[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580006094.2

[51] Int. Cl.
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 28 日

[11] 公开号 CN 1922158A

[51] Int. Cl. (续)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 277/00 (2006.01)
C07D 235/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.25

[21] 申请号 200580006094.2

[30] 优先权

[32] 2004. 2.27 [33] GB [31] 0404434.3

[86] 国际申请 PCT/EP2005/002014 2005.2.25

[87] 国际公布 WO2005/085219 英 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.25

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 F·格利克曼 M·施特赖夫

G·托马 H-G·策尔韦斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 贾士聪

权利要求书 4 页 说明书 22 页

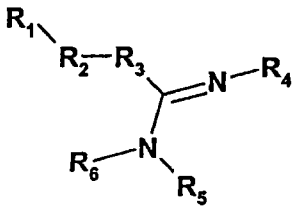
[54] 发明名称

异硫脲衍生物

[57] 摘要

本发明涉及异硫脲衍生物、它们的制备方法、它们的用途，特别是在移植、自身免疫性或感染性疾病中的用途、以及含有它们的药物组合物。

1. 式 I 的化合物或其可药用的盐

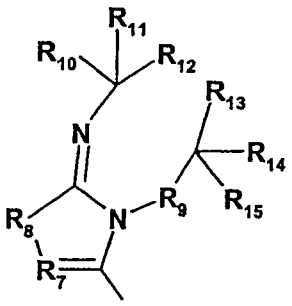


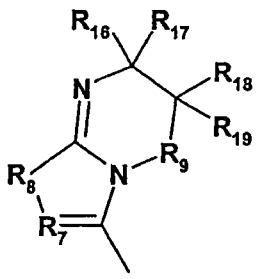
I

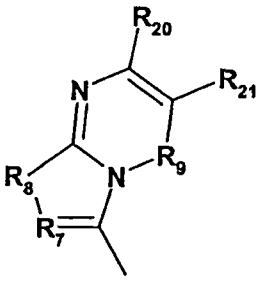
其中

R_1 是式(a)、(b)或(c)的残基，

(a) (b) (c)







R_2 是-$(CR_{22}R_{23})_{1-3}$-或-C(O)-；

R_3 和 R_8 各自独立地是 S； O； 或 NR_{24}；

R_4 和 R_5 各自独立地是任选地被 R_{25}-取代的 C_3-C_{12} 环烷基、C_1-C_{12} 烷基或饱和的 C_{8-12} 多环残基；或者任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基、芳基 C_{1-4} 烷基或杂芳基；其中 R_4 和/或 R_5 的至多 4 个碳原子任选地被 S、O 或 NR_{24} 取代；

R_6 是 H； C_1-C_6 烷基； C_3-C_6 环烷基； 或任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基、芳基 C_{1-4} 烷基或杂芳基；

R_7 是 CR_{28} 或 N；

R_9 是直连键； -$(CR_{22}R_{23})_{1-2}$-； 或 NR_{24}；

R_{10-23} 和 R_{28} 各自独立地是 H； F； Cl； Br； C_1-C_6 烷基； C_2-C_6 烷氧基烷基； C_1-C_6 卤代烷基； C_3-C_6 环烷基； 任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基或杂芳基； $CONR_{29}R_{30}$； $COOR_{29}$； CN； NO_2； 或 OR_{31}； 或

连接在相同碳原子上的两个 R_{10-19} 与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地含有至多两个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-7 元非芳族环；或

R_{17} 和 R_{18} 与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地含有至多两个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-7 元非芳族环；或

R_{20} 和 R_{21} 与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基或杂芳基；

R_{24}、R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是 H；C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烷氧基烷基；C_1-C_6 卤代烷基；C_3-C_7 环烷基；或任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基、芳基 C_{1-4} 烷基或杂芳基；

R_{25} 表示 1 至 4 个各自独立地具有以上关于 R_{10-23} 所给出的含义之一的取代基；

R_{26} 表示 1 至 4 个各自独立地选自以下的取代基：C_1-C_6 烷基；C_1-C_6 羟基烷基；C_2-C_6 烷氧基烷基；C_1-C_6 卤代烷基；C_3-C_6 环烷基；C_2-C_6 链烯基；C_3-C_6 环烯基；C_2-C_6 炔基；芳基；杂芳基；杂芳基 N-氧化物；F；Cl；Br；I；OH；OR_4；$CONH_2$；$CONHR_4$；$CONR_4R_4$；$OC(O)R_4$；$OC(O)OR_4$；$OC(O)NHR_4$；$OC(O)NR_4R_4$；OSO_2R_4；COOH；$COOR_4$；CF_3；CHF_2；CH_2F；CN；NO_2；NH_2；NHR_4；NR_4R_4；$NHC(O)R_4$；$NR_4C(O)R_4$；$NHC(O)NHR_4$；$NHC(O)NH_2$；$NR_4C(O)NHR_4$；$NR_4C(O)NR_4R_4$；$NHC(O)OR_4$；$NR_4C(O)OR_4$；$NHSO_2R_4$；$N(SO_2R_4)_2$；$NR_4SO_2R_4$；SR_4；$S(O)R_4$；SO_2R_4；$Si(CH_3)_3$ 和 $B(OC(CH_3)_2)_2$；

R_{27} 表示两个毗连的取代基，它们形成一个任选地含有至多两个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的成环的 4-7 元非芳族环；

R_{31} 是 C_1-C_6 烷基；C_3-C_7 环烷基；任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基、芳基 C_{1-4} 烷基或杂芳基；或 CF_3。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其选自 1,3-二环己基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲、1-环己基-3-环戊基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲、1-环庚基-3-环己基-2-(5,6-二氢-咪唑并

[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲、1,3-二环庚基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲、1-环己基-3-环辛基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲、1,3-二环己基-2-(6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲、1,3-二环辛基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲和 1,3-二环庚基-2-(6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲。

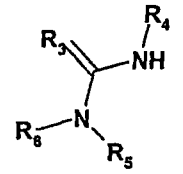
3. 一种药物组合物，其包含游离形式或可药用盐形式的权利要求 1 所述的化合物和可药用的稀释剂或载体。

4. 游离形式或可药用盐形式的权利要求 1 所述的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗由趋化因子受体之间的相互作用所介导的障碍或疾病、急性或慢性移植物排斥、炎性疾病、自身免疫性疾病或增殖性疾病。

5. 游离形式或可药用盐形式的权利要求 1 所述的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或抑制肿瘤侵袭、与肿瘤生长有关的症状、肿瘤的转移扩散、与肿瘤有关的血管生成或微小转移灶的生长。

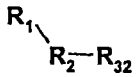
6. 权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物或其可药用的盐在制备药物中的用途，所述药物用于预防或对抗感染性疾病，特别是病毒感染或 AIDS 的进展。

7. 制备式 I 化合物的方法，其包括使式 II 的化合物



II

与式 III 的化合物反应，



III

其中 R_1 至 R_6 如权利要求 1 中所定义，R_{32} 是离去基团；

并且任选地将所得的游离形式的式 I 化合物转化成盐形式，或者将盐形式的式 I 化合物转化成游离形式。

8. 一种药物组合，其包含游离形式或可药用盐形式的权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物和选自免疫抑制剂、免疫调节剂、抗炎剂、抗增殖剂、抗瘤剂、化疗剂、抗感染剂、抗病毒剂和抗生素以及用于治疗急性髓性白血病的物质的另一种物质。

9. 权利要求 8 所述的组合，其包含抗逆转录病毒剂，特别是抗-HIV 剂。

10. 权利要求 9 所述的组合在制备药物中的用途，所述药物用于预防或对抗感染性疾病，特别是病毒感染或 AIDS 的进展。

11. 治疗或预防以下病症中的任何一种的方法：

i) 由趋化因子受体之间的相互作用所介导的障碍或疾病，

ii) 急性或慢性移植物排斥，

iii) 炎性或自身免疫性疾病，

iv) 增殖性疾病，

v) 与肿瘤侵袭或肿瘤生长有关的症状，

vi) 肿瘤的转移扩散、与肿瘤有关的血管生成和微小转移灶的生长，

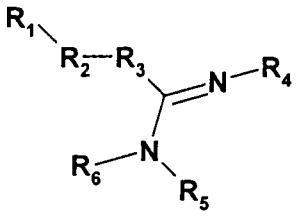
vii) 感染性疾病，特别是病毒感染，特别是 HIV 病毒的结合或进入，或者 AIDS 的进展，

其包括给所述的个体施用治疗有效量的权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物或其可药用的盐或权利要求 3 所述的药物组合物。

异硫脲衍生物

本发明涉及异硫脲衍生物、它们的制备方法、它们的用途以及包含它们的药物组合物。

更具体而言，本发明提供了式 I 的化合物

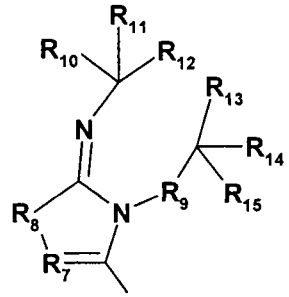


I

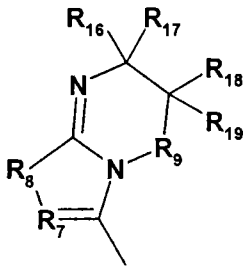
其中

R_1 是式(a)、(b)或(c)的残基

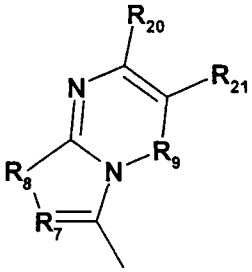
(a)



(b)



(c)



R_2 是-$(CR_{22}R_{23})_{1-3}$-或-C(O)-;

R_3 和 R_8 各自独立地是 S; O; 或 NR_{24};

R_4 和 R_5 各自独立地是任选地被 R_{25}-取代的 C_3-C_{12} 环烷基、C_1-C_{12} 烷基或饱和的 C_{8-12} 多环残基; 或者任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基、芳基 C_{1-4} 烷基或杂芳基; 其中 R_4 和/或 R_5 的至多 4 个碳原子任选地被 S、O 或 NR_{24} 取代;

R_6 是 H; C_1-C_6 烷基; C_3-C_6 环烷基; 或任选地被 R_{26}-和/或 R_{27}-取代的芳基、芳基 C_{1-4} 烷基或杂芳基;

R_7 是 CR_{28} 或 N;

R_9 是直连键; -$(CR_{22}R_{23})_{1-2}$-; 或 NR_{24};

R_{10-23}和R_{28}各自独立地是H; F; Cl; Br; C_1-C_6烷基; C_2-C_6烷氧基烷基; C_1-C_6卤代烷基; C_3-C_6环烷基; 任选地被R_{26}-和/或R_{27}-取代的芳基或杂芳基; $CONR_{29}R_{30}$; $COOR_{29}$; CN; NO_2; 或OR_{31}; 或

连接在相同碳原子上的两个R_{10-19}与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地含有至多两个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元非芳族环; 或

R_{17}和R_{18}与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地含有至多两个独立地选自N、O和S的杂原子的4-7元非芳族环; 或

R_{20}和R_{21}与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地被R_{26}-和/或R_{27}-取代的芳基或杂芳基;

R_{24}、R_{29}和R_{30}各自独立地是H; C_1-C_6烷基; C_2-C_6烷氧基烷基; C_1-C_6卤代烷基; C_3-C_7环烷基; 或任选地被R_{26}-和/或R_{27}-取代的芳基、芳基C_{1-4}烷基或杂芳基;

R_{25}表示1至4个各自独立地具有以上关于R_{10-23}所给出的含义之一的取代基;

R_{26}表示1至4个各自独立地选自以下的取代基: C_1-C_6烷基; C_1-C_6羟基烷基; C_2-C_6烷氧基烷基; C_1-C_6卤代烷基; C_3-C_6环烷基; C_2-C_6链烯基; C_3-C_6环烯基; C_2-C_6炔基; 芳基; 杂芳基; 杂芳基N-氧化物; F; Cl; Br; I; OH; OR_4; $CONH_2$; $CONHR_4$; $CONR_4R_4$; $OC(O)R_4$; $OC(O)OR_4$; $OC(O)NHR_4$; $OC(O)NR_4R_4$; OSO_2R_4; COOH; $COOR_4$; CF_3; CHF_2; CH_2F; CN; NO_2; NH_2; NHR_4; NR_4R_4; $NHC(O)R_4$; $NR_4C(O)R_4$; $NHC(O)NHR_4$; $NHC(O)NH_2$; $NR_4C(O)NHR_4$; $NR_4C(O)NR_4R_4$; $NHC(O)OR_4$; $NR_4C(O)OR_4$; $NHSO_2R_4$; $N(SO_2R_4)_2$; $NR_4SO_2R_4$; SR_4; $S(O)R_4$; SO_2R_4; $Si(CH_3)_3$和$B(OC(CH_3)_2)_2$;

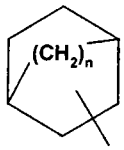
R_{27}表示两个毗连的取代基,它们形成一个任选地含有至多两个独立地选自N、O和S的杂原子的成环的(annulated)4-7元非芳族环;

R_{31}是C_1-C_6烷基; C_3-C_7环烷基; 任选地被R_{26}-和/或R_{27}-取代的芳基、芳基C_{1-4}烷基或杂芳基; 或CF_3。

任何烷基、链烯基或炔基可以是直链或支链的。卤代基是 F、Cl、Br 或 I。

芳基指的是苯基或萘基。

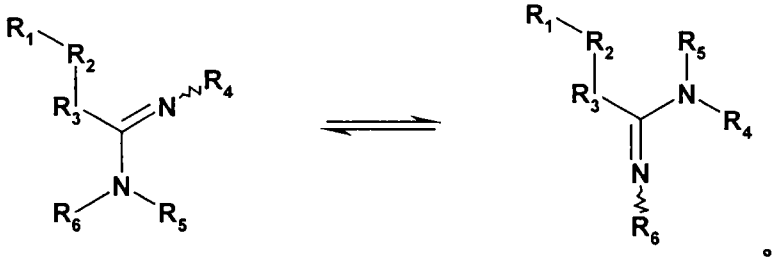
多环残基可以是例如任选地被 R_{25}-取代的金刚烷基、二环[3,2.1]辛基或



其中 n 是 1 或 2。

杂芳基指的是包含含有至多 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的单-、二-或三环系统的芳族环系。杂芳基的实例包括例如吡啶基、吲哚基、苯并噻唑基、噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基。含有 1 或 2 个杂原子的 3 至 7 元非芳族环的实例包括例如吗啉基、哌嗪基、哌啶基。

式 I 的化合物可以以多种可相互转化的互变异构体和 E/Z 异构体的形式存在，例如



。

它们可以以游离形式或以盐形式存在，所述的盐形式例如与例如有机酸或无机酸例如盐酸、乙酸形成的加成盐。当式 I 的化合物在分子中具有一个或多个不对称中心时，本发明应被理解为包括各种旋光异构体以及外消旋物、非对映异构体和其混合物。

在式 1 的化合物中，各自地或以任何亚组合形式优选下列含义：

1. (a) R_{10-23} 和 R_{28} 各自独立地是 H；或 C_1-C_6 烷基；

(b) 连接在相同碳原子上的两个 R_{10-19} 与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地含有至多两个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-6 元非芳族环；或

(c) R_{17}和 R_{18}与它们所连接的碳原子一起形成一个任选地含有至多两个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-7 元非芳族环；或

2. R_9是直连键；或-$CR_{22}R_{23}$-；

3. R_{24}、R_{29}和 R_{30}各自独立地是 H；C_1-C_6烷基；或 C_3-C_7环烷基；

4. R_7是 CR_{28}；

5. R_2是-$CR_{22}R_{23}$-；

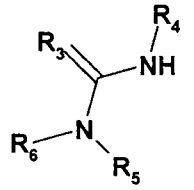
6. R_4和 R_5各自独立地是任选地被 R_{25}-取代的 C_5-C_9环烷基或 C_6-C_{12}烷基；或金刚烷基；其中 R_4和/或 R_5的至多 4 个碳原子任选地被 S、O 或 NR_{24}取代；

7. R_6是 H；或 C_1-C_6烷基；

8. R_3和 R_8各自独立地是 S；

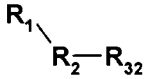
9. 芳基 C_{1-4}烷基是苄基；

本发明还涉及制备式 I 化合物的方法，其包括使式 II 的化合物



II

与式 III 的化合物反应，



III

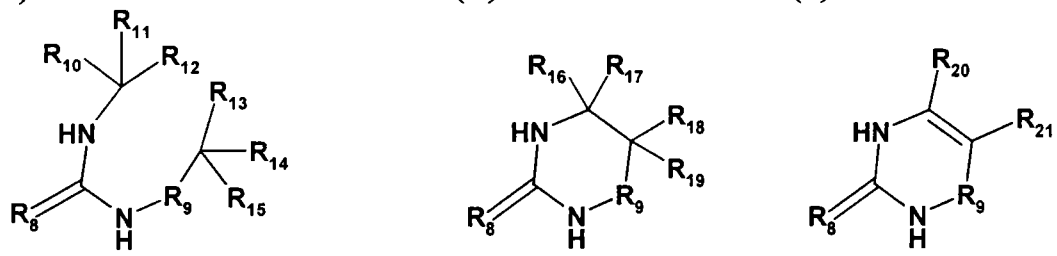
其中 R_{1-6}如上文所定义，R_{32}是离去基团；

并任选地将获得的游离形式的式 I 化合物转化成盐形式，或将盐形式的式 I 化合物转化成游离形式。

R_{32}优选地是卤代基，更优选地是氯。

式 III 的化合物是已知的或者可以通过使式 IV(a)、(b)或(c)的化合物与 1,3-二氯-丙酮反应并回收游离形式或盐形式的式 III 化合物来制备，

(a) (b) (c)



其中 R_{8-21} 如上文所定义。

式 II 和 IV 的化合物是已知的或者可以根据本领域中公知的方法来制备。

用下面的实施例来对本发明进行非限制性说明。

实施例 1

1,3-二环己基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲

将 N,N'-二环己基硫脲(0.21g, 1.0mmol)、3-氯甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑(0.72g, 3.0mmol)和乙腈(10ml)的混合物回流 4 小时。将沉淀滤出，用甲醇/乙醚结晶，得到 1,3-二环己基-2-(5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲的二盐酸盐。MS/ESI 379 [$M+H^+$]

实施例 2

1,3-二环己基-2-(3-甲基-2-甲基亚氨基-2,3-二氢-噻唑-4-基甲基)-异硫脲

1,3-二环己基-2-(3-甲基-2-甲基亚氨基-2,3-二氢-噻唑-4-基甲基)-异硫脲是由 4-氯甲基-3-甲基-3H-亚噻唑-2-基-甲基-胺制备的，使用与实施例 1 所述方法相似的方法，不同的是用 4-氯甲基-3-甲基-3H-亚噻唑-2-基-甲基-胺代替 3-氯甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑。MS/ESI 381 [$M+H^+$]。

用作起始材料的(4-氯甲基-3-甲基-3H-噻唑-2-亚基)-甲基-胺是按照下面的操作来进行制备的：

将 N,N'-二甲基硫脲(1.04g, 10.0mmol)、1,3-二氯丙酮(1.27g, 10.0mmol)和正丁醇(25ml)的混合物在 140℃下加热 1 小时。除去溶剂并将残余物用甲

醇/乙醚结晶，得到(4-氯甲基-3-甲基-3H-亚噻唑-2-基)-甲基-胺的盐酸盐。MS/ESI 177 [M+H$^+$]。

实施例 3

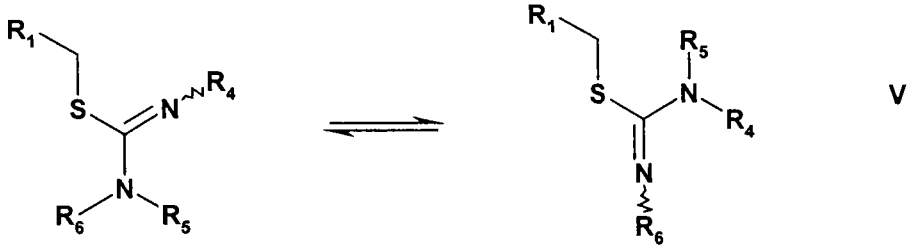
1,3-二环己基-2-(6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲

1,3-二环己基-2-(6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-3-基甲基)-异硫脲是由 3-氯甲基-6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑制备的，使用与实施例 1 所述方法相似的方法，不同的是用 3-氯甲基-6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑代替 3-氯甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑。MS/ESI 407 [M+H$^+$]。

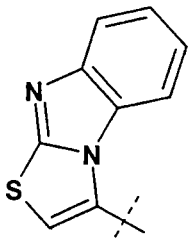
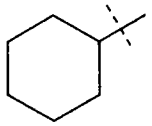
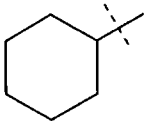
用作起始材料的 3-氯甲基-6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑是按照下面的操作来进行制备的:

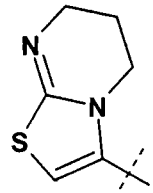
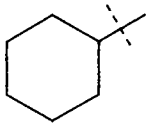
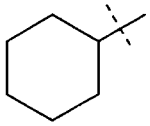
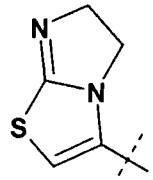
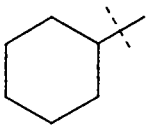
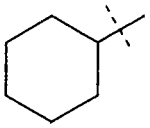
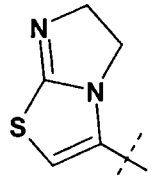
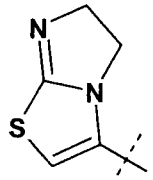
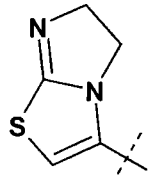
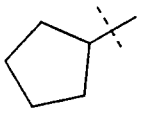
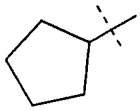
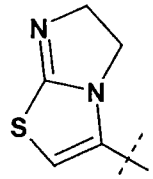
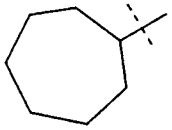
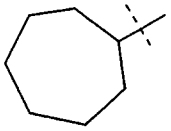
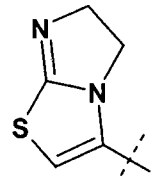
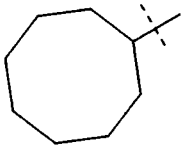
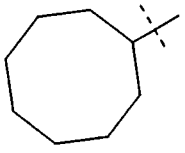
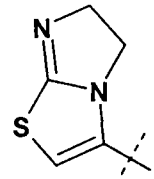
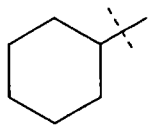
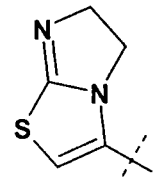
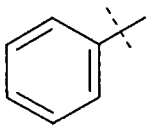
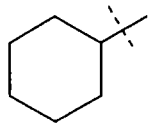
将 4,4-二甲基-咪唑烷-2-硫酮(1.0g, 7.5mmol)、1,3-二氯丙酮(1.00g, 7.5mmol)和乙腈(15ml)的混合物回流 2 小时。将无色沉淀滤出，干燥，混悬在 1-甲氧基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙烷中，随后，在 140℃下加热 2 小时。将沉淀滤出，用乙醚洗涤，得到 3-氯甲基-6,6-二甲基-5,6-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑的盐酸盐。MS/ESI 203 [M+H$^+$]。

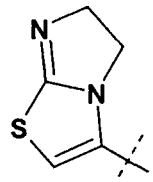
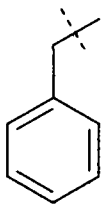
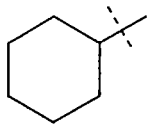
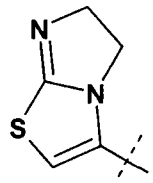
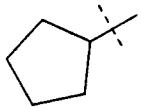
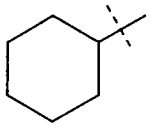
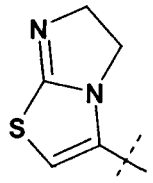
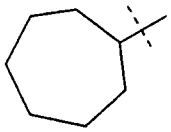
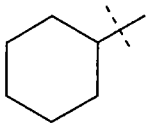
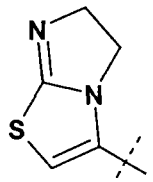
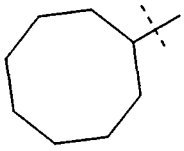
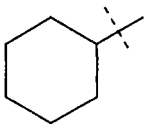
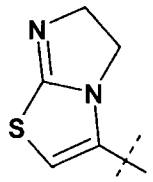
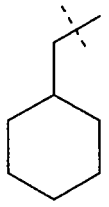
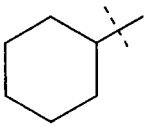
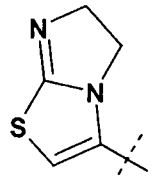
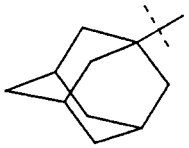
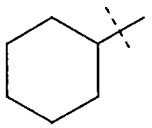
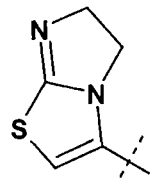
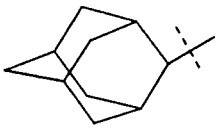
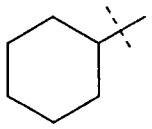
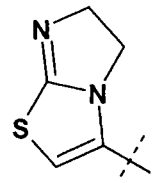
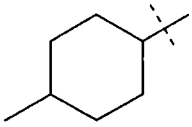
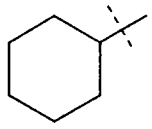
用相似的方法制备以下式 V 的实施例。

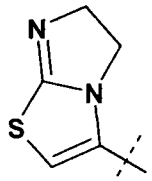
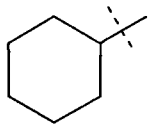
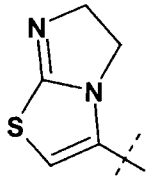
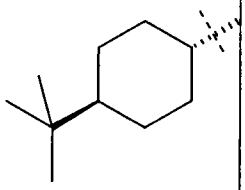
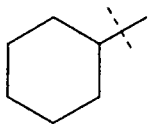
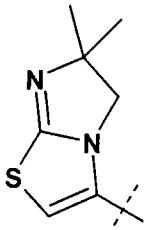
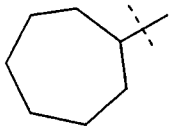
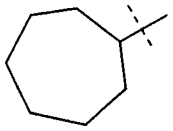


V

实施例	R_1	R_4	R_5	R_6	M^+
4			H		427

5			H		393
6			Me		393
7		Me	H	Me	243
8		异丙基	H	异丙基	299
9			H		351
10			H		407
11			H		435
12		H	H		297
13			H		373

14			**H**		**387**
15			**H**		**365**
16			**H**		**393**
17			**H**		**407**
18			**H**		**393**
19			**H**		**431**
20			**H**		**431**
21			**H**		**393**

22		正己基	H		381
23			H		435
24			H		435

游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物表现出有价值的药理学性质，例如，作为 CXCR4 拮抗剂，例如如体外试验所示的那样，因此适合用于治疗。CXCR4 是一种在包括单核细胞在内的许多正常组织中被表达的趋化因子受体 G 蛋白偶联受体(GPCR)。SDF-1(CXCL12)是该受体的同源配体，已知其用作驱动表达 CXCR4 的细胞的趋化性的化学引诱物。

a) CXCR4 膜结合测定

膜是由内源性表达 CXCR4 的 T 淋巴母细胞系 CEM 制得的。用 125-I 标记的 SDF-1α 用作放射性配体。将膜、放射性配体和式 I 化合物进行孵育并测定结合的放射性配体的量。将数据报告为 IC_{50}，即达到 50% [I-125]SDF-1α 结合抑制所需的化合物浓度。在本试验中，式 I 化合物具有 <50μM 的 IC_{50}。

b) CXCR4 功能测定-Ca^{2+}活动(mobilization)

在荷载了 Ca^{2+}-感知性荧光染料 Fluo-4 的 CEM 细胞中测量 SDF-1 诱导的来自细胞内储备的 Ca^{2+}活动。将荷载了 Fluo-4 的细胞与式 I 化合物一起进行孵育，然后用荧光成像读板仪记录 SDF-1 诱导的荧光的增加。将化合物的抑制作用表示为 IC_{50} 值，其表示将 SDF-1 响应降低 50%的化合物浓度。在本测定中，式 I 的化合物具有<50 μM 的 IC_{50} 值。

c) CXCR4 功能测定-趋化性

在具有多孔聚碳酸酯膜的 Transwell 组织培养插入物(insert)中对 SDF-1 刺激的细胞迁移(趋化性)进行评估。向上侧隔室中加入靶细胞(例如 Jurkat T 细胞、CEM 细胞或淋巴细胞),向下侧隔室中加入趋化因子 SDF-1。以相同的浓度向两个隔室中加入式 I 化合物。式 I 化合物抑制 SDF-1 诱导的趋化性，IC_{50} 值< 50μM。

因此，式 I 化合物可用于预防和/或治疗由趋化因子受体例如 CXCR4 与其配体之间的相互作用所介导的疾病或障碍，例如在移植中，如器官、组织或细胞同种异体移植物或异种移植物的急性或慢性排斥或移植物功能延迟恢复(delayed graft function)、自身免疫性疾病，例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、I 型或 II 型糖尿病以及与其有关的障碍、脉管炎、恶性贫血、舍格伦综合征、眼色素层炎、银屑病、斑形脱发等、变应性疾病，例如变应性哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎/结膜炎、变应性接触性皮炎、任选地具有潜在异常反应的炎性疾病，例如炎症性肠病、克隆病或溃疡性结肠炎、内源性哮喘、炎性肺损伤、炎性肝损伤、炎性肾小球损伤、动脉粥样硬化、骨关节炎、刺激性接触性皮炎以及另外的湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫性介导的障碍的皮肤表现、炎性眼病、角膜结膜炎、心肌炎或肝炎、缺血/再灌注损伤，例如心肌梗死、中风、肠缺血(gut ischemia)、肾衰竭或出血性休克、外伤性休克等、感染性疾病，例如中毒性休克(例如超抗原诱导的)、败血症性休克、成人型呼吸窘迫综合征或病毒感染，例如 HIV 病毒与表达 CXCR4 的细胞结合或进入所述细胞或者 AIDS 的进展。移植指的是例如细胞、组织或实体器官例如胰岛、干细胞、骨髓、角膜组织、神经元组织、心、肺、心肺联合、肾、肝、肠、胰腺、气管或食管的同种异体-或异种移植。慢性排斥也称为移植物血管病(graft vessel disease)。

在肿瘤例如实体瘤的进展、侵入或转移中涉及 CXCR4 信号转导。已经观察到与原发肿瘤有关的基质细胞或上皮细胞常常表达 SDF-1。在原发部位肿瘤的建立、生长、血管生成或局部侵入、例如在血管形成或通过与

血管有关的细胞的 SDF-1 表达促进肿瘤细胞进入血液或淋巴循环的过程中，例如在转移的早期，涉及 CXCR4/SDF-1 相互作用。

此外，骨髓细胞的 SDF-1 表达促进骨中表达 CXCR4 的肿瘤细胞的募集、粘附或增殖。其它部位或组织的 SDF-1 表达在这些部位的肿瘤的转移或建立中发挥相似的作用。多发性骨髓瘤是其中细胞向骨髓募集在肿瘤的建立和进展中发挥关键的寻靶、环境和增殖作用的一个癌症实例。

因此，本发明的化合物也可用于预防或治疗增殖性疾病，尤其是恶性增殖性或瘤性疾病，例如肿瘤，例如脑和其它中枢神经系统肿瘤(例如脑膜、脑、脊髓、颅神经以及中枢神经系统其它部分的肿瘤，例如成胶质细胞瘤或髓质母细胞瘤(medulla blastomas))；头和/或颈癌；乳腺肿瘤；循环系统肿瘤(例如心、纵隔和胸膜以及其它胸内器官、脉管肿瘤以及与脉管组织有关的肿瘤)；排泄系统(例如肾、肾盂、输尿管、膀胱、其它未特别指出的泌尿器官)肿瘤；胃肠道(例如食管、胃、小肠、结肠、结肠直肠、直肠乙状结肠连接部、直肠、肛门和肛管)肿瘤、涉及肝和肝内胆管、胆囊、其它未特别指出的胆道部分、胰腺、其它消化器官)的肿瘤；头颈肿瘤；口腔(唇、舌、龈、口腔底部、腭和口腔其它部分、腮腺以及唾液腺的其它部分、扁桃体、口咽、鼻咽、梨状隐窝、咽下部以及唇、口腔和咽的其它部位)肿瘤；生殖系统(例如外阴、阴道、宫颈、子宫体、子宫、卵巢以及与女性生殖器官有关的其它部位、胎盘、阴茎、前列腺、睾丸以及与男性生殖器官有关的其它部位)肿瘤；呼吸道肿瘤(例如鼻腔和中耳、附属的鼻窦、喉、气管、支气管和肺肿瘤，例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)；骨骼系统(例如骨和四肢的关节软骨、骨关节软骨和其它部位)肿瘤；皮肤肿瘤(例如皮肤的恶性黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌、皮肤的基底细胞癌、皮肤的鳞状细胞癌、间皮瘤、卡波西肉瘤)；和涉及其它组织(包括外周神经和自主神经系统、结缔组织和软组织、腹膜后腔和腹膜、眼睛和附属器、甲状腺、肾上腺以及其它内分泌腺和相关结构)的肿瘤、未特别提及的淋巴结的继发性恶性肿瘤、呼吸和消化系统的继发性恶性肿瘤以及其它部位的继发性恶性肿瘤、血液和淋巴系统的肿瘤(例如霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、

与 AIDS 有关的淋巴瘤、恶性免疫增生性疾病、多发性骨髓瘤和恶性浆细胞瘤、淋巴系白血病、急性或慢性髓性白血病、急性或慢性淋巴细胞白血病、单核细胞白血病、指定细胞类型的其它白血病、未指定细胞类型的白血病、淋巴组织、造血组织和相关组织的其它未指定的恶性肿瘤，例如弥漫型大细胞性淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤或皮肤 T-细胞淋巴瘤)。髓性癌包括例如急性或慢性髓性白血病。

在上下文中提及肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症时，也或者意指或者除此之外还意指在原器官或组织中和/或任何其它位置中的转移，无论该肿瘤和/或转移位于何处。式 I 的化合物特别适合用于在需要其的个体中治疗肿瘤侵袭或与该类肿瘤生长有关的症状、预防肿瘤的转移扩散或用于预防或抑制微小转移灶的生长，尤其是适合用于治疗或预防肿瘤向骨、例如向骨髓的转移扩散。在一个实施方案中，式 I 的化合物适合用于预防或治疗由 CXCR4 受体和/或 SDF-1 表达介导的转移、肿瘤侵袭或肿瘤生长。

在另一个实施方案中，式 I 的化合物适合用于在需要其的个体中抑制或控制失控的血管生成，例如由 CXCR4 和/或 SDF-1 介导的血管生成。

对于以上用途而言，所需的剂量当然将因施用方式、被治疗的特定病症以及所需的作用而变化。一般而言，以约 0.01-10 mg/kg 体重的日剂量进行全身施用可获得令人满意的结果。对于较大的哺乳动物、例如人，适用的日剂量为约 0.5 mg 至约 1000 mg，其可以方便地例如以每天不超过四次的分剂量或以延迟形式被施用。用于口服施用的适宜的单位剂型包含 0.1 至 500 mg、例如约 0.5 至 4 mg 活性成分。

式 I 的化合物可以通过任何常规途径施用，特别是肠内施用，例如口服施用，例如以片剂或胶囊剂的形式肠内施用，或者胃肠外施用，例如以可注射的溶液或混悬液形式胃肠外施用，局部施用，例如以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂的形式局部施用，或者以鼻或栓剂形式施用。包含游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物和至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物可以通过与可药用的载体或稀释剂进行混合用常规方法制备。

式 I 的化合物可以以游离形式或可药用盐形式例如上述可药用盐形式

被施用。该类盐可以用常规方法制备并且表现出与游离化合物相同级别的活性。

根据上述内容，本发明还提供了：

1.1 在需要该类治疗的个体中预防或治疗由趋化因子受体例如 CXCR4 受体与其配体之间的相互作用介导的障碍或病症、例如上述那些的方法，该方法包括给所述的个体施用有效量的式 I 化合物或其可药用的盐；

1.2 在需要该类治疗的个体中预防或治疗急性或慢性移植物排斥或者炎性或自身免疫性疾病、例如上述那些的方法，该方法包括给所述的个体施用有效量的式 I 化合物或其可药用的盐；

1.3 在需要该类治疗的个体中预防或治疗增殖性疾病、例如上述那些的方法，该方法包括给所述的个体施用有效量的式 I 化合物或其可药用的盐；

1.4 在需要该类治疗的个体中治疗肿瘤进展、侵袭或与该类肿瘤生长有关的症状、预防肿瘤的转移扩散或者预防或抑制微小转移灶的生长或者预防与肿瘤有关的血管生成、例如上述那些的方法，该方法包括给所述的个体施用有效量的式 I 化合物或其可药用的盐；

1.5 预防或对抗感染性疾病、例如病毒感染、特别是预防或对抗病毒与表达趋化因子受体的细胞结合或进入所述细胞、例如 HIV 病毒如 HIV-1 或 HIV-2 与表达 CXCR4 的细胞结合或进入所述细胞、或者 AIDS 进展的方法。

2. 用作药物、例如在以上 1.1 至 1.4 项下所述的任意一种方法中用作药物的式 I 化合物或其可药用的盐。

3. 药物组合物，例如在以上 1.1 至 1.4 中所述的任意一种方法中使用的药物组合物，其包含式 I 化合物或其可药用的盐以及可药用的稀释剂或载体。

4. 用于制备在以上至 1.4 中所述的任意一种方法中使用的药物组合物的式 I 化合物或其可药用的盐。

式 I 化合物可以作为唯一的活性成分被施用，或者与例如作为辅剂的

其它药物联合施用，所述的其它药物例如免疫抑制或免疫调节方案或其它抗炎剂(例如用于治疗或预防同种异体移植物或异种移植物急性或慢性排斥或者炎性或自身免疫性障碍的上述药物)、化疗剂或抗感染剂，例如抗病毒剂，例如抗逆转录病毒剂或抗生素。例如，式 I 化合物可以与以下物质组合使用：钙调磷酸酶抑制剂，例如环孢菌素 A 或 FK 506；mTOR 抑制剂，例如雷帕霉素、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、CCI779、ABT578、AP23573、AP23464、AP23675、AP23841 或 TAFA-93；具有免疫抑制性质的子囊霉素，例如 ABT-281、ASM981 等；皮质类固醇；环磷酰胺；硫唑嘌呤；甲氨蝶呤；来氟洛米；咪唑立宾；霉酚酸；霉酚酸酯；15-去氧斯潘格宁或它们的免疫抑制同系物、类似物或衍生物；1-磷酸鞘氨醇受体激动剂，例如 FTY720；白细胞受体例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD11a/CD18、CD25、CD27、CD28、CD40、CD45、CD58、CD80、CD86、CD137、ICOS、CD150(SLAM)、OX40、4-1BB 或其配体例如 CD154 的单克隆抗体或其拮抗剂；其它免疫调节化合物，例如具有至少一部分 CTLA4 或其突变体的胞外结构域、例如至少与非-CTLA4 蛋白序列结合的 CTLA4 或其突变体、例如 CTLA4Ig (例如称为 ATCC 68629)或其突变体、例如 LEA29Y 的胞外部分的重组结合分子；粘附分子抑制剂，例如 LFA-1 拮抗剂、ICAM-1 或-3 拮抗剂、VCAM-4 拮抗剂或 VLA-4 拮抗剂；或抗趋化因子抗体或抗趋化因子受体抗体或低分子量趋化因子受体拮抗剂，例如抗 MCP-1 抗体。

本文所用的术语“抗病毒剂”包括但不限于抗逆转录病毒剂；对抗病毒的抗体；例如抗-HIV 抗体；逆转录酶抑制剂；例如 HIV 逆转录酶抑制剂，尤其是核苷类似物，如得自 GlaxoSmithKline 的 Retrovir® (3'-叠氮基-3'-脱氧嘧啶，齐多夫定)和 3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(AZT)、得自 Hoffmann-LaRoche 的 HIVID® (2',3'-二脱氧胞苷，扎西他滨)、得自 Bristol-Myers-Squibb 的 Videx®或 VidexEC® (2',3'二脱氧肌苷，地达诺新)、得自 GlaxoSmithKline 的 Epivir® (拉米夫定)、得自 Bristol Myers-Squibb 的 Zerit® (司他夫定)、得自 Gilead 的 Viread® (替诺福韦

DF)、得自 GlaxoSmithKline 的 ziagen® (阿巴卡韦)、得自 Gilead Sciences 的 Emtriva® (恩曲他滨, FTC); 或非-核苷类似物，如例如得自 Pfizer 的 rescriptor®(地拉夫定)、得自 Bristol Meyer Squibb 的 Sustiva®(依非韦仑)、得自 Boehringer-Ingelheim 的 viramune®(奈韦拉平); 11-环丙基-5,11-二氢-4-甲基-(6H)-二吡啶并[3,2-b;2',3'-e]-[1,4]二氮杂䓬-6-酮、磷甲酸(trisodium phosphonoformate)、21-tungstenato-9-锑酸铵、1-β-D-呋喃核糖氧基-1,2,4-三唑-3-甲酰胺; 病毒或逆转录病毒蛋白酶抑制剂，例如病毒天冬氨酸蛋白酶抑制剂，例如 HIV 蛋白酶抑制剂，如得自 GlaxoSmithKline 的 aganerase® (安泼那韦)、得自 Bristol-Myers Squibb 的 reyataz®(阿扎那韦(atazanavir))、得自 GSK 的 lexiva®(膦沙那韦)、得自 Merck & Co.的 Crixivan®(茚地那韦); 得自 Agouron 的 viracept®(奈非那韦)、得自 Abbott 的 norvir®(利托那韦); 得自 Hoffmann-LaRoche 的 fortovase®和 Invirase®(沙奎那韦); 和其它化合物如拉西那韦(5(S)-(叔丁氧基羰基氨基)-4(S)-羟基-6-苯基-2(R)(2,3,4-三甲氧基苯基甲基)-己酰基-(L)-缬氨酰基-N-(2-甲氧基-乙基)-酰胺)、阿霉素、得自 GlaxoWellcome 的 KVX-478; 得自 Vertex 的 VX-478; 得自 Kissei Pharmaceuticals 的 141W94; 得自 Agouron 的 AG-1343; 得自 Nippon Mining 的 KNI-272; 得自 Upjohn 的 U-96988; 得自 Boehringer-Ingelheim 的 BILA-2011BS(帕利那韦); 防止病毒穿入的化合物，如例如 polymannoacetate; 融合抑制剂，如例如得自 Hofffmann-LaRoche 的 fuzeon®(恩夫韦地(enfuvirtide), T-20); 或它们的任何组合，如得自 GlaxoKlineSmith 的 Epzicom®(阿巴卡韦和拉米夫定)、得自 GlaxoKlineSmith 的 Trizivir®(阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定)、得自 Gilead Sciences 的 Truvada®(恩曲他滨和 Tenofir DF)、得自 GlaxoKlineSmith 的 Combivir®(拉米夫定和齐多夫定)、得自 Abbott 的 kaletra®(洛匹那韦和利托那韦)。术语“抗病毒剂”还包括治疗由病毒感染例如 HIV 感染引起的免疫抑制所造成的机会性感染的物质。

本文所用的术语“HIV”包括但不限于 HIV-1 和 HIV-2。

式 I 化合物还可有利地与其它抗增殖剂组合使用。该类抗增生剂包括

但不限于芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、烷化剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、COX-2 抑制剂、MMP 抑制剂、mTOR 抑制剂、抗肿瘤抗代谢剂、铂化合物、降低蛋白激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物、促性激素释放素激动剂、抗雄激素药、bengamides、二膦酸盐、抗增殖抗体和替莫唑胺(TEMODAL®)。

本文所用的术语“芳香酶抑制剂”指的是抑制雌激素产生、即抑制底物雄甾烯二酮和睾酮分别向雌酮和雌二醇转化的化合物。该术语包括但不限于甾类化合物，尤其是依西美坦和福美司坦，特别是非甾类化合物，尤其是氨鲁米特、伏罗唑、法曲唑、阿那曲唑和非常特别是来曲唑。依西美坦可以例如以其市售形式、例如以商标 AROMASIN™ 市售的形式施用。福美司坦可以例如以其市售形式、例如以商标 LENTARON™ 市售的形式施用。法曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标 AFEMA™ 市售的形式施用。阿那曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标 ARIMIDEX™ 市售的形式施用。来曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标 FEMARA™ 或 FEMAR™ 市售的形式施用。氨鲁米特可以例如以其市售形式、例如以商标 ORIMETEN™ 市售的形式施用。

包含为芳香酶抑制剂的抗瘤剂的本发明的组合特别可用于治疗激素受体阳性的乳腺肿瘤。

本文所用的术语“抗雌激素药”指的是在雌激素受体水平上拮抗雌激素效应的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬可以例如以其市售形式、例如以商标 NOLVADEX™ 市售的形式施用。盐酸雷洛昔芬可以例如以其市售形式、例如以商标 EVISTA™ 市售的形式施用。氟维司群可以如 US 4,659,516 中所公开的那样进行配制或者其可以例如以其市售形式、例如以商标 FASLODEX™ 市售的形式施用。

本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于包括但不限于拓扑替康、伊立替康、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物 PNU-166148

(WO 99/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可以例如以其市售形式、例如以商标 CAMPTOSAR™ 市售的形式施用。拓扑替康可以例如以其市售形式、例如以商标 HYCAMTIN™ 市售的形式施用。

本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环类的多柔比星(包括脂质体制剂，例如 CAELYX™)、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星，蒽醌类的米托蒽醌和洛索蒽醌，以及鬼臼毒素类的依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷可以例如以其市售形式、例如以商标 ETOPOPHOS™ 市售的形式施用。替尼泊苷可以例如以其市售形式、例如以商标 VM 26-BRISTOL™ 市售的形式施用。多柔比星可以例如以其市售形式、例如以商标 ADRIBLASTIN™ 市售的形式施用。表柔比星可以例如以其市售形式、例如以商标 FARMORUBICIN™ 市售的形式施用。伊达比星可以例如以其市售形式、例如以商标 ZAVEDOS™ 市售的形式施用。米托蒽醌可以例如以其市售形式、例如以商标 NOVANTRON™ 市售的形式施用。

术语“微管活性剂”指的是微管稳定剂和微管去稳定剂，包括但不限于紫杉烷类的紫杉醇和多西他赛；长春花属生物碱，例如长春花碱，尤其是硫酸长春花碱、长春新碱，尤其是硫酸长春新碱，和长春烯碱；以及 discodermolide 和埃坡霉素(epothilone)，如埃坡霉素 B 和 D。多西他赛可以例如以其市售形式、例如以商标 TAXOTERE ™ 市售的形式施用。硫酸长春花碱可以例如以其市售形式、例如以商标 VINBLASTIN R. P.™ 市售的形式施用。硫酸长春新碱可以例如以其市售形式、例如以商标 FARMISTIN™ 市售的形式施用。Discodermolide 可以例如如 US 5,010,099 中所公开的那样获得。

本文所用的术语“烷化剂”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺和苯丙氨酸氮芥。环磷酰胺可以例如以其市售形式、例如以商标CYCLOSTIN ™市售的形式施用。异环磷酰胺可以例如以其市售形式、例如以商标 HOLOXAN ™市售的形式施用。

术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂” 指的是抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增殖活性的化合物。

术语“法尼基转移酶抑制剂”指的是抑制法尼基转移酶并具有抗增殖活性的化合物。

术语“COX-2 抑制剂”指的是抑制 2 型环加氧酶(COX-2)并具有抗增殖活性的化合物，如塞来考昔(Celebrex®)、罗非考昔(Vioxx®)和鲁米考昔(lumiracoxib)(COX189)。

术语“MMP 抑制剂”指的是抑制基质金属蛋白酶(MMP)并具有抗增殖活性的化合物。

术语“mTOR 抑制剂”指的是抑制哺乳动物的雷帕霉素靶标(mTOR)并具有抗增殖活性的化合物，如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(Certican™)、CCI-779 和 ABT578。

术语“抗肿瘤抗代谢剂”包括但不限于5-氟尿嘧啶、喃氟啶、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、磷酸氟达拉滨、5-氟尿苷、吉西他滨、6-巯基嘌呤、羟基脲、甲氨蝶呤、依达曲沙和该类化合物的盐，还包括ZD 1694 (RALTITREXED™)、LY231514 (ALIMTA™)、LY264618 (LOMOTREXOL™)和OGT719。

本文所用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂和奥沙利铂。卡铂可以例如以其市售形式、例如以商标CARBOPLAT™市售的形式施用。奥沙利铂可以例如以其市售形式、例如以商标ELOXATIN™市售的形式施用。

本文所用的术语“降低蛋白激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物”包括但不限于降低例如血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、c-Src、蛋白激酶C、血小板衍生生长因子(PDGF)、Bcr-Abl酪氨酸激酶、c-kit、Flt-3和胰岛素样生长因子I受体(IGF-IR)以及细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)活性的化合物和具有降低蛋白激酶活性之外的其它作用机理的抗血管生成化合物。

降低 VEGF 活性的化合物尤其是抑制 VEGF 受体、尤其是 VEGF 受体的酪氨酸激酶活性的化合物和与 VEGF 结合的化合物，并且特别是在 WO 98/35958(描述了式 I 化合物)、WO 00/09495、WO 00/27820、WO

00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819、WO 01/55114、WO 01/58899 和 EP 0 769 947 中一般性地和具体地公开的那些化合物、蛋白质和单克隆抗体；M. Prewett 等人在 Cancer Research 59(1999) 5209-5218 中、F. Yuan 等人在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 93 卷, 第 14765-14770 页, 1996 年 12 月中、Z. Zhu 等人在 Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 中和 J. Mordenti 等人在 Toxicologic Pathology,第 27 卷,第 1 期, 第 14-21 页, 1999 中所述的那些; WO 00/37502 和 WO 94/10202 中所述的那些; M. S. O' Reilly 等人, Cell 79, 1994, 315-328 所述的 Angiostatin™；和 M. S. O' Reilly 等人, Cell 88, 1997, 277-285 所述的 Endostatin™;

降低 EGF 活性的化合物尤其是抑制 EGF 受体、尤其是 EGF 受体的酪氨酸激酶活性的化合物和与 EGF 结合的化合物，并且特别是在 WO 97/02266(描述了式 IV 化合物)、EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 和尤其是 WO 96/33980 中一般性地和具体地公开的那些化合物;

降低 c-Src 活性的化合物包括但不限于下文所定义的抑制 c-Src 蛋白酪氨酸激酶活性的化合物和 SH2 相互作用抑制剂，如在 WO97/07131 和 WO97/08193 中所公开的那些;

抑制 c-Src 蛋白酪氨酸激酶活性的化合物包括但不限于属于吡咯并嘧啶、尤其是吡咯并[2,3-d]嘧啶、嘌呤、吡唑并嘧啶、尤其是吡唑并[3,4-d]嘧啶、吡唑并嘧啶、尤其是吡唑并[3,4-d]嘧啶和吡啶并嘧啶、尤其是吡啶并[2,3-d]嘧啶类结构的化合物。该术语优选地指的是在 WO 96/10028、WO 97/28161、WO97/32879 和 WO97/49706 中所公开的化合物;

降低蛋白激酶 C 活性的化合物尤其是在 EP 0 296 110(WO 00/48571 中所述的药物制剂)中所公开的那些为蛋白激酶 C 抑制剂的星孢素衍生物;

降低蛋白激酶活性并且也可以与本发明的化合物组合使用的其它特定化合物有伊马替尼(Gleevec®/Glivec®)、米哚妥林、Iressa™(ZD1839)、PKI166 、 Vatalanib 、 ZD6474 、 GW2016 、 CHIR-200131 、

CEP-7055/CEP-5214、CP-547632 和 KRN-633;

具有降低蛋白激酶活性之外的其它作用机理的抗血管生成化合物包括但不限于例如沙立度胺(THALOMID)、塞来考昔(Celebrex)、SU5416 和 ZD6126。

本文所用的术语“促性激素释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、性瑞林和醋酸性瑞林。性瑞林在 US 4,100,274 中被公开并且可以例如以其市售形式、例如以商标 ZOLADEX™ 市售的形式施用。阿巴瑞克可以例如如 US 5,843,901 中所公开的那样进行配制。

本文所用的术语“抗雄激素药”包括但不限于比卡鲁胺(CASODEX™)，其可以例如如 US 4,636,505 中所公开的那样进行配制。

术语“bengamide”指的是具有抗增殖性质的 bengamide 和其衍生物。

本文所用的术语“二膦酸盐”包括但不限于依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“依替膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 DIDRONEL™ 市售的形式施用。“氯膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 BONEFOS™ 市售的形式施用。“替鲁膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 SKELID™ 市售的形式施用。“帕米膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 AREDIA™ 市售的形式施用。“阿仑膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 FOSAMAX™ 市售的形式施用。“伊班膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 BONDRANAT™ 市售的形式施用。“利塞膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 ACTONEL™ 市售的形式施用。“唑来膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 ZOMETA™ 市售的形式施用。

本文所用的术语“抗增殖抗体”包括但不限于曲妥单抗(Herceptin™)、曲妥单抗-DM1、埃罗替尼(erlotinib)(Tarceva™)、贝伐单抗(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)和 2C4 抗体。

对于急性髓性白血病(AML)的治疗而言，可以将式 I 化合物与标准白血病疗法组合使用，尤其是将其与用于治疗 AML 的疗法组合使用。式 I

化合物特别可以与例如法尼基转移酶抑制剂和/或其它可用于治疗 AML 的药物如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、碳铂和米哚妥林组合使用。

通过代码号、通用名或商标名确定的活性物质的结构可以得自现行版本的标准汇编“The Merck Index”或得自数据库，例如 Patents International (例如 IMS World Publications)。

可以与式 I 化合物组合使用的上述化合物可以如现有技术例如以上所引用的文件中所述的那样进行制备和施用。

在式 I 化合物与其它免疫抑制/免疫调节剂、抗炎剂、抗增殖剂、抗感染剂、抗病毒剂或化疗联合施用的情况中，共同施用的免疫抑制剂、免疫调节剂、抗炎剂、抗增殖剂、抗感染剂、抗病毒剂或化疗化合物的剂量当然将根据所用的共同施用药物的类型(例如其是甾类化合物还是钙调磷酸酶抑制剂)、所用的具体药物、所治疗的病症等而变化。根据上述内容，本发明在另一方面还提供了：

5. 如上所述的方法，其包括共同施用、例如以并行或相继方式共同施用治疗有效的无毒量的式 I 化合物和至少一种第二种药物，例如免疫抑制剂、免疫调节剂、抗炎剂、抗增殖剂、抗肿瘤抗感染剂、抗病毒剂、抗生素或化疗药物，例如上文所述的那些。

6. 药物组合，例如套药盒，其包含 a)第一种物质，其是 CXCR4 拮抗剂，例如本文所公开的游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物，和 b)至少一种联用物质，例如免疫抑制剂、免疫调节剂、抗炎剂、抗增殖剂、抗感染剂或化疗药物。该套药盒可以包括关于其施用的说明书。

本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等指的是将所选择的治疗剂施用于单个患者，并且旨在包括其中各物质不一定通过相同的施用途径或在相同时间进行施用的治疗方案。

本文所用的术语“药物组合”指的是通过将一种以上的活性成分相混合或组合而得到的产品，它包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”指的是活性成分例如式I化合物与联用物质以单一实体或剂量

形式被同时施用于患者。术语“非固定组合”指的是活性成分例如式I化合物与联用物质作为分开的实体被同时、并行或无特定时间限制地相继施用于患者，所述施用在患者身体内提供治疗有效水平的2种化合物。后者也适用于鸡尾酒疗法(cocktail therapy)，例如施用3种或更多种活性成分。