



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 11 391 T2** 2005.07.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 148 875 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 11 391.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA00/00104**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 903 441.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/45814**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.07.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/395**

A61K 31/4427, A61P 7/06, A61P 37/00,

A61P 35/02, A61P 29/02, A61P 17/02

(30) Unionspriorität:

118225 P 02.02.1999 US

(73) Patentinhaber:

AnorMED Inc., Langley, British Columbia, CA

(74) Vertreter:

v. Fünér Ebbinghaus Finck Hano, 81541 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**MACFARLAND, Trevor, Ronald, Vancouver, CA;
MILLER, W., Andrew, Wallingford OX10 9EF, GB;
BRIDGER, Gary J., Bellingham, Wash., US;
ABRAMS, Michael J., Custer, Wash., US; HENSON,
Geoffrey W., Ferndale, Wash., US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR ERHÖHUNG DER ANZAHL WEISSER BLUT-
ZELLEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Gegenstand der Erfindung ist das Gebiet der Therapeutika und medizinischen Chemie. Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung bestimmter cyclischer Polyamine zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Leukozytenzahlen bei Patienten.

Hintergrund des Standes der Technik

[0002] Leukozyten spielen eine signifikante Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit und Lebensfähigkeit von Tieren, einschließlich Menschen. Diese Leukozyten schließen Neutrophile, Makrophagen und Basophile/Mastzellen wie auch B- und T-Zellen des Immunsystems ein. Leukozyten (wie auch Erythrozyten und Thrombozyten) werden mittels des hämatopoietischen Systems als Antwort auf eine Anzahl von Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel kolonienstimulierenden Faktoren (CSF) und verschiedenen Cytokinen, kontinuierlich ersetzt. Die Nukleotidsequenzen, kodierend eine Anzahl dieser Wachstumsfaktoren, wurden kloniert und sequenziert. Der vielleicht am bekanntesten von diesen ist der Granulozyten-kolonienstimulierende-Faktor (G-CSF), der zur Anwendung bei der Entgegenwirkung der Chemotherapie-bedingten negativen Wirkungen zugelassen wurde. Eine Besprechung der hämatopoietischen Wirkungen dieses Faktors kann zum Beispiel in US-Patent Nr. 5,582,823 gefunden werden.

[0003] Während endogene Wachstumsfaktoren pharmakologisch wirksam sind, liegt den weithin bekannten Nachteilen des Einsatzes von Proteinen und Peptiden, im Gegensatz zu kleinen Molekülen, als Pharmazeutika der Bedarf zu Grunde, das Repertoire dieser Wachstumsfaktoren um Verbindungen, die selbst kleine Moleküle sind, zu erweitern. In einem anderen Aspekt sind diese kleinen Moleküle im Vergleich zu Proteinen und Peptiden vorteilhaft, wenn die Herstellung in großen Mengen erwünscht ist.

[0004] Eine Anzahl cyclischer Polyamin-Virostatika wurden in einer Reihe von US-Patenten und Patentanmeldungen im Laufe der letzten Jahre beschrieben. Zu diesen Patenten zählen US-Patente Nr. 5,021,409; 5,583,131; 5,698,546 und 5,817,807. Die gleichzeitig anhängige Anmeldeungsreihe Nr. 09/111,895, angemeldet am 8. Juli 1998, beschreibt zusätzliche Verbindungen. Diese Patente beschreiben die Strukturmerkmale der cyclischen Polyamin-Virostatika.

[0005] Außerdem werden in US-Patenten Nr. 5,612,478; 5,756,728; 5,801,281 und 5,606,053 verbesserte Verfahren zur Herstellung einiger dieser

Verbindungen beschrieben.

[0006] Es wurde nun ermittelt, dass die in den vorstehend erwähnten Patenten beschriebenen cyclischen Polyamin-Virostatika sowohl die Wirkung der verbesserten Leukozytenbildung haben als auch antivirale Eigenschaften aufweisen. Folglich sind diese Mittel nützlich, wenn sich die Behandlung auf die zur Leukopenie führenden Aktivitäten im Knochenmark auswirkt, wobei sie folglich die Nebenwirkungen der Chemotherapie und Strahlentherapie kontrollieren, den Erfolg der Knochenmarkstransplantation verbessern, die Wundheilung und Behandlung von Verbrennungen verbessern wie auch bakterielle Infektionen bei der Leukämie bekämpfen.

[0007] Die Entgegenhaltung der vorstehenden Dokumente ist nicht als ein Zugeständnis beabsichtigt, dass jedwedes des Vorstehenden zum Stand der Technik gehört. Alle bisher gemachten Angaben oder Darstellungen bezüglich des Inhalts dieser Dokumente basieren auf den Anmeldern verfügbaren Informationen und stellen kein Zugeständnis bezüglich der Richtigkeit der Daten oder des Inhalts dieser Dokumente dar.

Offenbarung der Erfindung

[0008] Die Erfindung ist auf die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Tierpatienten, insbesondere veterinären und menschlichen Patienten, bei denen eine unzulängliche Leukozytenzahl vorliegt oder die von einer Steigerung der Leukozyten Spiegel profitieren würden. Die erfindungsgemäße Verwendung setzt cyclische Polyamine, einschließlich derjenigen ein, die in den Patenten beschrieben wurden.

[0009] Ein erfindungsgemäßer Aspekt ist deshalb auf die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikamentes zur Steigerung der Leukozytenzahl bei einem Patienten gerichtet, der einer solchen Steigerung der Leukozyten bedarf, welches Verfahren die Verabreichung einer Menge einer Verbindung der Formel (1) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, die zur Steigerung der Leukozyten Spiegel wirksam ist, an genannten Patienten umfasst.

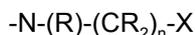
[0010] Es ist nach einem ersten erfindungsgemäßen Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel

Z-Linker-Z' (1)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereitgestellt, worin Z für ein cyclisches Polyamin enthaltend 9 – 32 Ringglieder steht, von denen 3 – 8 Stickstoffatome darstellen, wobei die genannten Stickstoffatome

durch mindestens 2 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind und worin genannter Heterocyclus außer Stickstoff zusätzliche Heteroatome optional enthalten kann und/oder an ein zusätzliches Ringsystem kondensiert sein kann;

Z' wie durch Z vorstehend definiert ist oder als Alternative die Formel



darstellt,

worin jedes R unabhängig H oder ein unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl (1 – 6 C) darstellt, n für 1 oder 2 steht und X für einen aromatischen Ring, einschließlich heteroaromatischer Ringe, steht oder ein Mercaptan darstellt;

„Linker“ eine Bindung, Alkylen (1 – 6C), darstellt oder aus Aryl, kondensiertem Aryl, bestehen kann, wobei jedes optional Stickstoff- oder Schwefelatome enthält und worin jeder Linker Ketogruppen und/oder Sauerstoffatome enthalten kann;

zur Herstellung eines Medikamentes zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines hämatopoietischen Defizits durch Chemotherapie oder Strahlentherapie, aplastische Anämie, Leukämie, arzneimittelinduzierte Anämie oder zur Verbesserung des Transplantatonsuccesses oder zur Verbesserung der Wundheilung oder zur Besserung bakterieller Entzündungen.

[0011] Weitere erfindungsgemäße Aspekte sind auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, enthaltend die Verbindung der Formel (1) zur Verwendung bei der Bewirkung der Steigerung der Leukozytenzahl bei einem Tierpatienten.

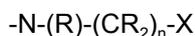
[0012] Die Verbindungen der Formel (1) stellen die folgende Formel dar:



worin Z für ein cyclisches Polyamin enthaltend 9 – 32 Ringglieder steht, von denen 3 – 8 Stickstoffatome darstellen;

wobei die genannten Stickstoffatome durch mindestens 2 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, worin genannter Heterocyclus außer Stickstoff zusätzliche Heteroatome optional enthalten kann und/oder an ein zusätzliches Ringsystem kondensiert sein kann.

[0013] Z' kann in einer Form wie durch Z vorstehend definiert ausgeführt sein oder kann als Alternative die Formel



sein,

worin jedes R unabhängig H oder ein unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl (1 – 6 C) darstellt,

n für 1 oder 2 steht und

X für einen aromatischen Ring, einschließlich heteroaromatischer Ringe, steht oder ein Mercaptan darstellt;

„Linker“ eine Bindung, Alkylen (1 – 6 C), darstellt oder aus Aryl, kondensiertem Aryl, in einer Alkylkette enthaltenen Sauerstoffatomen bestehen kann oder Ketogruppen oder Stickstoff- oder Schwefelatome enthalten kann.

[0014] Die bevorzugten Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen werden nachstehend besprochen.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0015] [Fig. 1](#) ist eine grafische Darstellung, welche das Ansprechen einzelner menschlicher Patienten auf die intravenöse Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung zeigt.

[0016] [Fig. 2](#) ist eine grafische Darstellung, welche das Ansprechen hinsichtlich der Steigerung der Leukozytenzahlen zeigt, welche bei HIV-infizierten Patienten beobachtet wurden, die AMD-3100 mittels Dauerinfusion für eine Dauer bis zu 10 konsekutiven Tagen erhielten.

Ausführungsweisen der Erfindung

[0017] Die erfindungsgemäß nützlichen Verbindungen sind von der allgemeinen Formel, die als Formel (I) vorstehend dargelegt ist. Bestimmte Ausführungsformen sind bevorzugt; unter diesen sind die in den vorstehend inkorporierten US-Patenten eingeschlossenen Verbindungen dargelegt.

[0018] Im Allgemeinen stellen bevorzugte Ausführungsformen von Z und Z' cyclische Polyamin-Anteile, die von 9 – 24 C, die 3 – 5 Stickstoffatome einschließen, dar. Insbesondere bevorzugt sind 1,5,9,13-Tetraazacyclohexadecan; 1,5,8,11,14-Pentaazacyclohexadecan; 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan; 1,5,9-Triazacyclododecan; 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan und dergleichen, einschließlich solcher cyclischer Polyamine, die an einen zusätzlichen aromatischen oder heteroaromatischen Ring kondensiert sind und/oder die ein Heteroatom mit Ausnahme eines im Ring inkorporierten Stickstoffs enthalten. Ausführungsformen, worin das cyclische Polyamin ein kondensiertes zusätzliches cyclisches System oder ein oder mehrere zusätzliche Heteroatom(e) enthält, werden in US-Patent Nr. 5,698,546 beschrieben. Auch bevorzugt sind: 3,7,11,17-Tetraazabicyclo(13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trien; 4,7,10,17-Tetraazabicyclo(13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trien; 1,4,7,10-Tetraazacyclotetradecan; 1,4,7-Triazacyclotetradecan; und

4,7,10-Triazabicyclo(13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trien.

[0019] Wenn Z' mit Ausnahme eines wie in Z definierten cyclischen Polyamins ist, sind seine bevorzugten Ausführungsformen in US-Patent Nr. 5,817,807 dargelegt.

[0020] Bevorzugte Formen der Linker-Anteile schließen die ein, worin der Linker eine Bindung darstellt oder worin der Linker einen aromatischen Anteil einschließt, der durch Alkylen-, bevorzugt Methylen-Anteile, flankiert ist. Bevorzugte Verknüpfungsgruppen schließen die Methylen-eingeklammerten Formen von 1,3-Phenylen, 2,6-Pyridin, 3,5-Pyridin, 2,5-Thiophen, 4,4'-(2,2'-Bipyrimidin); 2,9-(1,10-Phenanthrolin) und dergleichen ein. Ein besonders bevorzugter Linker stellt 1,4-Phenylen-bis-(methylen) dar.

[0021] Insbesondere bevorzugte Ausführungsformen der Verbindung der Formel (1) schließen 2,2'-Bicyclam; 6,6'-Bicyclam; die in US-Patent Nr. 5,583,131 dargelegten Ausführungsformen und insbesondere 1,1'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan, dargelegt in US-Patent Nr. 5,021,409 und hierin als AMD3100 bezeichnet, ein.

[0022] Andere bevorzugte Ausführungsformen schließen folgende ein:

N-[1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecanyl-1,4-phenylen-bis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin;
 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo-[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien;
 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-3,7,11,7-tetraazabicyclo-[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien;
 1,1'-[1,3-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan;
 1,1'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan;
 1,1'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,7,10-tetraazacyclotetradecan;
 1,1'-[1,3-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,7,10-tetraazacyclotetradecan;
 11,11'-(1,2-Propandiyl)bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan;
 N-[4-(1,4,7-Triazacyclotetradecan)-1,4-phenylen-bis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin;
 N-[7-(4,7,10-Triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien)-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin;
 N-[7-(4,7,10,17-Tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien)-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin; und
 N-[4-[4,7,10,17-Tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien)-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin.

[0023] Verfahren zum Synthetisieren der erfindungsgemäß nützlichen Verbindungen sind in den

US-Patenten und -Patentanmeldungen dargelegt.

[0024] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Form von Prodrugs, d. h. geschützten Formen hergestellt werden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Verabreichung an den Patienten freisetzen. Die schützenden Gruppen werden typischerweise in Körperflüssigkeiten, wie zum Beispiel im Blutstrom hydrolysiert, wobei sie folglich die aktive Verbindung freisetzen oder in vivo zur Freisetzung der aktiven Verbindung oxidiert oder reduziert werden. Eine Besprechung von Prodrugs ist in Smith and Williams Introduction to the Principles of Drug Design, Smith, H. J.; Wright, 2. Auflage, London (1988) zu finden.

[0025] Da die erfindungsgemäßen Verbindungen Polyamine darstellen, können sie in den Formen ihrer Säureadditionssalze oder Metallkomplexe davon hergestellt verabreicht werden. Geeignete Säureadditionssalze schließen Salze anorganischer Säuren, die biokompatibel sind, einschließlich HCl, HBr, Schwefel-, Phosphorsäure und dergleichen ebenso wie organische Säuren, wie zum Beispiel Essig-, Propion- und Buttersäure und dergleichen, ebenso wie Säuren, die mehr als eine Carboxylgruppe enthalten, wie zum Beispiel Oxal-, Glutar- und Adipinsäure und dergleichen ein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen bei physiologischem pH in der Regel in den Formen der Säureadditionssalze vor. Insbesondere bevorzugt sind die Hydrobromide. Wenn sie als gereinigte Formen aufbereitet werden, können die Verbindungen außerdem auch als die Hydrate kristallisiert werden.

[0026] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als einzige Wirkstoffe, als Gemische verschiedener Verbindungen der Formel (1) und/oder in Beimischung mit zusätzlichen Wirkstoffen, die therapeutisch oder nutritiv nützlich sind, wie zum Beispiel als Antibiotika, Vitamine, Kräuterextrakte, Entzündungshemmer, Glucose, Antipyretika, Analgetika und dergleichen, verabreicht werden.

[0027] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung an Tierpatienten unter Verwendung allgemein verstandener Formulierungsverfahren, die im Stand der Technik weithin bekannt sind, formuliert werden. Formulierungen, die für bestimmte Verabreichungsweisen und für Verbindungen des Typs, der durch die der Formel (1) dargestellt ist, geeignet sind, können in Remington's Pharmaceutical Sciences, neueste Auflage, Mack Publishing Company, Easton, PA, gefunden werden.

[0028] Die Verbindungen werden bevorzugt durch Injektion, am bevorzugtesten durch intravenöse Injektion, aber auch durch subkutane oder intraperitoneale Injektion und dergleichen verabreicht. Zusätzliche parenterale Verabreichungsrouten schließen in-

tramuskuläre und intraartikuläre Injektionen ein. Zur intravenösen oder parenteralen Verabreichung werden die Verbindungen in geeigneter Flüssigform, gegebenenfalls mit Hilfsstoffen formuliert. Die Zusammensetzungen können Liposomen oder andere geeignete Träger enthalten. Zur intravenösen Injektion wird die Lösung unter Verwendung von Standardaufbereitungen, wie zum Beispiel Hank's-Lösung, isotonisch hergestellt.

[0029] Außer Injektionen können auch andere Verabreichungsrouten verwendet werden. Die Verbindungen können zu Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder anderen geeigneten Formen zur oralen Verabreichung formuliert werden. Unter Verwendung geeigneter Hilfsstoffe können diese Verbindungen auch durch die Mucosa unter Verwendung von Suppositorien oder Intranasalsprays verabreicht werden. Die transdermale Verabreichung kann unter Verwendung geeigneter Penetrationsverbesserer und Kontrolle der Freisetzungsrates auch bewirkt werden.

[0030] Die gewählte Formulierung und Verabreichungsrouten können auf den individuellen Patienten, die Art der bei dem Patienten zu behandelnden Erkrankung zugeschnitten werden und erfolgt im Allgemeinen nach Ermessen des behandelnden Arztes.

[0031] Geeignete Dosierungsbereiche für die Verbindungen der Formel (1) variieren gemäß diesen Erwägungen, die Verbindungen werden aber im Allgemeinen im Bereich von ca. 0,1 µg/kg – 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht; bevorzugt liegt der Bereich bei ca. 1 µg/kg – 300 µg/kg Körpergewicht, bevorzugter ca. 10 µg/kg – 100 µg/kg Körpergewicht. Für einen typischen 70 kg wiegenden menschlichen Patienten liegt der Dosierungsbereich von ca. 0,7 µg – 350 mg; bevorzugt ca. 700 µg – 21 mg; am bevorzugtesten ca. 700 µg – 7 mg. Wenn die Verbindungen oral oder transdermal im Vergleich zur zum Beispiel i.v.-Verabreichung verabreicht werden, können die Dosierungen höher sein.

[0032] Die Verbindungen können als eine einzelne Bolusdosis, eine zeitlich verteilte Dosis, wie bei der i.v. oder transdermalen Verabreichung, oder in Mehrfachdosierungen verabreicht werden.

[0033] Patienten, die auf das Interventionsverfahren vorteilhaft ansprechen, schließen im Allgemeinen Patienten mit inneren Erkrankungen und veterinäre, einschließlich menschlichen Patienten ein. Zu anderen Patienten, für die die erfindungsgemäßen Verfahren nützlich sind, zählen Katzen, Hunde, Großtiere, Geflügel, wie zum Beispiel Hühner und dergleichen. Im Allgemeinen ist jedweder Patient, der an einem Leukozytenmangel leidet oder allgemeiner, der von einer Steigerung der Leukozytenzahl profitieren würde, zur Verabreichung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignet.

[0034] Typische Erkrankungen, die gebessert werden oder die anderweitig vom erfindungsgemäßen Verfahren profitieren, schließen hämatopoietische Erkrankungen, wie zum Beispiel aplastische Anämie, Leukämien, arzneimittelinduzierte Anämien und hämatopoietische Defizite durch Chemotherapie oder Strahlentherapie ein. Das erfindungsgemäße Verfahren ist auch zur Verbesserung des Transplantationserfolgs während und nach immunsuppressiven Behandlungen wie auch bei der Bewirkung einer effizienteren Wundheilung und Behandlung bakterieller Entzündungen geeignet. Das erfindungsgemäße Verfahren ist weiter zur Behandlung von Patienten nützlich, die immungeschädigt sind oder deren Immunsystem anderweitig beeinträchtigt ist. Typische Erkrankungen, die gelindert werden oder die anderweitig von dem erfindungsgemäßen Verfahren profitieren, schließen die Patienten ein, die mit einem Retrovirus infiziert sind und spezifischer, die mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) infiziert sind. Das erfindungsgemäße Verfahren ist folglich auf ein breites Spektrum von Erkrankungen abgezielt, gekennzeichnet durch eine Defizienz der Leukozytenzahl oder die von einer Steigerung genannter Leukozytenzahl profitieren würden.

[0035] Nachdem nun die Erfindung im Allgemeinen beschrieben wurde, wird diese ohne weiteres unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele, die mittels der Erläuterung bereitgestellt sind, besser verstanden werden und sind, sofern nicht anderweitig angegeben wird, nicht zur Einschränkung der Erfindung beabsichtigt.

Beispiel 1

Klinische Steigerung der Leukozyten Spiegel – gesunde Probanden

[0036] Elf menschliche Patienten mit initialen Leukozytenzahlen von 4 000 – 6 500 Zellen/mm³ wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Lösung aus AMD3100 (d. h. 1,1'-[1,4-Phenyl-bis(methylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan) zur intravenösen Dosierung wurde aus einer Stammlösung aufbereitet, bei der es sich um ein Konzentrat von 1 mg/ml (1 : 10 Verdünnung) in 0,9%iger Kochsalzlösung (physiologischer Kochsalzlösung) unter sterilen Bedingungen handelte. Aliquote von dieser Stammlösung wurden 50-ml-Beuteln mit 0,9%iger Kochsalzlösung zur intravenösen Injektion in Mengen zugefügt, um die gewünschten Dosisspiegel (10 µg/kg – 80 µg/kg) zu erreichen.

[0037] Die in diesem Beispiel beschriebenen Patienten enthielten bereits einen peripheren intravenösen Dauerkatheter. Die verschriebene AMD3100-Menge wurde über 15 Minuten mittels intravenöser Infusion in einer Einzeldosis verabreicht. Vor der Dosisgabe und zu verschiedenen Zeitpunkt-

ten bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung der Dosis wurden Blutproben abgenommen.

[0038] Elf menschliche Patienten erhielten eine intravenöse Verabreichung von AMD-3100 in Dosen zu 10, 20, 40 und 80 µg/kg. Fünf Patienten erhielten auch eine einzelne subkutane ADM-3100-Injektion in Dosen zu 40 und 80 µg/kg. Die Wirkung des diesen 11 menschlichen Patienten intravenös verabreichten AMD3100 ist in [Fig. 1](#) ersichtlich. Drei Patienten bekamen Dosierungen von 10 µg/kg (offene Kreise) verabreicht; 3 Patienten bekamen Dosierungen von 20 µg/kg (ausgefüllte Kreise) verabreicht, 3 Patienten bekamen 40 µg/kg (offene Dreiecke) verabreicht und 2 Patienten bekamen 80 µg/kg (ausgefüllte Dreiecke) verabreicht.

[0039] Wie in [Fig. 1](#) ersichtlich ist, zeigten alle Patienten bei allen verabreichten Spiegeln eine deutliche Zunahme der Leukozytenzahl über die folgenden 5 – 10 Stunden nach der Verabreichung, wenn die Leukozytenzahlen nach ca. 24 Stunden langsam abfielen, obwohl sie in keinem der Fälle auf die Ausgangsspiegel zurückkehrten. Im Allgemeinen korrelieren die Leukozytenspiegel mit den Konzentrationsspiegeln der Verbindung im Blutstrom. So erfuhr zum Beispiel ein Patient, der 80 µg/kg erhielt, eine Verbesserung der Leukozytenzahl von 6 000 Zellen/mm³ auf einen Spitzenwert von 19 000 Zellen/mm³. Selbst der Patient, der am wenigsten ansprach, dem 20 µg/kg gegeben wurden, erfuhr eine Zunahme von ca. 6 300 Zellen/mm³ auf ca. 9 000 Zellen/mm³.

[0040] Es hat folglich den Anschein, dass AMD3100 konsistent dazu in der Lage ist, die Leukozytenzahl bei menschlichen Patienten zu verbessern.

[0041] Während nicht die Absicht besteht, an eine Theorie gebunden zu sein, besteht die Annahme, dass die Fähigkeit zur Verbesserung der Leukozytenzahl bei verschiedenen Spezies und die Verwendung verschiedener Verbindungen der Formel (1) auf die Ähnlichkeit der Wirkung dieser Verbindung bei ihren antiviralen Applikationen und einen möglichen Mechanismus zur Verbesserung der Leukozytenzahl zurückzuführen ist. Es wird angenommen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ihre antiviralen Wirkungen durch Hemmung der Bindung des zweiten Rezeptors für das HIV-Virus, CXCR-4, und folglich Hemmung des Eindringens des Virus in die Zelle ausübt. Diese speziellen Rezeptoren scheinen über einen weiten Bereich von Spezies, einschließlich Maus, Ratte, Katze und Mensch, homolog zu sein.

Beispiel 2

Klinische Steigerung der Leukozytenspiegel – HIV-infizierte Patienten

[0042] Steigerungen der Leukozytenzahlen wurden

auch bei HIV-infizierten Patienten beobachtet, die AMD-3100 mittels Dauerinfusion für eine Dauer bis zu 10 konsekutiven Tagen erhielten ([Fig. 2](#)). Acht Patienten erhielten AMD-3100 bei Infusionsdosisraten von 2,5 µg/kg/h (Patienten 1 – 4) und 5,0 µg/kg/h (Patienten 5 – 8). Steigerungen im Vergleich zur Baseline wurden in Proben bemerkt, die an den Tagen 2, 6 und 11 (unmittelbar vor Infusionsende) der Infusionsperiode abgenommen wurden. Die Steigerungen der Leukozytenzahl-Verhältnisse (Proben vom Tag 11) lagen im Bereich vom 1,4- bis 2,8fachen zur Baseline. Die Leukozytenzahlen kehrten 7 Tage nach Absetzen der Infusion zur Baseline zurück. Es hat folglich den Anschein, dass AMD3100 konsistent dazu in der Lage ist, die Leukozytenzahl nach einer Einzeldosis oder mittels Dauerinfusion bei menschlichen Patienten zu verbessern.

[0043] Während nicht beabsichtigt wird, durch eine Theorie gebunden zu sein, besteht die Annahme, dass die Verbesserung der Leukozytenzahl bei verschiedenen Spezies und die Verwendung verschiedener Verbindungen der Formel (1) auf die Ähnlichkeit der Wirkung dieser Verbindung bei ihren antiviralen Applikationen und einen möglichen Mechanismus zur Verbesserung der Leukozytenzahl zurückzuführen ist. Es wird angenommen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ihre antiviralen Wirkungen durch Hemmung der Bindung des zweiten Rezeptors für das HIV-Virus, CXCR-4, und folglich Hemmung des Eindringens des Virus in die Zelle ausüben. Diese speziellen Rezeptoren scheinen über einen weiten Bereich von Spezies, einschließlich Maus, Ratte, Katze und Mensch homolog zu sein.

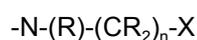
Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel

Z-Linker-Z' (1)

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon worin Z für ein cyclisches Polyamin enthaltend 9 – 32 Ringglieder steht, von denen 3 – 8 Stickstoffatome darstellen, wobei die genannten Stickstoffatome durch mindestens 2 Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind und worin genannter Heterocyclus außer Stickstoff zusätzliche Heteroatome optional enthalten kann und/oder an ein zusätzliches Ringsystem kondensiert sein kann;

Z' wie durch Z vorstehend definiert ist oder als Alternative die Formel



darstellt, worin jedes R unabhängig H oder ein unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl (1 – 6 C) darstellt, n für 1 oder 2 steht und X für einen aromatischen Ring, einschließlich heteroaromatischer Ringe, steht

oder ein Mercaptan darstellt;
 „Linker“ eine Bindung, Alkylen (1 – 6C), darstellt oder aus Aryl, kondensiertem Aryl, bestehen kann, wobei jedes optional Stickstoff- oder Schwefelatome enthält und worin jeder Linker Ketogruppen und/oder Sauerstoffatome enthalten kann;
 zur Herstellung eines Medikamentes zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines hämatopoietischen Defizits durch Chemotherapie oder Strahlentherapie,
 aplastische Anämie, Leukämie, arzneimittelinduzierte Anämie oder zur Verbesserung des Transplantationserfolgs oder zur Verbesserung der Wundheilung oder zur Besserung bakterieller Entzündungen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin Z und Z' beide cyclische Polyamine darstellen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin Z und Z' identisch sind.

4. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin Z 10 – 24 Glieder und 4 Stickstoffatome enthält.

5. Verwendung nach Anspruch 12, worin Z und Z' beide 1,4,8,11-Tetraazocyclotetradecan darstellen.

6. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Linker einen aromatischen Ring umfasst, der durch zwei Methylenanteile eingeklammert ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, worin der Linker 1,4-Phenylen-bis-methylen darstellt.

8. Verwendung nach Anspruch 7, worin die Verbindung der Formel (1) 1,1'-[1,4-Phenylen-bis(methylen)-bis-1,4,8,11-tetraazocyclotetradecan (AMD3100) darstellt.

9. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung der Formel (1) Folgendes darstellt:

N-[1,4,8,11-Tetraazocyclotetradecanyl-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin;
 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo-[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien;
 7,7'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[13,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien;
 1,1'-[1,3-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazocyclotetradecan;
 1,1'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazocyclotetradecan;
 1,1'-[1,4-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,7,10-tetraazocyclotetradecan;
 1,1'-[1,3-Phenylenbis(methylen)]-bis-1,4,7,10-tetraazocyclotetradecan;
 11,11'-(1,2-Propandiyl)bis-1,4,8,11-tetraazocyclotetradecan;
 N-[4-(1,4,7-Triazacyclotetradecan)-1,4-phenylen-

bis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin;
 N-[7-(4,7,10-Triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien)-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin;
 N-[7-(4,7,10,17-Tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien)-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin; oder
 N-[4-[4,7,10,17-Tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien)-1,4-phenylenbis(methylen)]-2-(aminomethyl)pyridin.

10. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin Formel (1) in der Form ihres Säureadditionssalzes vorliegt.

11. Verwendung nach Anspruch 10, worin das Säureadditionssalz das Hydrobromid darstellt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

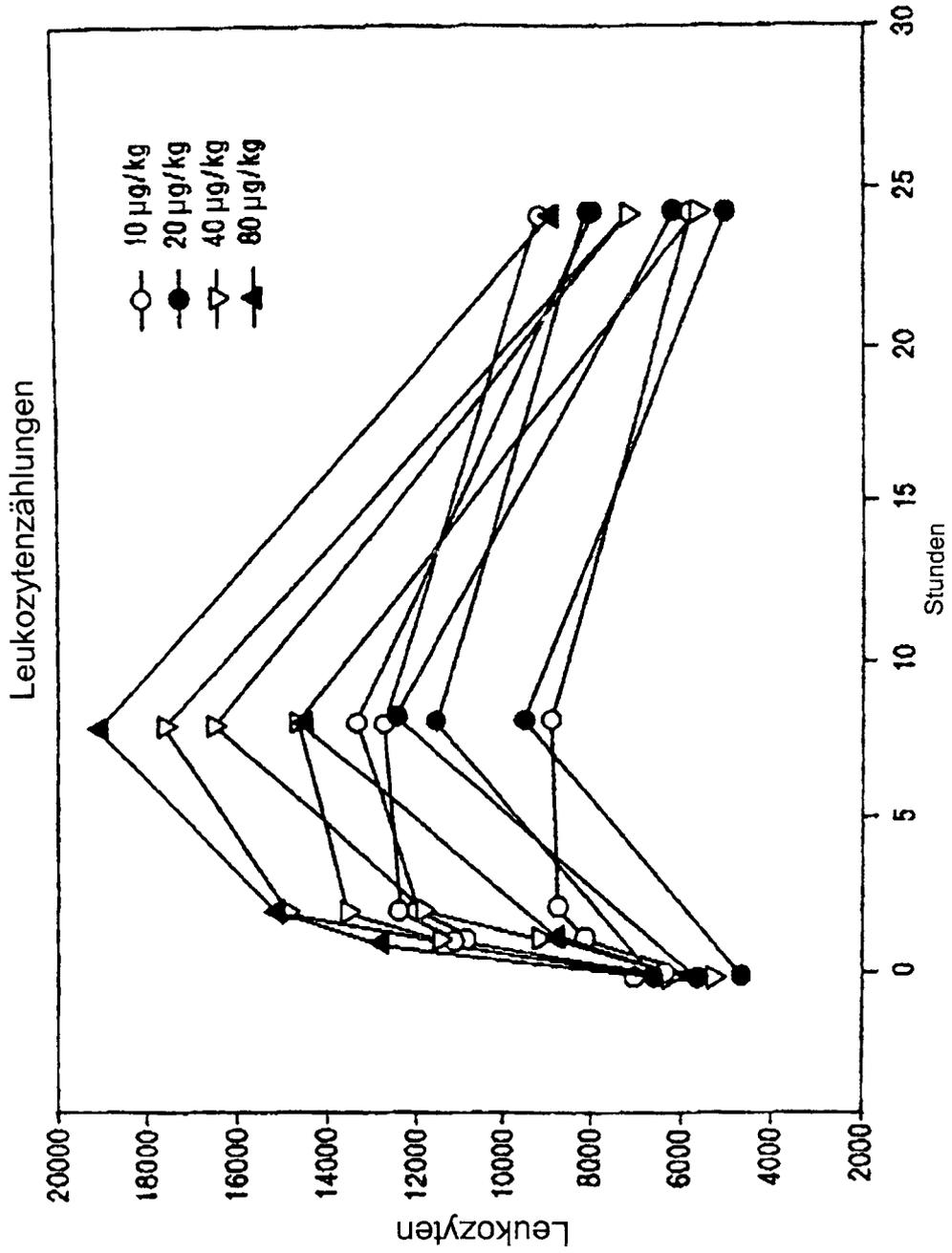


FIG. 1

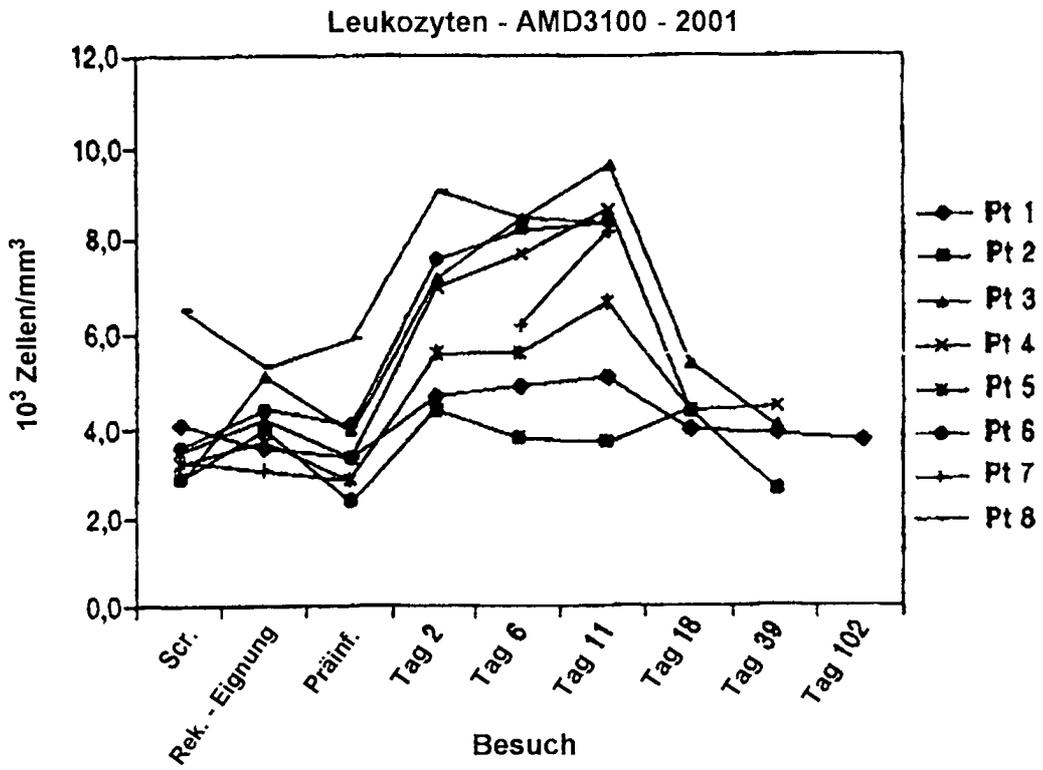


FIG. 2