Estas formas dos compostos utilizados na invenção que contêm centros quirais podem ser opticamente puras ou podem conter uma mistura de estereoisômeros, incluindo misturas racêmicas ou misturas de pureza óptica variante.

As combinações da invenção podem também incluir ingredientes ativos adicionais que são terapeuticamente ou nutricionalmente úteis tais como antibióticos, vitaminas, extratos de ervas, anti-inflamatórios, glicose, antipiréticos, analgésicos, ciclofosfamida, G-CSF recombinante (Neupogen[®], Granocyte[®]/Neutrogin[®], e Stemgen[®]), e conjugado covalente de G-CSF recombinante (Neulasta[®]), fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF) (tal como Leukine[®], e Leucomax[®]), ETRX-101, TLK 199/TILENTRA[™], Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-3 (IL-3), Interleucina-8 (IL-8), PIXY-321 (GM-CSF/Proteína de fusão de IL-3), proteína inflamatória de macrófago, fator de célula tronco, trombopoietina, e similares.

As formulações para administração ao paciente animal usam técnicas de formulação geralmente entendidas bem conhecidas na técnica. As formulações que são adequadas para modos particulares de administração e para compostos do tipo representado por aqueles da fórmula (1) podem ser encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, última edição, Mack Publishing Company, Easton, PA; similarmente, métodos para administrar polipeptídeos tais como aqueles representados por antagonistas de VLA-4 destes são encontrados nesta fonte.

Preferivelmente, os compostos são administrados por injeção, tal como por injeção intravenosa, porém também por injeção subcutânea ou intraperitoneal, e similares. As rotinas parenterais adicionais de administração incluem injeção intramuscular e intraarticular. Para administração intravenosa ou parenteral, os compostos são formulados na forma líquida adequada com excipientes quando requerido. As composições podem conter lipossomas ou outros portadores adequados. Para injeção intravenosamen-

te, a solução é feita isotônica utilizando preparações padrões tais como solução de Hank.

5 Além de injeções, outras rotinas de administração podem também ser usadas. Os compostos podem ser formulados em comprimidos, cápsulas, xaropes, pós, ou outras formas adequadas para administração oralmente. Ao utilizar excipientes adequados, estes compostos podem também ser administrados através da mucosa utilizando supositórios ou *sprays* intranasais. A administração transdérmica pode também ser efetuada utilizando-se penetrantes adequados e controlando-se a taxa de liberação.

10 A formulação e rotina de administração escolhidos serão adaptados ao paciente individual, à natureza da condição a ser tratadas no paciente, e geralmente, ao julgamento do médico atendente.

15 As faixas de dosagem adequadas para o inibidor de agonista de CXCR4, CXCR2 e inibidor de VLA-4 variam de acordo com estas considerações, porém em geral, os compostos quando administrados sozinhos são administrados na faixa de cerca de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -5 mg/kg de peso corpóreo; preferivelmente a faixa é cerca de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo; mais preferivelmente cerca de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 240 μg per 1 kg, especialmente para
20 AMD3100. Para um paciente humano de 70-kg típico, desse modo, a faixa de dosagem é de cerca de 0,7 μg -350 mg. A combinação de pelo menos uma composição de inibidor de CXCR4 e pelo menos uma composição de antagonista de VLA-4 (ou pelo menos um agonista de CXCR2) pode ser administrada junta em uma única formulação, simultaneamente em formulações separadas pela mesma rotina ou rotinas diferentes, ou em tempos alternados, mais uma vez pela mesma rotina ou rotinas diferentes. A otimização dos protocolos para administração a um paciente particular inclui-se bem na experiência ordinária. A combinação pode ser administrada como uma dose de bolo única, uma dose prolongada, como em administração i.v.
25 ou transdérmica, ou em dosagens múltiplas. Um protocolo inclui uma vez por
30 dia durante 2-4 dias.

Os pacientes que responderão favoravelmente ao método da in-

venção incluem paciente médicos e veterinários geralmente, incluindo pacientes humanos. Entre outros pacientes para os quais os métodos da invenção são úteis estão gatos, cachorros, animais grandes, aves tais como frangos, e similares. Em geral, qualquer paciente o qual se beneficie de uma elevação de células progenitoras e/ou células tronco, ou cujas células progenitoras e/ou células tronco são desejáveis para o transplante de célula tronco, são apropriados para o método da invenção. Outros pacientes adequados incluem pacientes com mieloma múltiplo ou malignidades hematopoiéticas.

10 Aplicações de Tratamento de Combinação

O tratamento de combinação da invenção é útil em vários contextos. Em uma modalidade, a combinação é capaz de mobilizar células tronco e/ou progenitoras da medula óssea na circulação onde as células mobilizadas podem ou ser colhidas ou podem permanecer no paciente para realizar reparo de tecido, em particular reparo de tecido miocárdico. A administração da combinação pode também resultar na mobilização leucêmica ou de outros glóbulos brancos na circulação para torná-los mais acessíveis à radiação ou quimioterapia. Os métodos para efetuar esta mobilização e tratamento são descritos em detalhes em U.S. No. de Série No. 60/709.978 depositado em 19 de agosto de 2005 e U.S. No. de Série 60/734.736 depositado em 8 de novembro de 2005. Os conteúdos destes pedidos estão incorporados aqui por referência.

Se as células são colhidas, elas podem ser devolvidas ao paciente doador (transplante autólogo) ou podem ser doadas para outro paciente que seja suficientemente compatível para prevenir rejeição (transplante alogênico). Uma aplicação comum de transplante autólogo está em combinação com radiação ou quimioterapia em pacientes portando tumores uma vez que os métodos radioterapêuticos ou quimioterápicos depauperam as células normais escassas. Neste pedido, as células dos pacientes podem ser colhidas antes ou durante os tratamentos terapêuticos, fracionadas se necessário, cultivadas e opcionalmente expandidas, e em seguida retornadas ao paciente para restaurar o sistema imune danificado depauperado pela

terapia. Os recipientes alogenícos podem receber as células pelos mesmos propósitos, ou podem ter uma condição que pode ser beneficiada realçando-se seus sistemas hematopoiéticos.

5 Em um protocolo típico, as células mobilizadas são coletadas do doador por, por exemplo, aferese e em seguida armazenadas /cultivadas/expandidas/fracionadas como desejado. Uma vantagem particular da presente invenção é que o tempo requerido para colheita das células progenitoras e/ou tronco é demonstravelmente encurtado quando comparado com métodos alternativos de mobilização.

10 Em vez de coletar as células do doador, a mobilização realizada por administração da combinação pode ser utilizada internamente para reparo de tecido. Desse modo, as células progenitoras circulantes são permitidas se orientar de modo automático para um tecido em necessidade de reparo, tal como um tecido miocárdico para restaurar a função.

15 Além de imobilizar as células progenitoras e/ou tronco para colheita ou para reparo de tecido interno, as combinações descritas aqui podem ser utilizadas para tratar mieloma múltiplo (MM). Ao mesmo tempo em que não desejando estar ligada por qualquer teoria, parece que a combinação realiza mobilização de células de tumor da medula óssea ou, alternati-
20 vamente, previne o enxerto das células de tumor no osso. Os protocolos para administração de tratamento de MM são similares àqueles com respeito à mobilização de célula progenitora/ tronco.

Agora tendo geralmente descrito a invenção, a mesma será mais facilmente entendida por referência aos seguintes exemplos, que são
25 fornecidos por modo de ilustração, e não limitam a invenção.

Exemplo 1

Os compostos são administrados i.v. em doses de 1 mg/kg (15057) e 2 mg/kg (3100) ou como agentes únicos ou como combinação. AMD15057, um inibidor de VLA-4, é formulado em uma concentração de
30 0,2 mg/ml, e AMD3100 é formulado em uma concentração de 0,4 mg/ml. O veículo é 36:45:10 PG/água/etanol em pH 6,6. As amostras de sangue são tomadas em intervalos de tempo apropriados e as medições feitas incluindo

contagens de glóbulos brancos e níveis de células progenitoras por ensaios de formação de colônia.

Exemplo

2

Mobilização Células Leucêmicas

5 Um modelo de camundongo de leucemia promielocítica aguda humana (APL) foi empregado em que transgene de PML-RARa foi nocauteado em um único alelo do local de catepsina G de murino. Para mais eficientemente rastrear as células leucêmicas, os tumores APL amontoados foram transduzidos com um gene repórter de função dual que codifica uma proteí-

10 na de fusão compreendida de luciferase de bezouro vermelho crepitante (C-BR) que é um gene repórter óptico de imageamento de bioluminescência (BLI), e EGFP para classificação de célula *ex vivo* (CBR/EGFP). Os números grandes de células CBR/EGFP+ APL foram gerados isolando-se células EGFP+ utilizando um classificador de célula MoFlo™, e as passando para

15 recipientes singênicos secundários. Os recipientes secundários desenvolveram uma leucemia aguda fatal rapidamente após injeção intravenosa ou intraperitoneal destas células, isto é, células que exibiram um fenótipo APL (co-expressão de CD34/GR1) e exibiram atividade de luciferase. Sob injeção i.v. em recipientes singênicos, as células CBR/EGFP+ APL rapidamente mi-

20 graram para o microambiente da medula óssea (BM), como evidenciado pelo sinal de BLI significativamente aumentado no fêmur, espinha dorsal, costelas, e crânio de recipientes em 4 dias após a injeção. Durante os próximos 2-3 dias as células CBR/EGFP+ migraram para o baço seguido rapidamente por disseminação difundida e morte devido à leucostase por 14-16 dias. Pa-

25 ra nosso conhecimento, isto representa somente o modelo de leucemia em camundongo em que as células se orientam de modo automático preferencialmente para o microambiente de BM de uma maneira que é similar ao o que é visto em AML humano.

30 O efeito da combinação de AMD3100 e AMD15057 na "mobilização" de células APL no sangue periférico e em sua sensibilidade a agentes quimioterápicos que são conhecidos por afetar a proliferação destas células é estudado. AMD3100 (5 mg/kg) e AMD15057 são injetados no mo-

mento de infusão de APL e 11 dias após a injeção de APL. O impacto no enxerto (a curto prazo ou longo prazo) de células tronco ou células leucêmicas BM normais, é então determinado. A mobilização das células leucêmicas é observado. A combinação é também administrada concomitante com citarabina (AraC) (200 mg/kg) e a sobrevivência total de camundongos é prolongada, comparada com camundongos tratados somente com AraC.

Similarmente, seguinte o procedimento no parágrafo anterior, o efeito da combinação de AMD3100 e SB-251353 é testado na mobilização de células APL no sangue periférico e sua sensibilidade aos agentes quimioterápicos.

Apêndice A

Inibidores de CXCR4 adequados exemplares incluem

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(amino-metil)piridina;

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-N-metil-2-(aminometil)piridina;

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-4-(amino-metil)piridina;

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-3-(amino-metil)piridina;

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-(2-amino-metil-5-metil)pirazina; e

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(amino-etil)piridina; descrito em U.S. 6,667,320 referido acima.

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-aminometil)piridina;

7,7'-[1,4-fenilenobis(metileno)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo-[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;

7,7'-[1,4-fenilenobis(metileno)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;

1,1'-[1,3-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecanil-

- cano;
- 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano;
- cano;
- 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;
- 5 cano;
- 1,1'-[1,3-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;
- cano;
- 11,11'-(1,2-propanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- N-[4-(1,4,7-triazaciclotetra-decano)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-
- 10 (aminometil)piridina;
- N-[7-(4,7,10-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
- N-[7-(4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
- 15 N-[4-[4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno]-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
- 3,3'-(bis-1,5,9,13-tetraazacicloexadecano);
- 3,3'-(bis-1,5,8,11,14-pentaazacicloexadecano), metileno (ou polimetileno) di-1-N-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 20 3,3'-bis-1,5,9,13,-tetraazacicloexadecano;
- 3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazacicloexadecano;
- 5,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 2,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 2,6'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 25 11,11'-(1,2-etanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-propanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-butanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-pentanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-hexanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 30 3,3'-bis-1,5,9,13-tetraazacicloexadecano;
- 3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazacicloexadecano;
- 5,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;

- 2,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 2,6'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-etanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-propanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 5 11,11'-(1,2-butanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-pentanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-(1,2-hexanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 1,1'-[1,3-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano;
- 10 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano;
- 1,1'-[3,3'-bifenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 11,11'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,11-tetraazaciclotetradecano;
- 15 1,11'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 1,1'-[2,6-piridina-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 20 1,1-[3,5-piridina-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 1,1'-[2,5-tiofeno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 1,1'-[4,4'-(2,2'-bipiridina)-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 25 1,1'-[2,9-(1,10-fenantrolina)-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
- 1,1'-[1,3-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;
- 30 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;
- 1,1'-[5-nitro-1,3-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclote

- tradecano;
 1,1'-[2,4,5,6-tetracloro-1,3-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 5 1,1'-[1,4-naftileno-bis-(metileno)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[1,3-fenilenobis-(metileno)]bis-1,5,9-triazaciclododecano;
 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-1,5,9-triazaciclododecano;
 10 1,1'-[2,5-dimetil-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,5-dicloro-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2-bromo-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 15 1,1'-[6-fenil-2,4-piridinabis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,7,11,17-tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;
 20 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis[15-cloro-3,7,11,17-tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno];
 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis[15-metoxi-3,7,11,17-tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno];
 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,7,11,17-tetraazabicciclo[13.3.1]-heptadeca-13,16-trieno-15-ona;
 25 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-4,7,10,17-tetraazabicciclo[13.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-trieno;
 8,8'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-4,8,12,19-tetraazabicciclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trieno;
 30 6,6'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,9,15-tetraazabicciclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno;
 6,6'-[1,3-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,9,15-tetraazabicciclo[11.3.1]

-]pentadeca-1(15),11,13-trieno;
 17,17'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,14,17,23,24-
 hexaazatriciclo[17.3.1.18,12]tetracosa-1(23),8,10,12(24),19,21-hexaeno;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 5 1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(amino-metil)tiofeno;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(amino-etil)mercaptano;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-2-amino-benzilamina;
 10 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-4-amino-benzilamina;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-4-(amino-etil)imidazol;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 15 1,4-fenilenobis(metileno)]-benzilamina;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-purina;
 N-[1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecanil-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-4-fenilpiperazina;
 20 N-[4-(1,4,7-Triazaciclotetra-decanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-
 (aminometil)piridina;
 N-[7-(4,7,10,17-Tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-tri
 enil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[7-(4,7,10-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1
 25 ,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-[4,7,10-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil]-1,
 4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[1-(1,4,7-Triazaciclotetra-decanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-
 (aminometil)piridina;
 30 N-[4-[4,7,10,17-Tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-tri
 enil]-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[3-(3,6,17-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1

- ,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[3-(3,6,17-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1
 ,3-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(4,7,17-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1
 5 ,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[7-(4,7,17-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1
 ,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[6-(3,6,9-Triazabicciclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trienil)-
 1,3-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 10 N-[7-(4,10,17-Triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(1,7-Diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-
 (aminometil)piridina;
 N-[7-(4,10-Diazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-
 15 fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(11-Fluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(meti
 leno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(11,11-difluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(
 metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 20 N-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecan-2-
 ona-il))-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[12-(5-oxa-1,9-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno
)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(11-oxa-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno
 25)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(11-tia-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]
 -2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(11-sulfoxo-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metil
 eno)]-2-(aminometil)piridina;
 30 N-[4-(11-sulfono-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metil
 eno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecan-3-

- ona-il))-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(6,7,8,9-tetraidro-5*H*-cicloeppta[*b*]piridin-9-il)
 -1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-5-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-5-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[(2-amino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-

- 8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-quinolinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-(2-naftoil)aminoetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-[(S)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[(S)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-[3-((2-naftalenilmetil)amino)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(S)-pirolidinilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(R)-pirolidinilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 15 N-(2-piridinilmetil)-N'-[3-pirazolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-pirrolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 20 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-tiofenoilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-tiazolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-furanilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 25 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-((fenilmetil)amino)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-aminoetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 30 N-(2-piridinilmetil)-N'-3-pirrolidinil-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina
 N-(2-piridinilmetil)-N'-4-piperidinil-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)

-)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(fenil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(7-metoksi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-
 5 benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(6-metoksi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-(7-metoksi-3,4-diidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(6-metoksi-3,4-diidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(7-metoksi-1,2,3,4-
 15 tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-idroxi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(8-idroxi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 20 N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-7-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 25 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-7-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-naftalenilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 30 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(isobutilamino)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tet

- raidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-furanilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-guanidinoetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[bis-[(2-metoxi)fenilmetil]amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(fenilureido)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[[N^{''}-(*n*-butil)carboxamido]metil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 15 N-(2-piridinilmetil)-N'-(carboxamidometil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-[[N^{''}-fenil)carboxamidometil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 20 N-(2-piridinilmetil)-N'-(carboximatil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(fenilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 25 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina (sal de hidrobrometo);
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 30 N-(2-piridinilmetil)-N'-[(1*H*)-5-azabenzimidazol-2-ilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

- N-(2-piridinilmetil)-N-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-benzoxazolil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(*trans*-2-aminocicloexil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-feniletil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-(3-fenilpropil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(*trans*-2-aminociclopentil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-glicinamida;
- N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-alaninamida;
- N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-aspartamida;
- 20 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-pirazinamida;
- N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-prolinamida;
- 25 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-lisinamida;
- N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-benzamida;
- N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-picolinamida;
- 30 N'-Benzil-N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-uréia;

- N'-fenil-N-[[4-[[2-piridinilmetil]amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-uréia;
- N-(6,7,8,9-tetraidro-5*H*-cicloepa[*bacteri*piridin-9-il)-4-[[2-piridinilmetil]amino]metil]benzamida;
- 5 N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-4-[[2-piridinilmetil]amino]metil]benzamida;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(6,7,8,9-tetraidro-5*H*-cicloepa[*bacteri*piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*bacteri*piridin-7-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-[(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)metil]-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'[(6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*bacteri*piridin-7-il)metil]-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N-(2-metoxietil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-(2-piridinilmetil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)benzenodimetanamina;
- 25 N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-(N"-fenil-N"-metilureido)-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[N"-p-toluenossulfonilfenilalanil)-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina;
- 30 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-olil]-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina;

- N-[(2-hidroxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(4-acetamidofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(4-fenoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-[(1-metil-2-carboxamido)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[(4-benziloxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-[(tiofeno-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[[1-metil-3-(pirazol-3-il)]propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 20 N-[1-(fenil)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[(3,4-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-[1-benzil-3-carboximatil-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[(3,4-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(3-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N-[[1-metil-2-(2-tolil)carboxamido]etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

- N-[(1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinone-4-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(4-propoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-(1-fenil-3,5-dimetilpirazolin-4-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1*H*-imidazol-4-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 10 N-[(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(3-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(3-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(2-difluorometoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-(2-difluorometoxifenilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-(N"-fenil-N"-metilureido)-4-piperidini]l]-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[N"-p-toluenossulfonilfenilalanil)-4-piperidinil]-1,4-benzenodimetanamina;

- N-[1-(3-piridinacarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-(ciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-[1-(1-fenilciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxamido]-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-[1-(2-tiometilpiridina-3-carboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(2-hidroxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-(3-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[2-(N"-morfolinometil)-1-ciclopentil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-[(1-metil-3-piperidinil)propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(1-metilbenzimidazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N-[[1-(1-fenil-3-(N"-morfolino))]propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;

- N-[1-(iso-propil)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-
1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-(etoxicarbonil)-4-piperidinil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-[(1-metil-3-pirazolil)propil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-metil-2-(N'',N''-diethylcarboxamido)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-[(1-metil-2-fenilsulfonil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(2-cloro-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-metil-2-[N''-(4-clorofenil)carboxamido]etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(1-acetoxiindol-3-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(3-benziloxi-4-metoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(3-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-[(8-hidroxi)-2-quinolilmetil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-[(4-acetamidofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1H-imidazol-2-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(3-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N-(2-tiazolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(4-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

N-[(5-benziloksi)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;

5 N-(1-metilpirazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

N-[(4-metil)-1H-imidazol-5-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;

10 N-[[4-dimetilamino)-1-naftalenil]metil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-[1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinone-4-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-[1-[(1-acetil-2-(R)-prolinil]-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

15 N-[1-[2-acetamidobenzoil-4-piperidinil]-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

N-[(2-ciano-2-fenil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

20 N-[(N"-acetiltriptofanil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

N-[(N"-benzoilvalinil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

25 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(4-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(1-metilbenzimidazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

30 N-[1-butil-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

N-[1-benzoil-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-

- 1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-
 1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(1-metil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-
 5 (2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1H-imidazol-4-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-
 1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1-(benzil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-
 1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-[1-metilbenzimidazol-2-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridini
 lmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(2-fenil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-
 (2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidr
 15 o-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(3-metil-1H-pirazol-5-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetr
 aidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(2-metoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-
 quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
 20 N-[(2-etoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-
 cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-(benziloxietil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolin
 il)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(2-etoxi-1-naftalenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetra
 25 dro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidr
 o-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
 1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]guanidina;
 N-(2-piridinilmetil)-N-(8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-
 30 1,4-benzenodimetanamina;
 1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina;
 1-[[3-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina;

- trans* e *cis*-1-[[4-[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,5-piperidinadiazina;
- N,N'-[1,4-Fenilenobis(metileno)]bis-4-(2-pirimidil)piperazina;
- 1-[[4-[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-1-(2-piridinil)metilamina;
- 2-(2-piridinil)-5-[(2-piridinilmetil)amino]metil]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 1-[[4-[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diaminopirrolidina;
- 1-[[4-[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diacetilaminopirrolidina;
- 8-[[4-[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triaza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonano; e
- 8-[[4-[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triazabicyclo[4.3.0]nonano.

Apêndice B

Antagonistas Exemplares de CXCR4 incluem compostos de fórmula (1A):



- em que V é um grupo heterociclo substituído de 9-24 membros contendo 2-4 átomos de nitrogênio de amina opcionalmente substituídos espaçados um do outro por 2 ou mais átomos de carbono opcionalmente substituídos, e que heterociclo pode opcionalmente compreender um anel heteroaromático ou aromático fundido, e onde
- (a) referido heterociclo contém pelo menos um O ou S, referido O ou S espaçado de qualquer heteroátomo adjacente por pelo menos 2 átomos de carbono, e em que referido S é opcionalmente oxidado ou
- (b) pelo menos um átomo de carbono no referido anel é substituído por um substituinte de remoção de elétron, ou
- (c) ambos (a) e (b);
- e em que cada R é independentemente H ou uma alquila de cadeia linear, ramificada ou cíclica contendo 1-6C;

x é 0-4;

Ar¹ é uma porção heteroaromática ou aromática substituída ou não substituída; e

5 Ar² é um grupo heterocíclico ou aromático substituído ou não substituído.

Na fórmula acima (1A), V pode conter 2-4 N, preferivelmente 3-4 N se não existir nenhum heteroátomo adicional. Os tamanhos de anéis preferíveis para V são 9-18 membros, mais preferivelmente 12-16 membros. V pode também incluir um anel heteroaromático ou aromático fundido, preferivelmente 1,2 ou 1,3 ou 1,4 fenileno ou 2,6 ou 2,5 ou 2,4 ou 2,3 piridinileno. O
10 anel fundido pode também ser, por exemplo, 2,5 ou 2,6 pirimidinileno ou 2,4 ou 2,3 pirrolileno.

Na fórmula acima 1A, os substituintes de remoção de elétron que apresentam pelo menos um C no Anel V podem ser halogênio, nitro, ciano, ácido carboxílico, um éster carboxílico formado de um álcool de 1-6C, uma amida formada de uma amina de 0-12C, um ácido sulfônico ou sulfínico, éster ou amida, CF₃, e similares. Um substituinte de remoção de elétron preferido é =O, bem como halo. Exemplos de halogênio incluem flúor, cloro, bromo, iodo, com flúor e cloro preferidos.
15

20 Na fórmula acima (1A), Ar² pode ser um referido grupo heterocíclico opcionalmente substituído ou grupo aromático. Exemplos de grupos aromáticos incluem porém não são limitados a benzeno, naftaleno, diidronaftaleno e tetraidronaftaleno. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem anéis heterocíclicos de 5 a 6 membros saturados, parcialmente saturados, ou aromáticos contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os heterociclos podem ser piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, benzimidazol, azabenzimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, indolina, indazol, pirrolidina, pirrolidona, pirrolina, piperidina, piperazina, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, morfolina, tiamorfolina, pirazolidina, imidazolidina, imidazolina, tetraidropirano, diidropirano, benzopirano, dioxano, ditiano, tetraidrofurano,
25
30

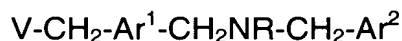
tetrahidrotiofeno, diidrofurano, diidrotiofeno, e similares. Óxidos do nitrogênio e enxofre contendo heterociclos são também inclusos.

Os substituintes opcionais em Ar^2 incluem alquil (1-6C), alquenil (1-6C), alquinila (1-6C), halo, nitro, ciano, ácido carboxílico, éster carboxílico
 5 formados de um álcool com 1-6C, uma amida formada de uma amina de 0-12C, um ácido sulfônico ou sulfínico, éster ou amida, OR, SR, NR_2 , OCR, OOCR, NRCOR, todos em que R é hidrogênio ou alquila de cadeia linear ou ramificada (1-6C), um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substitu-
 10 tido, CF_3 , e similares. Substituintes preferidos incluem alquila, OR, NR_2 , e halo. Modalidades preferidas de Ar^2 incluem fenila, piridinila, pirimidinila e imidazolila.

Na fórmula acima (1A), Ar^1 pode ser um sistema aromático de 5-6 membros que é benzeno bivalente, piridina, tiofeno, pirimidina, e similares. Ar^1 pode opcionalmente ser substituído por alquila, alquenila, halo, nitro, ciano, CF_3 , COOR, $CONR_2$, OCR, OOCR, NRCOR, OR, NR_2 , SR (onde R é H
 15 ou alquil 1-6C), ácidos sulfônico ou sulfínico, ésteres ou amidas e similares. Modalidades preferidas de Ar^1 são fenileno, especialmente 1,3 e 1,4 fenileno e piridinileno, preferivelmente 2,6 piridinileno, e 3,5 piridinileno.

Além disso, nos compostos de fórmula (1A), cada grupo R pode
 20 ser hidrogênio ou alquila de 1-2C, preferivelmente hidrogênio. O grupo R que pode ser acoplado a um nitrogênio é hidrogênio ou alquila 1-6C, preferivelmente alquila de cadeia linear 1-3C, mais preferivelmente H ou metila. Em um exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5 do grupo Rs são metila ou etila e os grupos R restante são hidrogênio.

25 Em uma modalidade, o antagonista de CXCR4 tem fórmula



em que V é um grupo heterociclo como definido na fórmula (1A),
 e onde:

(a) referido heterociclo é substituído com halo ou =O; ou

30 (b) referido heterociclo contém O ou S; ou

(c) ambos (a) e (b),

e em que Ar^1 é 1,3 ou 1,4-fenileno não substituído, R é H, metila

ou etila e Ar² é piridinila ou fenila não substituída. Modalidades preferidas de x são 0-2 e 1-2.

O heterociclo V pode conter 3 N e pelo menos um átomo de carbono no heterociclo que é substituído por pelo menos um substituinte de fluoro. A porção R pode independentemente ser hidrogênio ou metila. O número de (CR₂)_x grupos pode ser 0-4, 0-2, ou 1-2. A porção Ar¹ pode ser 1, 3 ou 1,4 -fenileno. A porção Ar² pode ser fenila ou piridila. O heterociclo V pode ser um heterociclo de 12-16 membros, ou pode conter O ou S como um membro de anel. O heterociclo V pode também conter um enxofre oxidado como um membro de anel. Em um exemplo, pelo menos um carbono no heterociclo V é substituído por =O.

Compostos de fórmula (1A), e métodos de sintetizar tais compostos são descritos em WO 01/44229, incorporados aqui por referência. Exemplos de compostos de fórmula (1A), seus sais farmacologicamente aceitáveis ou complexos de metais destes, incluem porém não são limitados a:

N-[4-(11-fluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina ;

N-[4-(11,11-difluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

N-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecan-2-onil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

N-[12-(5-oxa-1,9-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

N-[4-(11-oxa-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

N-[4-(11-tia-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

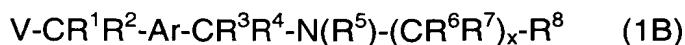
N-[4-(11-sulfoxo-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

N-[4-(11-sulfono-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; ou

N-[4-(3-carboxo-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-

fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina.

Em outro aspecto, o composto CXCR4 para uso nos métodos da presente invenção é exemplificado por compostos tendo a fórmula (1B):



5 em que V é um sistema de 1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanila, 4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienila, 1,4,7-triazaciclotetra-decanila, 4,7,10-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienila, 1,7-diazaciclotetradecanila, ou 4,10-diazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienila opcionalmente substitu-
10 tituído;

R¹ a R⁷ podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de hidrogênio ou C1-6 alquila linear, ramificada ou cíclica;

R⁸ é piridila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, tiofeno-ila, tiofenila, aminobenzila, piperidinila, purina, piperazinila, fenilpiperazinila, ou mercaptano;
15

Ar é um anel fenileno opcionalmente substituído em posições simples ou múltiplas com alquila, arila, amino, alcóxi, hidróxi, halogênio, carboxila e/ou carboxamido; e

x é 1 ou 2.

20 Na fórmula acima (1B), a porção V pode ser opcionalmente substituída por hidroxila, alcóxi, tiol, tioalquila, halogênio, nitro, carbóxi, amido, ácido sulfônico, e/ou fosfato.

Compostos de fórmula (1B), seus sais farmacologicamente aceitáveis ou complexos de metais destes, e métodos de sintetizar tais compostos são descritos em WO 00/02870, que é incorporado aqui por referência. Exemplos de Compostos tendo a fórmula (1B) incluem porém não são limitados a:
25

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;

30 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-N-metil-2-(aminometil)piridina;

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-

- 4-(aminometil)piridina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 3-(aminometil)piridina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 5 (2-aminometil-5-metil)pirazina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 2-(aminoetil) piridina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 2-(aminometil)tiofeno;
 10 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 2-(aminometil)mercaptano;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 2-amino benzilamina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 15 4-amino benzilamina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 4-(aminoetil)imidazol;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-
 benzilamina;
 20 N-[4-(1,4,7-triazaciclotetra-decanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-
 (aminometil)piridina;
 N-[7-(4,7,10,17-tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-
 trienil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[7-(4,7,10-triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-
 25 1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[1-(1,4,7-triazaciclotetra-decanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-
 (aminometil)piridina;
 N-[4-[4,7,10,17-tetraazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-
 trienil]-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 30 N-[4-[4,7,10-triazabicciclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil]-
 1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina;
 N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-

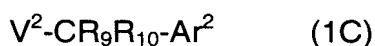
purina;

1-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenobis(metileno)]-4-fenilpiperazina;

5 N-[4-(1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina; e

N-[7-(4,10-diazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenobis(metileno)]-2-(aminometil)piridina.

Outros inibidores de CXCR4 são de fórmula (1C):



10 em que V^2 é um sistema 1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decanila ou 4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienila opcionalmente substituído ;

15 R_9 e R_{10} podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de hidrogênio ou C1-6 alquila linear, ramificada ou cíclica;

Ar_2 é um anel heterocíclico ou aromático cada opcionalmente substituído em posições simples ou múltiplas com grupos de doação ou retirada de elétron e/ou aromáticos e grupos heterocíclicos e seus derivados de alquila destes, e os sais de adição de ácido e complexos de metais.

20 Na fórmula acima (1C), Ar_2 pode ser opcionalmente substituído com alquila, arila, amino, alcóxi, hidróxi, halogênio, carboxila e/ou carboxamido. Em exemplos particulares, Ar_2 é opcionalmente substituído com alcóxi, alquila, ou halogênio.

25 Compostos tendo a fórmula (1C), e métodos de sintetizar o mesmo, são descritos em WO 00/02870, incorporados aqui por referência. Exemplos de Compostos tendo a fórmula (1C) incluem porém não são limitados a:

1-[2,6-dimetoxipirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;

30 1-[2-cloropirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;

1-[2,6-dimetilpirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;

1-[2-metilpirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 1-[2,6-dicloropirid-4-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;

5 1-[2-cloropirid-5-il(metileno)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; e
 7-[4-metilfenila (metileno)]-4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno.

Outros antagonistas de CXCR4 são de fórmula (1D):



em que V e W são independentemente porções de poliamina cíclica tendo de 9 a 32 membros de anel e de 3 a 8 nitrogênios de amina no anel espaçado por 2 ou mais átomos de carbono um do outro, e tendo um ou mais anéis aromáticos ou heteroaromáticos fundidos a ele.

A é uma porção aromática ou heteroaromática quando V e W têm uma ou mais porções aromáticas ou heteroaromáticas fundidas a eles, com ou sem um heteroátomo adicional exceto nitrogênio incorporado no anel, ou A é uma porção aromática ou heteroaromática quando V e W contém um heteroátomo exceto nitrogênio incorporado no anel sem ter uma ou mais porções aromáticas ou heteroaromáticas fundidas a eles,

20 e R e R' são cada uma cadeia de alquileno substituída ou não substituída ou cadeia contendo heteroátomo que espaça as poliaminas cíclicas e a porção A.

Na fórmula acima (1D), R e R' podem cada ser metileno. Em um exemplo, A é 1,3- ou 1,4-fenileno. Em outro exemplo, cada V e W é um sistema de anel bicíclico ou tricíclico substituído ou não substituído contendo somente átomos de carbono e nitrogênio nos anéis. Um dos sistemas de anel cíclicos pode ser um sistema de anel de poliamina de 10 a 20 membros tendo de 3 a 6 átomos de nitrogênio de amina, e o sistema de anel ou sistemas é um sistema de anel de piridinila ou benzila fundido.

30 Compostos tendo a fórmula (1D), e métodos de sintetizar tal como compostos, são descritos em U.S. patente 5,698,546, incorporados aqui por referência. Estes compostos incluem porém não são limitados a:



clo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;

7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis[15-cloro-3,7,11,17-tetraazabicyclo [13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno];

5 7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis[15-metoxi-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno];

7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]-heptadeca-13,16-trieno-15-ona;

7,7'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-trieno;

10 8,8'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-4,8,12,19-tetraazabicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trieno;

6,6'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,9,15-tetraazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno;

15 6,6'-[1,3-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,9,15-tetraazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno; e

17,17'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]bis-3,6,14,17,23,24-hexaazatriciclo[17.3.1.1^{8,12}]tetracosa-1(23),8,10,12(24),19,21-hexaeno.

Outros antagonistas de CXCR4 são de fórmula (1E):



20 onde Z e Y são porções de poliamina cíclicas idênticas tendo de 10 a 15 membros de anel e de 3 a 6 nitrogênios de amina no anel espaçados por 2 ou mais átomos de carbono um do outro, referidos nitrogênios de amina sendo o único anel heteroátomo.

A é uma porção aromática ou heteroaromática exceto quinolina,

25 R e R' são cada metileno ligado a átomos de nitrogênio em Z e Y, os átomos de nitrogênio de amina sendo de outro modo não substituído.

Na fórmula acima (1E), cada porção Z e Y podem ter 14 membros de anel e 4 nitrogênios de amina no anel. Compostos tendo a fórmula (1E), e métodos de sintetizar tal como compostos, são descritos em U.S. 30 patente 5,583,131, incorporados aqui por referência. Estes compostos incluem porém não são limitados a:



- azaciclotetradecano;
 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-
 azaciclotetradecano (AMD 3100);
 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
- 5 tetraazaciclotetradecano;
 complexo de bis-zinco ou bis-cobre de 1,1'-[1,4-fenileno-bis-
 (metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[3,3'-bifenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
- 10 tetraazaciclotetradecano;
 11,11'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,11-
 tetraazaciclotetradecano;
 1,11'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-1,4,8,11-
- tetraazaciclotetradecano-1, 4,7,11-tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,6-piridina-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
- 15 tetraazaciclotetradecano;
 1,1-[3,5-piridina-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
 tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,5-tiofeno-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
- tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[4,4'-(2,2'-bipiridina)-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
- 20 tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,9-(1,10-fenantrolina)-bis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-
 tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[1,3-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-
- 25 tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-bis-1,4,7,10-
 tetraazaciclotetradecano;
 1'-[5-nitro-1,3-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-
- tetraazaciclotetradecano;
 1'-[5-nitro-1,3-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-
- 30 tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,4,5,6-tetracloro-1,3-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-
 tetraazaciclotetradecano;
 1,1'-[2,3,5,6-tetra-fluoro-1,4-fenilenobis(metileno)]bis-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano;

1,1'-[1,4-naftileno-bis-(metileno)]bis-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano;

1,1'-[1,3-fenilenobis-(metileno)]bis-1,5,9-triazaciclododecano;

5 1,1'-[1,4-fenileno-bis-(metileno)]-1,5,9-triazaciclododecano;

1,1'-[2,5-dimetil-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano;

1,1'-[2,5-dicloro-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano;

10 1,1'-[2-bromo-1,4-fenilenobis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano; e

1,1'-[6-fenil-2,4-piridinabis-(metileno)]-bis-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano.

O antagonista de CXCR4 pode ser de fórmula (1F):

15 $Z-(A)_n-Y$ (1F)

onde Z e Y são independentemente porções de poliamina cíclicas tendo de 9 a 32 membros de anel e de 3 a 8 átomos de nitrogênio de amina no anel,

20 A é um átomo ou grupo de ligação, e n é 0 ou um número inteiro de 1 a 6.

Na fórmula acima (1F) cada porção de Z e Y pode ter de 10 a 24 membros de anel, ou de 12 a 18 membros de anel. Cada porção de Z e Y pode também possuir de 4 a 6 átomos de nitrogênio de amina no anel. Em um exemplo, n é 0. Em outro exemplo, A é metileno.

25 Compostos tendo a fórmula (1F), e métodos de sintetizar tal como compostos, são descritos em U.S. patente 5,021,409, incorporados aqui por referência. Estes compostos incluem porém não são limitados a:

2,2'-biciclam, 6,6'-biciclam;

3,3'-(bis-1,5,9,13-tetraazacicloexadecano);

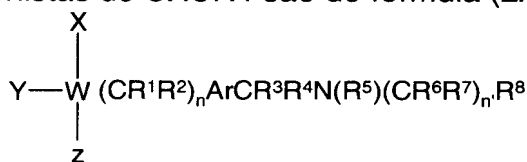
30 3,3'-(bis-1,5,8,11,14-pentaazacicloexadecano);

metileno (ou polimetileno) di-1-N-1,4,8,11-

tetraazaciclotetradecano;

3,3'-bis-1,5,9,13-tetraazacicloexadecano;
 3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazacicloexadecano;
 5,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 2,5'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 5 2,6'-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 11,11'-(1,2-etanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 11,11'-(1,2-propanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 11,11'-(1,2-butanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;
 11,11'-(1,2-pentanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; e
 10 11,11'-(1,2-hexanodiil)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

Outros antagonistas de CXCR4 são de fórmula (2A):



(2A)

W é um átomo de nitrogênio e Y é vazio, ou W é um átomo de carbono e Y=H;

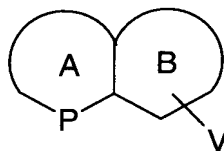
15 R¹ a R⁷ podem ser iguais ou diferentes e são independentemente hidrogênio ou C1-6 alquila linear, ramificada ou cíclica;

R⁸ é um referido grupo heterocíclico opcionalmente substituído ou um grupo aromático opcionalmente substituído

20 Ar é um anel aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído em uma única ou múltiplas posições de não ligação com grupos de doação ou retirada de elétron;

n e n' são independentemente, 0-2;

X é um grupo da fórmula :



25 em que, Anel A é um anel de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, saturado ou insaturado, e P é um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído e em que qualquer heteroátomo em adição a P no Anel

A é N;

em que Anel B é um anel de 5 a 7 membros opcionalmente substituído;

em que Anel A ou Anel B é ligado ao grupo W a partir de qualquer posição por meio do grupo V;

em que V é uma ligação química ou V é um grupo $(CH_2)_n$ grupo (onde $n=1-2$), ou V é um grupo C=O ; e

em que Z é selecionado do grupo que consiste em: um átomo de hidrogênio; um grupo C1-6 alquila opcionalmente substituído; um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído; um grupo amino opcionalmente substituído; um C1-6 alquilamino opcionalmente substituído ou grupo C3-7 cicloalquilamino; e um grupo carbonila substituído; ou

os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes; em que o referido composto pode ser em qualquer forma estereoisomérica ou presente como uma mistura de formas estereoisoméricas destes ;

em que Anel B é selecionado do grupo que consiste em: benzeno e um anel cicloalquila de 5 a 7 membros; e as formas opcionalmente substituídas destes.

Na fórmula acima (2A), o Anel A pode ser piridina; pirimidina; pirazina; piridazina; triazina; piperidina; piperazina; imidazol; pirazol; ou triazol. e as formas opcionalmente substituídas destes. Anel B pode ser ciclopentila; cicloexila; cicloeptila; ciclopentenila; cicloexenila; ou Cicloeptenila, e as formas opcionalmente substituídas destes. Em uma modalidade, Anel A e Anel B juntos são diidroquinolina ou tetraidroquinolina opcionalmente substituídas.

Na fórmula acima (2A), Anel A e Anel B são independentemente opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo que consiste em: halogênio; nitro; ciano; ácido carboxílico; um grupo alquila, alquenila ou cicloalquila opcionalmente substituído; um grupo hidroxila opcionalmente substituído; um grupo tiol opcionalmente substituído; um grupo amino ou acila opcionalmente substituído; um carboxilato opcionalmente substituído, grupo carboxamida ou sulfonamida; e um grupo aromático ou

heterocíclico opcionalmente substituído. Em uma modalidade, o substituinte opcional no Anel A ou Anel B é independentemente uma araquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída, em que a referida heterocicloalquila é um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos. Por exemplo, a

5 araquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída pode ser fenilC₁₋₄alquila; fenilmetila (benzila); fenetila; piridinilmetila; ou piridiniletila.

Na fórmula acima (2A), Z pode ser um grupo C1-6 alquila opcionalmente substituído, em que o referido grupo C1-6 alquila é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em :

10 níio; nitro; ciano; ácido carboxílico; um grupo alquila, alquenila ou cicloalquila opcionalmente substituído; um grupo hidroxila opcionalmente substituído; um grupo tiol opcionalmente substituído; um grupo amino ou acila opcionalmente substituído; um carboxilato opcionalmente substituído, grupo carboxamida ou sulfonamida; e um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

15

Na fórmula acima (2A), Z é um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído ou um grupo C1-6 alquila opcionalmente substituído com um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Em uma modalidade, Z é um grupo C1-6 alquila substituído com um grupo

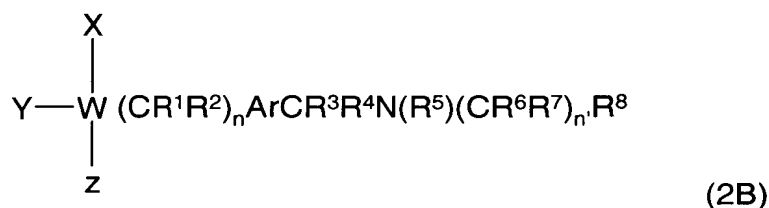
20 aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. O grupo aromático opcionalmente substituído pode ser substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em: benzeno; naftaleno; diidronaftaleno; e tetraidronaftaleno; e em que o referido grupo heterocíclico opcionalmente substituído é um anel heterocíclico saturado, parcialmente saturado, ou aromático de 5 a

25 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. O grupo heterocíclico selecionado do grupo consistindo em: piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, benzimidazol, azabenzimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, indolina, indazol, pirrolidina, pirrolidona, pirrolina, piperidina, piperazina, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, morfolina, tiamorfolina, pirazolidina, imidazolidina, imidazolina, tetraidropirano, diidropirano, benzopirano,

30

dioxano, ditiano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, diidrofurano, e diidrotiofeno. O grupo heterocíclico pode também conter heteroátomos de nitrogênio ou enxofre; e em que referidos heteroátomos de nitrogênio ou enxofre são opcionalmente na forma de óxidos.

5 Os antagonistas de CXCR4 também incluem compostos de fórmula (2B):



em que, W é um átomo de nitrogênio e Y é vazio;

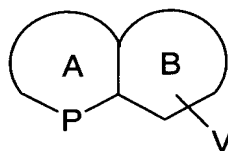
R¹ a R⁷ podem ser iguais ou diferentes e são independentemente hidrogênio ou C1-6 alquila linear, ramificada ou cíclica;

10 R⁸ é um referido grupo heterocíclico opcionalmente substituído ou um grupo aromático opcionalmente substituído

Ar é um anel aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído em uma única ou múltiplas posições de não ligação com grupos de doação ou retirada de elétron;

15 n e n' são independentemente, 0-2;

X é um grupo da fórmula :



em que, Anel A é um anel de 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos, saturados ou insaturados, e P é um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído e em que qualquer heteroátomo no Anel A ou B é N;

20 em que Anel B é um anel de 5 a 7 membros opcionalmente substituído;

em que Anel A ou Anel B é ligado ao grupo W a partir de qualquer posição por meio do grupo V;

25 em que V é uma ligação química ou V é um grupo (CH₂)_{n''} grupo (onde n''= 1-2), ou V é um grupo C=O ; e

em que Z é selecionado do grupo que consiste em: um átomo de hidrogênio; um grupo C1-6 alquila opcionalmente substituído; um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído; um grupo amino opcionalmente substituído; um C1-6 alquilamino opcionalmente substituído ou grupo C3-7 cicloalquilamino; e um grupo carbonila substituído; ou os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes;

em que o referido composto pode ser em qualquer forma estereoisomérica ou presente como uma mistura de formas estereoisoméricas destes.

Na fórmula acima (2B), o Anel A pode ser piridina; pirimidina; pirazina; piridazina; triazina; piperidina; piperazina; imidazol; pirazol; ou triazol, e as formas opcionalmente substituídas destes. Anel B pode ser benzeno ou um anel cicloalquila de 5 a 7 membros; e as formas opcionalmente substituídas destes. Por exemplo, Anel B pode ser ciclopentila; cicloexila; cicloeptila; ciclopentenila; cicloexenila; ou Cicloptenil, e as formas opcionalmente substituídas destes.

Na fórmula acima (2B), Anel A e Anel B juntos podem ser uma diidroquinolina ou tetraidroquinolina opcionalmente substituída. Por exemplo, Anel A e Anel B são independentemente opcionalmente substituídos com um substituinte selecionado do grupo que consiste em: halogênio; nitro; ciano; ácido carboxílico; um grupo alquila, alquenila ou cicloalquila opcionalmente substituído; um grupo hidroxila opcionalmente substituído; um grupo tiol opcionalmente substituído; um grupo amino ou acila opcionalmente substituído; um carboxilato opcionalmente substituído, grupo carboxamida ou sulfonamida; e um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Em um exemplo, o substituinte opcional no Anel A ou Anel B é independentemente uma aralquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída, em que a referida heterocicloalquila é um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos. A aralquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída é selecionada do grupo que consiste em: fenilC₁₋₄alquila; fenilmetila (benzila); fenetila; piridinilmetila; e piridiniletila.

Na fórmula acima (2B), Z pode ser um grupo C1-6 alquila opcio-

nalmente substituído, em que o referido grupo C1-6 alquila é substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em : halogênio; nitro; ciano; ácido carboxílico; um grupo alquila, alquenila ou cicloalquila opcionalmente substituído; um grupo hidroxila opcionalmente substituído; um grupo tiol opcionalmente substituído; um grupo amino ou acila opcionalmente substituído; um carboxilato opcionalmente substituído, grupo carboxamida ou sulfonamida; e um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Em um exemplo, Z é um grupo C1-6 alquila substituído com um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

Em outro exemplo, Z é um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído ou um grupo C1-6 alquila opcionalmente substituído com um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Por exemplo, o grupo aromático opcionalmente substituído é substituído com um substituinte selecionado do grupo consistindo em: benzeno; naftaleno; diidronaftaleno; e tetraidronaftaleno; e em que o referido grupo heterocíclico opcionalmente substituído é um anel heterocíclico saturado, parcialmente saturado, ou aromático de 5 a 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. O grupo heterocíclico pode ser piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, benzimidazol, azabenzimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, indolina, indazol, pirrolidina, pirrolidona, pirrolina, piperidina, piperazina, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, morfolina, tiamorfolina, pirazolidina, imidazolidina, imidazolina, tetraidropirano, diidropirano, benzopirano, dioxano, ditiano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, diidrofurano, ou diidrotiofeno. Em outros exemplos, o grupo heterocíclico contém heteroátomos de nitrogênio ou enxofre; e em que referido heteroátomos de nitrogênio ou enxofre são opcionalmente na forma de óxidos.

Em uma modalidade, o antagonista de CXCR4 é um composto selecionado do grupo que consiste em:

N-(2-piridinilmetil)-N'-(6,7,8,9-tetraidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;

- N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(2-fenil-5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-5-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-5-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-[(2-amino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-quinolinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-(2-naftoil)aminoetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[(*S*)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

5 N-(2-piridinilmetil)-N'-[(*S*)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[3-((2-naftalenilmetil)amino)propil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

10 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(*S*)-pirolidinilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(*R*)-pirolidinilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[3-pirazolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

15 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-pirrolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-tiofenoilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina

20 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-tiazolilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-furanilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

25 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-aminoetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-3-pirrolidinil-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina

30 N-(2-piridinilmetil)-N'-4-piperidinil-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(fenil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

- N-(2-piridinilmetil)-N'-(7-metoksi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(6-metoksi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1-metil-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(7-metoksi-3,4-diidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(6-metoksi-3,4-diidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida;
- 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(7-metoksi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-hidroxi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(8-hidroxi-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetraidro-2-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-7-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-7-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-naftalenilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(isobutilamino)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 30 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(2-furanilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-guanidinoetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[bis-[(2-metoxi)fenilmetil]amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

5 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

10 N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(fenilureido)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[[N''-(*n*-butil)carboxamido]metil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-(carboxamidometil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

15 N-(2-piridinilmetil)-N'-[(N''-fenil)carboxamidometil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-(carboximatil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

20 N-(2-piridinilmetil)-N'-(fenilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-(1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

25 N-(2-piridinilmetil)-N'-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina (sal de hidrobrometo);

N-(2-piridinilmetil)-N'-(5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[(1*H*)-5-azabenzimidazol-2-ilmetil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

30 N-(2-piridinilmetil)-N-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;

N-(2-piridinilmetil)-N'-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-qui

- nolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-benzoxazolil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(*trans*-2-aminocicloexil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 5 N-(2-piridinilmetil)-N'-(2-feniletil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N'-(3-fenilpropil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-(2-piridinilmetil)-N'-(*trans*-2-aminociclopentil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-glicinamida;
 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-alaninamida;
 15 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-aspartamida;
 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-pirazinamida;
 20 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-prolinamida;
 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-(L)-lisinamida;
 25 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-benzamida;
 N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-picolinamida;
 N'-Benzil-N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-uréia;
 30 N'-fenil-N-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-uréia;
 N-(6,7,8,9-tetraidro-5*H*-cicloepa[*bacteri*piridin-9-il])-4-

- [[(2-piridinilmetil)amino]metil]benzamida;
 N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-4-[[(2-piridinilmetil)amino]metil]benzamida;
- 5 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(6,7,8,9-tetraidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[bacteriapiridin-7-il]-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'-[(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)metil]-1,4-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N'[(6,7-diidro-5H-ciclopenta[bacteriapiridin-7-il)metil]-1,4-benzenodimetanamina;
- 15 N-(2-piridinilmetil)-N-(2-metoxietil)-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-piridinilmetil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N'-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 20 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)benzenodimetanamina;
 N-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-(N"-fenil-N"-metilureido)-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[N"-p-toluenossulfonilfenilalanil]-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina;
- 30 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-olil]-4-piperidinil]-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(2-hidroxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-ciclohepta[bacteriapiridin-9-il]-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-

- cicloeppta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-q
 uinolil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-acetamidofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidr
 5 o-8-quinolil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-fenoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H
 -cicloeppta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(1-metil-2-carboxamido)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-
 1,3-benzenodimetanamina;
 10 N-[(4-benziloxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-
 5H-cicloeppta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(tiofeno-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-
 cicloeppta[bacteriapiridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodi
 15 metanamina;
 N-[[1-metil-3-(pirazol-3-il)]propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-
 1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1-(fenil)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamin
 a;
 20 N-[(3,4-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetr
 aidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-benzil-3-carboximatil-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-
 1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(3,4-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetr
 25 aidro-8-quinolil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(3-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-
 cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[[1-metil-2-(2-tolil)carboxamido]etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-
 1,3-benzenodimetanamina;
 30 N-[(1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinone-4-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)
 -N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-propoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5

- H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1-fenil-3,5-dimetilpirazolin-4-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,
 7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1*H*-imidazol-4-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodi
 5 metanamina;
 N-[(3-metoxi-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-
 (6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(3-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-
 cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-[(3-cianofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-q
 uinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5
 H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8
 15 -quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-
 5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-
 8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 20 N-[(2-difluorometoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetr
 aidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-difluorometoxifenilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetra
 dro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetra
 25 dro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[1-(N"-fenil-N"-metilureido)-4-piperidini
 l]-1,4-benzenodimetanamina;
 N,N'-bis(2-piridinilmetil)-N-[N"-p-toluenossulfonilfenilalanil)-4-pipe
 ridinil]-1,4-benzenodimetanamina;
 30 N-[1-(3-piridinacarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil
)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-(ciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmet

- il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-(1-fenilciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 5 N-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxamido]-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-(2-tiometilpiridina-3-carboxamido)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-[(2,4-difluorofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(2-hidroxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 15 N-[(3-metoksi-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(3-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 20 N-[2-(N"-morfolinometil)-1-ciclopentil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(1-metil-3-piperidinil)propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1-metilbenzimidazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 25 N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[[1-fenil-3-(N"-morfolino)]propil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 30 N-[1-(iso-propil)-4-piperidinil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-(etoxicarbonil)-4-piperidinil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-te

- traidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(1-metil-3-pirazolil)propil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-metil-2-(N'',N''-dietilcarboxamido)etil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 5 N-[(1-metil-2-fenilsulfonil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(2-cloro-4,5-metilenodioxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 10 N-[1-metil-2-[N''-(4-clorofenil)carboxamido]etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1-acetoxiindol-3-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(3-benziloxi-4-metoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 15 N-(3-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(8-hidroxi)-2-quinolilmetil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 20 N-(2-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-acetamidofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1H-imidazol-2-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 25 N-(3-quinolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(2-tiazolilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 30 N-(4-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloepa[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(5-benziloxi)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-

- 1,4-benzenodimetanamina;
 N-(1-metilpirazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(4-metil)-1H-imidazol-5-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-
- 5 1,4-benzenodimetanamina;
 N-[[4-dimetilamino)-1-naphtalenil]metil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinone-4-ilmetil]-N,N'-bis(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-[1-[(1-acetil-2-(R)-prolinil]-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1-[2-acetamidobenzoil-4-piperidinil]-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 15 N-[(2-ciano-2-fenil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[(N"-acetiltryptofanil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[(N"-benzoilvalinil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 20 N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-(4-piridinilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 25 N-(1-metilbenzimidazol-2-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloeppta[b]piridin-9-il)-1,4-benzenodimetanamina;
 N-[1-butil-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1-benzoil-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-
- 30 1,3-benzenodimetanamina;
 N-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;

- N-[(1-metil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[1H-imidazol-4-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 5 N-[1-(benzil)-4-piperidinil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[1-metilbenzimidazol-2-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- 10 N-[(2-fenil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-N'-(2-piridinilmetil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanamina;
- N-(3-metil-1H-pirazol-5-ilmetil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 15 N-[(2-metoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[(2-etoxifenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(6,7,8,9-tetraidro-5H-cicloep[et]a[b]piridin-9-il)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-(benziloxietil)-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 20 N-[(2-etoxi-1-naftalenil)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
- N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-N'-(2-piridinilmetil)-N-(5,6,7,8-tetraidro-8-quinolinil)-1,3-benzenodimetanamina;
- 25 1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]guanidina];
- N-(2-piridinilmetil)-N-(8-metil-8-azabicclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-benzenodimetanamina;
- 1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina];
- 1-[[3-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina];
- 30 *trans* e *cis*-1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,5-piperidinadiamina];
- N,N'-[1,4-Fenilenobis(metileno)]bis-4-(2-pirimidil)piperazina;

1-[[4-[[2-(piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-1-(2-piridinil)metilamina;

2-(2-piridinil)-5-[[2-(piridinilmetil)amino]metil]-1,2,3,4-tetraidroisouinolina;

5 1-[[4-[[2-(piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diaminopirrolidina;

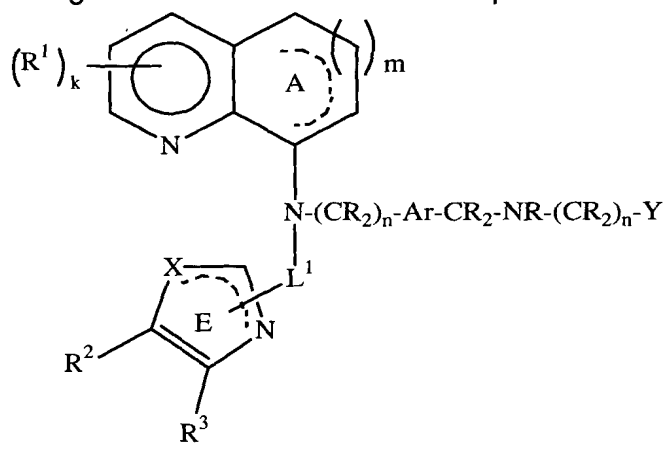
1-[[4-[[2-(piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diacetilaminopirrolidina;

10 8-[[4-[[2-(piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triaza-3-oxabicyclo [4.3.0]nonano; e

8-[[4-[[2-(piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triazabicyclo[4.3.0] nonano.

Compostos tendo a fórmula (2A) e (2B) e métodos para sintetizar tais como compostos são mencionados no WO 00/56729, incorporados aqui por referência.

Outros antagonistas de CXCR4 são compostos de fórmula (3):



ou os sais, pró-fármacos e formas estereoquímicas destes, onde:

20 O Anel A opcionalmente compreende um heteroátomo selecionado de N, O e S;

as linhas pontilhadas representam insaturação opcional;

R¹ é halo, nitro, ciano, hidróxi opcionalmente substituído, tiol opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, carboxilato, carboxamida, sulfonato, sulfonamida, C2-4 alcenoíla, alquilsulfonila, ou aroíla;

R^2 e R^3 são independentemente H, uma C1-4 alquila opcionalmente halogenada, um grupo arila ou heterocíclico opcionalmente substituído, ou R^2 e R^3 juntos com Anel E podem formar um anel de 5 - 7 membros substituído ou não substituído;

5

k é 0-4;

m é 0-2;

L^1 é uma ligação covalente de C1-6 alquila opcionalmente contendo N ou O;

X é C, N; ou O ou S substituído ou não substituído;

10

Ar é fenileno;

cada n é independentemente 0-2;

cada R é independentemente H ou alquila (1-6C); e

Y é um anel heteroaromático ou aromático fundido ou não fundido, ou um grupo heterocíclico de 5 - 6 membros.

15

Na fórmula acima (3), Y pode ser um benzeno substituído ou não substituído, naftaleno, diidronaftaleno, tetraidronaftaleno, piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, benzimidazol, azabenzimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, indolina, indazol, pirrolidina, pirrolidona, pirrolina, piperidina, piperazina, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, morfolina, tiamorfolina, pirazolidina, imidazolidina, imidazolina, tetraidropirano, diidropirano, benzopirano, dioxano, diti-
ano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, diidrofurano, ou diidrotiofeno.

20

Na fórmula acima (3), L^1 pode ser ligado a posição 2 de Anel E.

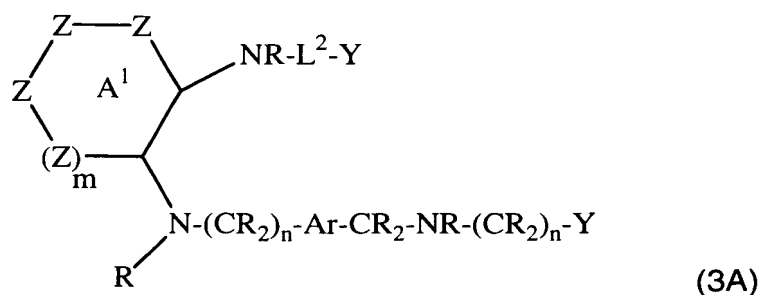
25

A linha pontilhada no Anel E pode também representar uma ligação dupla entre o nitrogênio mostrado e a posição 2. Em um exemplo, R^2 e R^3 são conectados a fim de formar um benzossubstituente para o Anel E.

Na fórmula acima (3), o Anel A pode ser saturado. Em alguns exemplos, m é 1 e k é 0 ou 1.

30

Os antagonistas de CXCR4 podem também ter a fórmula (3A):



ou os sais, pró-fármacos e formas estereoquímicas destes, onde:

R, m, n, Ar, e cada Y são definidos como na fórmula (3);

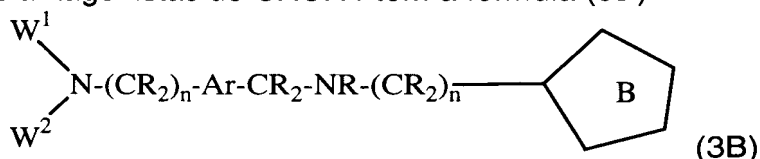
L² é uma ligação covalente ou C1-6 alquila opcionalmente contendo N ou O;

e cada Z é independentemente CR₂, NR, O ou S, com a condição de que apenas dois Z possam ser diferentes de CR₂.

Na fórmula acima (3A), L² pode ser metileno ou etileno. Em um exemplo, m é 1 e todas as modalidades Z são CR₂, particularmente CH₂.

Na fórmula acima (3A), cada Y pode ser pirimidila, piridila, fenila, benzimidazol ou benzoxazol.

Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (3B):

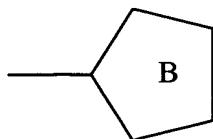


ou os sais, pró-fármacos e formas estereoquímicas destes, onde:

W¹ é um sistema de anel monocíclico (5-6 membros) ou bicíclico fundido (8-12 membros) não substituído ou substituído contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O e S;

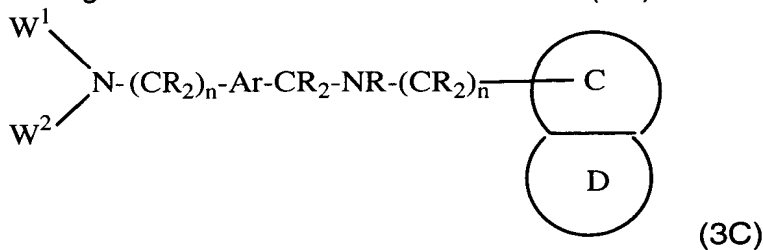
W² é H, ou é selecionado do grupo que consiste em: um grupo C1-6 alquila opcionalmente substituído; um grupo C₀₋₆ alquila substituído com um grupo aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído; um grupo C₀₋₆ alquilamino ou C3-7 cicloalquilamino opcionalmente substituído; e um grupo carbonila opcionalmente substituído ou sulfonila;

Ar, R e n são definidos como na fórmula (3), e



é um anel de 5 membros saturado ou insaturado contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S.

Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (3C):



ou os sais, pró-fármacos ou formas estereoquímicas destes, onde:

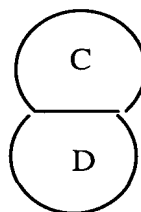
5 de:

W^1 é fenila, piridila, piridimila, imidazolila, tiofenilila, e um sistema de anel fundido opcionalmente tendo um heteroátomo selecionado de N, O e S;

W^2 é H;

10

Ar, R e n são definidos como na fórmula (3); e

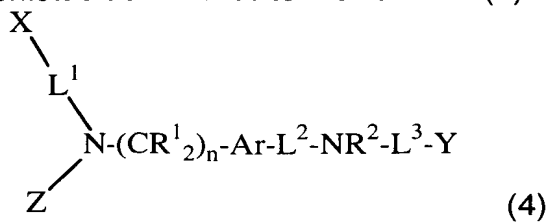


representa um sistema de anel fundido de 10 membros, opcionalmente contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S.

Compostos tendo a fórmula (3), e (3A)-(3C) e métodos para sintetizar tais como compostos são mencionados no WO 02/22600, que é incorporado aqui por referência.

15

Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (4):



ou os sais, pró-fármacos e formas estereoquímicas destes, onde:

X é um sistema de anel monocíclico (5-6 membros) ou bicíclico fundido (9-12 membros) substituído ou não substituído contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O e S;

Z é H, ou é um sistema de anel monocíclico de 5-6 membros ou bicíclico fundido de 9-12 membros opcionalmente substituído contendo N, O ou S;

Ar é um anel aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído;

cada de L^1 , L^2 e L^3 é independentemente uma ligação, CO, SO₂, ou CH₂, em que pelo menos um de L^2 e L^3 devem compreender CO ou SO₂; e em que L^1 pode também ser alquilenos (2-5C) em que um ou dois C podem opcionalmente ser substituídos por N e que alquilenos pode sozinho opcionalmente ser substituído por um alquilenos em ponte (3-4C); L^2 e L^3 podem também ser, independentemente, SO₂NH, CONH, SO₂NHCH₂ ou CONH-CH₂;

n é 0, 1 ou 2;

cada R¹ e R² é independentemente H ou alquila (1-6C) de cadeia linear ou ramificada ou cíclica que pode opcionalmente ser substituído, e em que R² pode ser alquilenos acoplado a Y; e

Y compreende pelo menos um anel aromático ou heteroaromático ou outro heterocíclico substituído ou não substituído acoplado diretamente a L^3 .

Na fórmula acima (4), X pode ser diidroquinolina, tetraidroquinolina, piranopiridina, diidropiranopiridina, tiapiranopiridina, diidrotiapiranopiridina, diidronaftiridina, tetraidronaftiridina, imidazolila, oxazolila, tiazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, ou benzoxazolila.

Na fórmula acima (4), L^1 pode ser alquilenos (2-5C) em que um C pode opcionalmente ser substituído por N e que pode opcionalmente ser substituído por um alquilenos (3-4C) em ponte. Por exemplo, L^1 pode ser alquilenos, CO ou SO₂, e X é um imidazol opcionalmente substituído, oxazol,

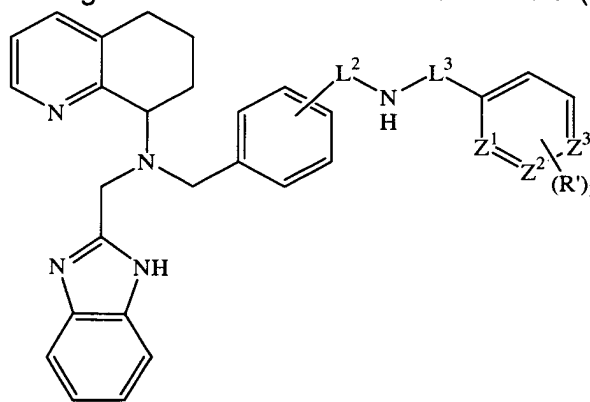
tiazol, benzimidazol, benzotiazol, ou benzoxazol. Alternativamente, L^1 pode ser uma ligação, e X é diidroquinolina substituída ou não substituída, tetraidroquinolina, piranopiridina, diidropiranopiridina, tiapiranopiridina, diidrotiapiranopiridina, diidronaftiridina, ou tetraidronaftiridina.

5 Na fórmula acima (4), Z pode ser hidrogênio.

Na fórmula acima (4), Y pode ser um imidazol opcionalmente substituído, benzimidazol, piridina, piridina, pirimidina, ou fenila, em que o nitrogênio de anel pode opcionalmente ser oxidado. Por exemplo, Y pode ser substituído com halogênio, nitrilo, alquila, -OR, -SR, -NR₂, -NRCOR, -OOCR, 10 -COR, -CONR₂, -COOR, -NO₂, -NOH, -CF₃, onde R é H ou alquila (1-6C).

Na fórmula acima (4), cada X ou Z podem opcionalmente ser substituídos por halo, nitro, ciano, carbóxi, C1-10 alquila, C2-10 alquenila, C3-10 cicloalquila, hidróxi, tiol, amino, acila, carboxilato, carbamato, carboxamida, sulfonamida, uma carbonila ou sulfonila ligando-se a um hidrogênio, 15 ou substituído com uma C1-10-alquila, C2-10 alquenila, C3-7 cicloalquila ou um grupo aromático monocíclico de 5 a 6 membros; ou X ou Z podem opcionalmente ser substituídos por um grupo aromático monocíclico de 5 a 6 membros, naftila ou um anel heterocíclico de 5 a 6 membros;

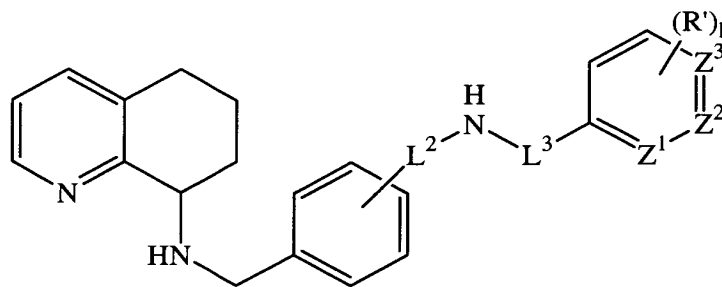
Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (4A):



(4A)

20

ou fórmula (4B):



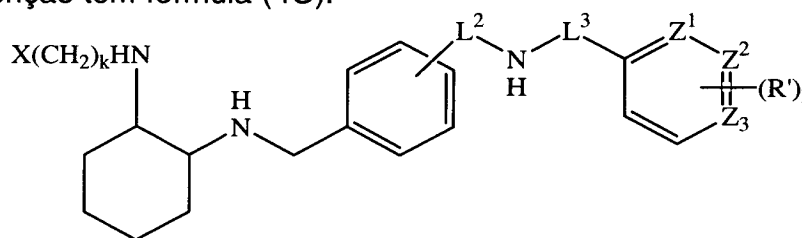
(4B)

em que l é 0-3, e R^{\square} é OH, MeO, SH SMe, CN, CO₂Me, F, Cl, Br, NO₂, CH₃CO, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CH₃CONH, CH₃SO₂NH, CONH₂, SO₂NH₂, CF₃, ou Me;

5 cada de Z^1 , Z^2 e Z^3 é independentemente CH, CR $^{\square}$ ou N, em que apenas dois dos referidos Z^1 , Z^2 e Z^3 podem ser N; e L^2 e L^3 são como definidos na fórmula (4).

Na fórmula acima (4A) ou (4B), todos os Z^1 , Z^2 e Z^3 podem ser CH ou CR $^{\square}$. Em um exemplo, Z^3 é N e L^3 é CO. Além disso, um de L^2 e L^3 pode ser SO₂ e o outro é uma ligação ou CH₂. Alternativamente, um de L^2 e L^3 é CO e o outro é uma ligação ou CH₂.

Em outra modalidade, o composto para utilização nos métodos da presente invenção tem fórmula (4C):



(4C)

em que l é 0-3, e R^{\square} é OH, MeO, SH SMe, CN, CO₂Me, F, Cl, Br, NO₂, CH₃CO, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CH₃CONH, CH₃SO₂NH, CONH₂, SO₂NH₂, CF₃, ou Me;

k é 0-2;

15 cada de Z^1 , Z^2 e Z^3 é independentemente CH, CR $^{\square}$ ou N, em que apenas dois dos referidos Z^1 , Z^2 e Z^3 podem ser N;

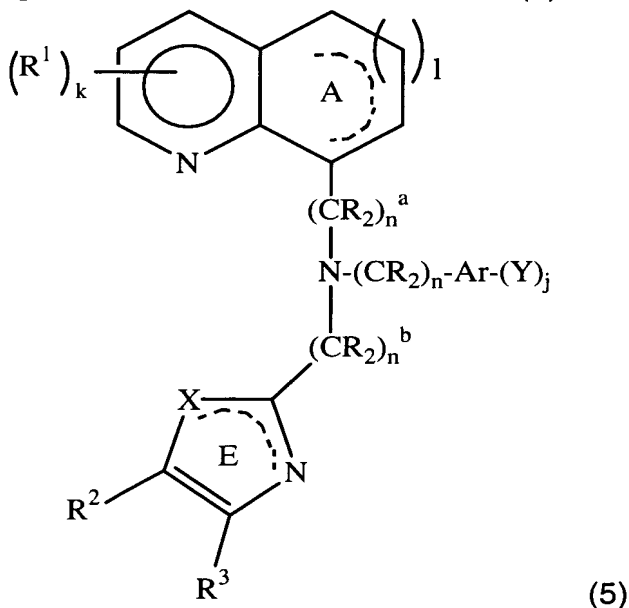
e X, L^2 e L^3 são como definidos na fórmula (4).

Na fórmula acima (4C), todos os Z^1 , Z^2 e Z^3 podem ser CH ou CR $^{\square}$. Em um exemplo, Z^3 é N e L^3 é CO. Além disso, um de L^2 e L^3 pode

ser SO_2 e o outro é uma ligação ou CH_2 . Alternativamente, um de L^2 e L^3 pode ser CO e o outro é uma ligação ou CH_2 .

Compostos tendo a fórmula (4), e (4A)-(4C) e métodos de sintetizar tais compostos são mencionados no WO 02/22599, que é incorporado aqui por referência.

Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (5):



ou os sais, pró-fármacos e formas estereoisoméricas destes;

O Anel A opcionalmente compreende um heteroátomo selecionado de N, O e S;

10 as linhas pontilhadas representam insaturação opcional;

R^1 , R^2 e R^3 são independentemente H, halo, alquila substituída ou não substituída, hidroxila, amino, tiol, ou acila; ou R^2 e R^3 podem juntos formar um anel de benzo;

k é 0-4;

15 l é 0, 1, ou 2;

X é C ou N não substituído ou substituído; ou é O ou S;

Ar é o resíduo de uma porção aromática ou heteroaromática;

cada n é independentemente 0-2;

cada R é independentemente H ou alquila (1-6C);

20 j é 0-3; e

cada Y é independentemente selecionado do grupo que consiste

- em halo, OR; SH; SO; SO₂;
- fenila opcionalmente substituída;
- 5 - (CR₂)_mOR;
 - (CR₂)_mCOR;
 - (CR₂)_mCOOR;
 - (CR₂)_mN=CH—NR₂;
 - (CR₂)_mCONHNHR;
 - (CR₂)_mCN;
 - (CR₂)_mNR⁵₂;
- 10 - (CR₂)_mNR(CR₂)_mNRR⁴;
 - (CR₂)_mNR(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR⁵₂;
 - (CR₂)_mCO(CR₂)_mNR⁵₂;
 - (CR₂)_mCO(CR₂)_mNR(CR₂)_mNRR⁴;
 - (CR₂)_mCO(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR⁵₂;
- 15 - (CR₂)_mNRCO(CR₂)_mNRR⁴;
 - (CR₂)_mNRCO(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR⁵₂;
 - (CR₂)_mNRCO(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR(CR₂)_mNR⁵₂;
 - (CR₂)_mNROH;
 - (CR₂)_mCONROH;
- 20 - (CR₂)_mCR=NOH;
 - NHNHR;
 - CH=N—Z; e
 - guanidino ou amidino, cada do qual pode ser ligado a Y através de uma porção (CR₂)_m ;
- 25 em que R é H ou alquila (1-6C), cada m é independentemente 0-4, e cada R⁴ e cada R⁵ é independentemente H, alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), ou acila (1-6C), cada opcionalmente substituído por um ou mais substituinte(s) não aromático(s), não heterocíclico(s), em que dois R⁵ podem ser conectados para formar uma amina cíclica opcionalmente con-
- 30 tendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O e S;
- a indica o elo entre Anel A e N;
 b indica o elo entre Anel E e o N; e

em que Z é uma porção aromática ou heteroaromática contendo 5-12 Membros de anel.

Na fórmula acima (5), Ar pode ser um anel monocíclico de 5-6 membros ou um sistema de anel fundido de 9-12 membros. Por exemplo, Ar pode ser benzeno, naftaleno, diidronaftaleno, tetraidronaftaleno, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, imidazol, benzimidazol, azabenzimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, imidazol, tetraidroquinolina, tetraidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, imidazolina, e benzo-
10 pirano. Em exemplos particulares, Ar é benzeno, benzimidazol, benzotiazol, imidazol, oxazol, benzotriazol, tiazol, piridina, ou pirimidina. Em uma modalidade, pelo menos um Y é $-(CR_2)_mNR^5_2$.

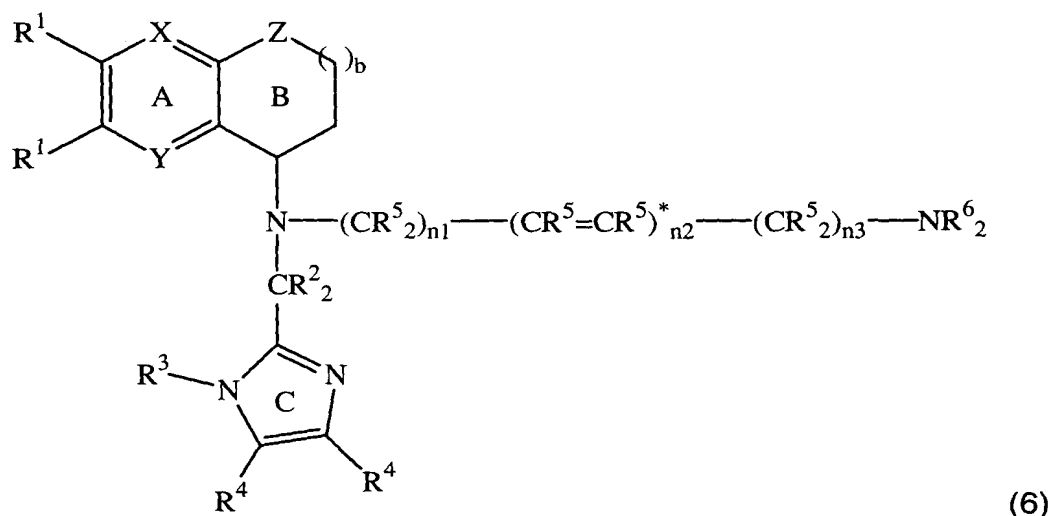
Na fórmula acima (5), R^2 e R^3 empregados juntos podem formar um substituinte benzo. Em uma modalidade, X é N e Anel E compreende
15 uma ligação pi acoplada a um N. Em uma modalidade, Anel E é acoplado ao restante da molécula na posição 2.

Na fórmula acima (5), o Anel A pode ser saturado e l é 1. Em um exemplo, k é 0-1. Em outros exemplos, o sistema de anel que inclui A é tetraidroquinolina ou uma forma substituída deste.

20 Na fórmula acima (5), um de $(CR_2)^a_n$ e $(CR_2)^b_n$ pode ser CH_2 e o outro é uma ligação. Por exemplo, $(CR_2)^a_n$ pode ser uma ligação e $(CR_2)^b_n$ é CH_2 .

Compostos tendo a fórmula (5) e métodos para sintetizar tais como compostos são mencionados no WO 02/34745, que é incorporado a-
25 qui por referência.

Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (6):



ou os sais, pró-fármacos e formas ésteroisoméricas destes,
em que X e Y são independentemente N ou CR¹;

Z é S, O, NR¹ ou CR¹₂;

5 cada R¹-R⁶ é independentemente H, halo, O(C=O)R,
NR(C=O)R, OR, SR, NR₂, COOR, CONR₂, onde R é H ou alquila opcional-
mente substituída, alquenila, alquinila ou arila; ou

10 cada R¹-R⁶ é alquila (C₁₋₁₀), alquenila (C₂₋₁₀), alquinila (C₂₋₁₀), ari-
la (C₅₋₁₂), arilalquila, arilalquenila, ou arilalquinila, cada opcionalmente con-
tendo substituído e opcionalmente contendo O, S, ou N; ou uma acila opcio-
nalmente substituída, arilacila, alquil- alquenil-, alquinil- ou arilsulfonila em
que cada porção alquila, alquenila, alquinila ou arila pode conter O, O ou N;

n₁ é 0-4;

15 n₂ é 0-1, em que o * significa C≡C pode ser substituído por
CR⁵=CR⁵;

n₃ é 0-4;

em que n₁+n₂+n₃ é maior do que ou igual a 2;

b é 0-2;

em que as seguintes combinações de grupos R podem ser aco-
pladas para gerar um anel, cujo Anel pode ser saturado ou insaturado:

20 R²+R²

um R²+R³

R³+ um R⁴,

R⁴+R⁴,

um R^5 + outro R^5 ,

um R^5 + um R^6 , e

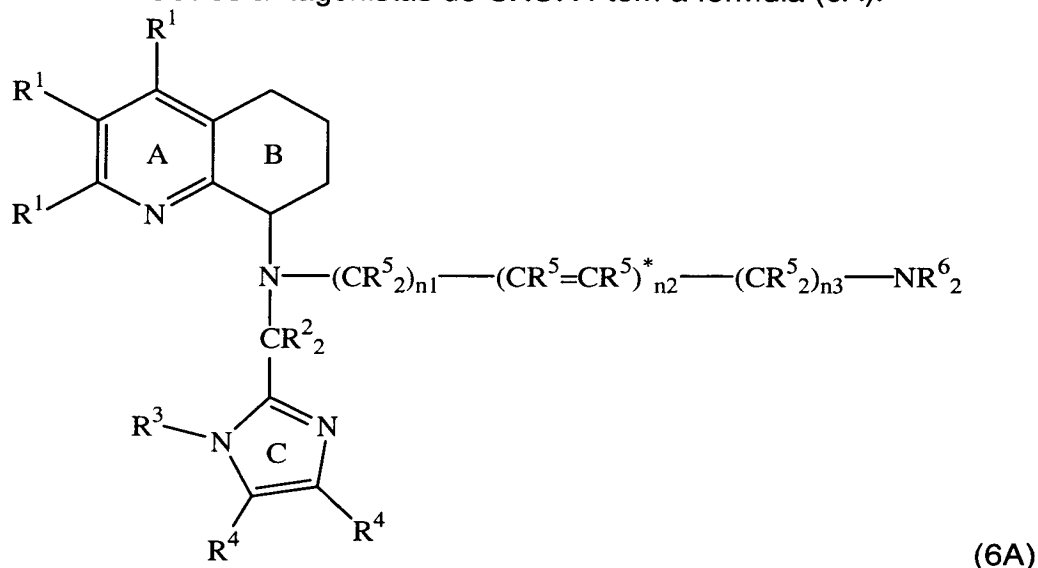
R^6 + R^6 ;

em que o Anel pode não ser aromático quando os participantes

5 na formação do anel são dois R^5 ; e

em que quando n_2 é 1, nem n_1 nem n_3 podem ser 0.

Outros antagonistas de CXCR4 têm a fórmula (6A):

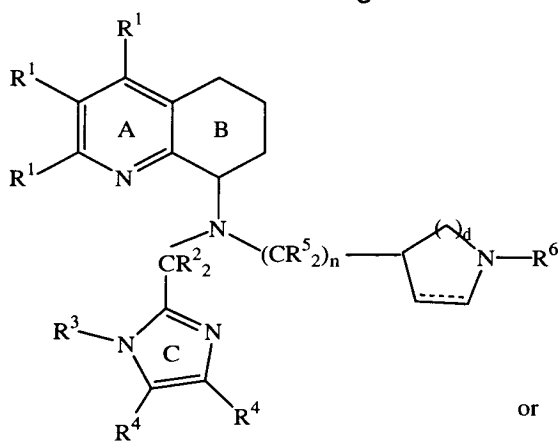


ou os sais, pró-fármacos e formas estereoisoméricas destes,

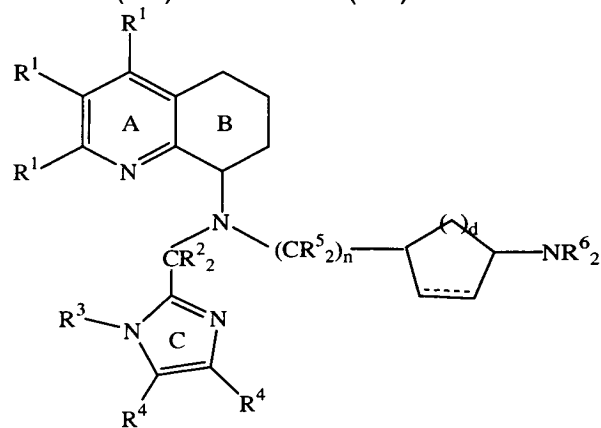
em que R^1 - R^6 e n_1 - n_3 são como definidos na fórmula (6).

10

Outros antagonistas têm a fórmula (6B) ou fórmula (6C):



(6B)



(6C)

ou os sais, pró-fármacos e formas estereoisoméricas destes,

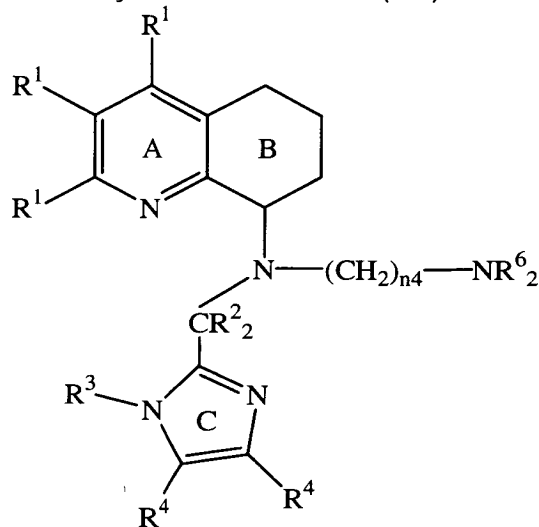
em que n é 0-1;

d é 0-3; a linha pontilhada é uma ligação \square opcional; e

R^1 - R^6 são definidos como na fórmula (6).

Em ainda outra modalidade, os compostos para utilização nos

5 métodos da presente invenção têm a fórmula (6D):



(6D)

ou os sais, pró-fármacos e formas éstereoisoméricas destes,

em que R^1 - R^6 são definidos como na fórmula (6), e n é 2-6.

Na fórmula acima (6) ou (6A)-(6D), cada R^1 pode ser H, halo, al-
 quila, alcóxi, ou CF_3 . Em uma modalidade, cada R^2 é H ou alquila. Em outra
 10 modalidade, cada R^3 é H, alquila, alquenila, arilalquila, ou arila.

Na fórmula acima (6) ou (6A)-(6D), cada R^4 pode ser H, alquila
 ou arila. Alternativamente, dois R^4 podem formar um anel aromático ou hete-
 roaromático opcionalmente substituído. Por exemplo, dois R^4 podem formar
 um anel fenila ou piridila, que pode ser substituído com halo, alquila, alquila
 15 halogenada, hidróxi, ou alcóxi.

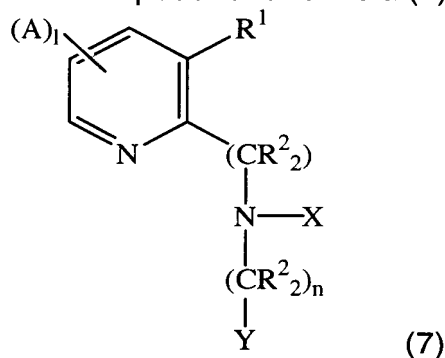
Na fórmula acima (6) ou (6A)-(6D), cada R^5 pode ser H, alquila,
 ou alquenila, em que referida alquila ou alquenila pode opcionalmente ser
 substituída. Em uma modalidade, os substituintes alquila ou alquenila em um
 único carbono, ou em carbonos adjacentes ou não adjacentes, formam um
 20 anel saturado ou insaturado. Em um exemplo, os substituintes formam um

anel não aromático. Em outra modalidade, um R^5 é uma oxima, uma oxima alquilada, hidroxilamina alquilada, hidroxilamina ou halo.

Na fórmula acima (6) ou (6A)-(6D), cada R^6 pode ser independentemente H, ou uma arilalquila ou arilsulfonila, em que a porção arila pode compreender um heteroátomo; ou dois R^6 podem compreender um grupo guanidila, carbonila, ou carbamino. Em uma modalidade, dois R^6 juntos, ou um R^5 e um R^6 juntos podem formar um anel saturado, insaturado ou aromático, em que cada Anel pode opcionalmente conter N, S ou O.

Compostos tendo a fórmula (6) e métodos para sintetizar tais como compostos são mencionados no WO 03/055876, que é incorporado aqui por referência.

O antagonista de CXCR4 pode ter a fórmula (7):



ou os sais, pró-fármacos e formas estereoisoméricas destes, em que X é $(CR^3)_o - (CR^3 = CR^3)_p - (CR^3)_q - NR^5_2$; $(CR^3)_r - R^4$; ou uma benzila opcionalmente substituída, ou um anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente contendo N, O ou S;

Y é um anel heterocíclico 5-12 membros opcionalmente substituído contendo um átomo de nitrogênio, referido anel heterocíclico pode ser monocíclico ou fundido, e é aromático ou parcialmente aromático;

A e R^1 são independentemente halo, CF_3 , ciano, nitro, OR, SR, NR_2 , COOR, $CONR_2$, NSO_2R , OSO_2R , ou OSO_2NR , onde cada R é H, alquila, alquenila, alquinila ou arila; ou A e R^1 são independentemente um alcóxi (C_{1-10}) opcionalmente substituído, alquila (C_{1-10}) , alquenila (C_{2-10}) , alquinila (C_{2-10}) , arila (5-12 membros), arilalquila, arilalquenila, ou arilalquinila, cada do qual pode opcionalmente conter O, S, ou N;

R^2 e R^3 são independentemente H ou uma alquila opcionalmente substituída;

R^4 é um anel heterocíclico ou heteroarila opcionalmente substituído; ou R^4 compreende uma porção uréia, hidroxiuréia, sulfamida, acetamida, guanidina, cianamida, hidroxilamina, cianamida, imidazolidina-2-ona, ou uma nicotinamida, cada do qual pode ser substituída com um anel heterocíclico;

R^5 é H ou alquila;

l e n são independentemente 0-4;

10 p é 0-1;

o e q são independentemente 1-4; e

r é 1-6.

Na fórmula acima (7), pelo menos um de R^1 e R^2 pode não ser H, e pode ser conectado para formar um anel adicional tal como uma arila ou heteroarila. Em um exemplo, dois As podem não formar um anel adicional. Em outro exemplo, X é $(CR^3_2)_r - R^4$, r é pelo menos dois, e R^4 é 2-piridinila, quinolinila, imidazolila ou furano.

Na fórmula acima (7), X pode ser $(CR^3_2)_o - (CR^3 = CR^3)_p - (CR^3_2)_q - NR^5_2$, em que cada R^3 e R^5 são independentemente H e P pode ser zero. Em modalidades particulares, o e q juntos são 2-6. Alternativamente, X pode ser $(CR^3_2)_r - R^4$, em que R^4 é um anel heterocíclico ou heteroarila, cada do qual contém um átomo de nitrogênio. Por exemplo, R^4 pode ser azetidina, pirrolidinila, piridinila, tiofenila, imidazolila, ou benzimidazolila. Alternativamente, X pode ser um anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente contendo N, O ou S, tal como cicloexila, piperidina, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano ou 3-aza-biciclo[3.2.1]octano. Em ainda outra modalidade, X é uma benzila opcionalmente substituída, particularmente uma benzila dissustituída.

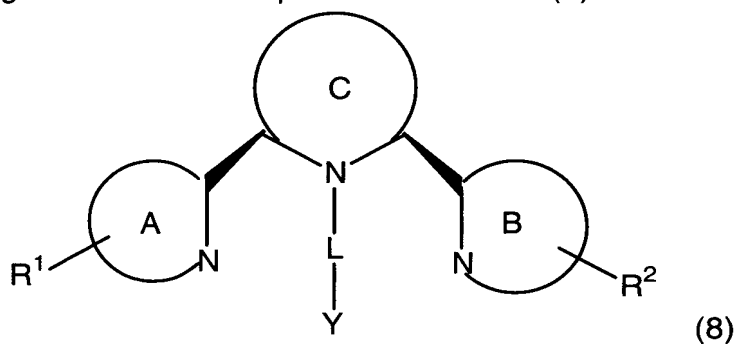
Na fórmula acima (7), Y pode ser um anel heterocíclico de 5-6 membros contendo um átomo de nitrogênio adjacente ao átomo que é ligado ao restante da molécula. O anel heterocíclico de 5-6 membros pode ser fundido a outro anel. Por exemplo, Y pode ser piridina, pirimidina, pirazina, in-

dol, benzimidazol, benzotiazol, imidazol, isoquinolina, tetraidroquinolina, piri-dazina, tiazol, ou benzoimidazol. Em exemplos particulares, Y é tetraidroqui-nolina, particularmente uma porção de 5,6,7,8 tetraidroquinolina, ligada na posição 8 ao restante da molécula.

5 Na fórmula acima (7), cada porção opcionalmente substituída pode ser substituída com um heteroátomo, halo, CF_3 , ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, carbonila, carbóxi, amino, amido, imino, ciano, sulfonila; C_{1-6} alquila ou C_{2-6} alquenila cada do qual pode conter N, O, ou S; ou substituída com arila, heteroarila, anel carbocíclico ou heterocíclico, cada do qual pode tam-
10 bém ser substituído com os mesmos substituintes.

Compostos tendo a fórmula (7) e métodos para sintetizar tais como compostos são mencionados no WO 04/091518, que é incorporado aqui por referência.

O antagonista de CXCR4 pode ter a fórmula (8)



15 ou os sais, pró-fármacos e formas éstereoisoméricas destes, em que cada dos anéis A e B é independentemente uma hete-roarila monocíclica de 5-6 membros opcionalmente substituída;

anel C é um anel de 5-7 membros saturado ou parcialmente sa-turado opcionalmente substituído, e pode conter um heteroátomo em adição
20 ao nitrogênio, em que referido heteroátomo é N, O ou S;

Y é H, uma C_{1-6} alquila contendo um ou mais heteroátomos, ou uma porção cíclica, cada do qual é opcionalmente substituído;

R^1 e R^2 são independentemente H, halo ou uma alquila opcio-nalmente substituída;

25 L é $(CR^3_2)_1$ ou $NR(CR^3_2)_1$ em que uma ligação alquila pode ser substituída com uma ligação alquenila ou alquinila;

I é 1-6; e
cada R³ é H ou alquila.

Na fórmula acima (8), pelo menos um de R¹ e R² pode não ser H quando C é piperidinila ou 1,2,3,6-tetraidropiridinila e anéis A e B são piridinila. Em outras modalidades, R¹ e R² não são ambos naftalenila quando Anel C é piperidinila e anéis A e B são piridinila. Em ainda outras modalidades, Anel C não é ácido 4-oxo-piperidina-3,5-dicarboxílico se L-Y for CH₃; e Anel C não é éster de ácido 4-hidroxi-1,2,5,6-tetraidro-piridina-3-carboxílico se L-Y for benzila.

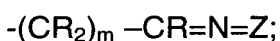
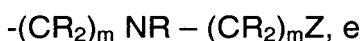
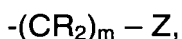
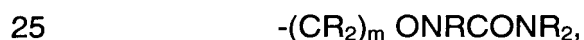
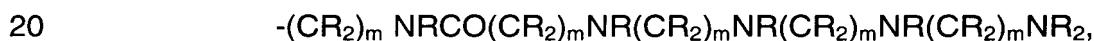
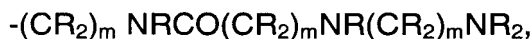
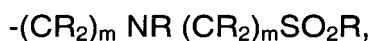
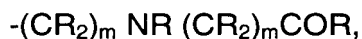
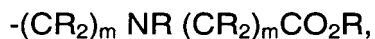
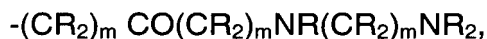
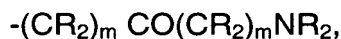
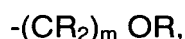
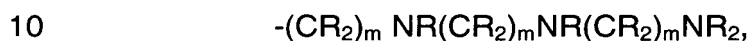
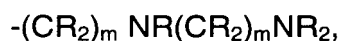
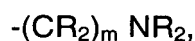
Na fórmula acima (8), R¹ e R² podem estar nas posições adjacentes às ligações ao anel C. Em um exemplo, R¹ e R² são independentemente alquila não substituída, tal como metila.

Na fórmula acima (8), cada um dos anéis A e B podem ser piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina, 1,2,3-benzotriazina, 1,2,4-benzotriazina, indol, benzimidazol, 1H-indazol, benzoxazol, benzotiazol, benz[*d*]isoxazol, benz[*d*]isotiazol, ou purina. Em exemplos particulares, cada um dos anéis A e B é piridina, pirimidina, imidazol, ou benzimidazol, e cada um dos anéis A e B pode ser idêntico. Cada um dos anéis A e B pode também conter um único substituinte, que pode ser idêntico, na posição adjacente à ligação dos anéis ao Anel C.

Na fórmula acima (8), Anel C pode ser um anel saturado, ou pode conter uma ligação dupla. Por exemplo, Anel C pode ser pirrolidina, piperidina, hexaidro-1*H*-azepina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano, azocano, 2,3,4,7-tetraidro-1*H*-azepina, 2,3,6,7-tetraidro-1*H*-azepina, 3-pirrolina, 1,2,3,6-tetraidropiridina, isoindolina, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*d*]azepina, 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*c*]azepina, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, cicloeptano, ciclooctano, ciclopenteno, cicloexeno, cicloepteno, cicloocteno, tetraidropirano, tetraidrotiopirano, oxe-

pano, tiepano, oxocano, ou tiocano. Em exemplos particulares, Anel C é pirolidina, piperidina, piperazina ou hexaidro-1*H*-azapina. Anel C pode ser substituído com uma alquila opcionalmente substituída, halo, ciano, oxima, ou C=N-OR, em que R é uma alquila opcionalmente substituída.

5 Na fórmula acima (8), Y pode ser selecionado do grupo consistindo em:



30 em que cada R é H ou uma alquila opcionalmente substituída, cada m é independentemente 0-4; e

Z é uma porção aromática ou heteroaromática opcionalmente

substituída contendo 5-12 membros de anel.

Em modalidades particulares, Y é $(\text{CH}_2)_1\text{NR}_2$ e 1 é 1-10. Alternativamente, Y pode ser uma porção aromática, heteroaromática, ou heterocíclica de 5 - 12 membros, cada do qual pode ser um anel monocíclico ou fundido. Por exemplo, Y pode ser fenila, imidazol, piridina, tiofeno, pirrolidina, pirazol, piperidina, azetidina, benzimidazol, benzo[d]isoxazol, ou tiazol. Além disso, Y pode opcionalmente ser substituído com halo; ciano; nitro; alcóxi; alquila halogenada; carbonila substituída; uma porção cíclica tal como uma heteroarila ou arila de 5 -12 membros contendo N, O ou S; ou uma porção alquila, alquenila, ou heteroalquila opcionalmente contendo um ou mais N, O, S, cada do qual é opcionalmente substituída e opcionalmente na forma de óxidos. Em exemplos particulares, Y é substituído com piridina, fenila, piperidina ou 2H-tetrazol.

Na fórmula acima (8), cada grupo opcionalmente substituído pode ser substituído com porções inorgânicas tal como um heteroátomo, halo, nitro, hidróxi, carbóxi, amino, amido, ciano, ou sulfonila; ou pode ser substituído com alquila (C_{1-10}), alquenila (C_{2-10}), alquinila (C_{2-10}), arila (5-12 membros), arilalquila, arilalquenila, e arilalquinila, cada do qual pode opcionalmente conter um heteroátomo tal como O, S, ou N, e cada do qual pode também ser substituído com os mesmos substituintes. Por exemplo, cada alquila opcionalmente substituída pode ser substituída com um heteroátomo tal como N, O, ou S, ou com um substituinte carbocíclico, heterocíclico, arila ou heteroarila.

Compostos tendo a fórmula (8) e métodos para sintetizar tais como compostos são mencionados no WO 04/093817, e no pedido de patente dos Estados Unidos número série 10/977,221, depositado em 28 de outubro de 2004, cada de que é incorporado aqui por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de CXCR4 em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um método inibidor de VLA-4 para mobilizar células progenitoras e/ou tronco na corrente sanguínea de um paciente.
5
2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o método também compreende coletar referidas células mobilizadas da corrente sanguínea.
3. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que referida coleta é por aferese.
10
4. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que o método também compreende cultivar referida célula coletada *ex vivo*.
5. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que o método também compreende administrar referidas células coletadas a um paciente receptor.
15
6. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que referido paciente receptor é o mesmo do paciente doador.
7. Uso de qualquer das reivindicações 1-6, em que o inibidor de CXCR4 é AMD3100.
20
8. Uso de qualquer das reivindicações 1-6, em que o inibidor de VLA-4 é AMD15057.
9. Utilização de uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de CXCR4 em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de VLA-4 ou em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um agonista de CXCR2 para realçar a eficácia de um tratamento quimioterápico ou uma radioterapia em um paciente que sofre com uma malignidade hematopoiética ou mielóide.
25
10. Uso de acordo com a reivindicação 9, em que a malignidade é um linfoma ou leucemia.
11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o inibidor de CXCR4 é AMD3100.
30
12. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o inibi-

dor de VLA-4 é AMD15057.

13. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o agonista CXCR2 é proteína de GRO β .

5 14. Uso de uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de CXCR4 em combinação com uma quantidade eficaz de pelo menos um inibidor de VLA-4 para tratar mieloma múltiplo em um paciente.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que o inibidor de CXCR4 é AMD3100.

10 16. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que o inibidor de VLA-4 é AMD15057.

17. composição que compreende como ingredientes ativos pelo menos um inibidor de CXCR4 e pelo menos um inibidor de VLA-4 juntamente com um excipiente farmacêutico ou veterinário.

RESUMO

Patente de Invenção: "**TERAPIA DE COMBINAÇÃO**".

Métodos para mobilizar células progenitoras e/ou tronco da medula óssea para a corrente sanguínea administrando uma combinação de pelo menos um inibidor de CXCR4 e pelo menos um inibidor de VLA-4 são descritos. As combinações podem também ser utilizadas para tratar mieloma múltiplo.