

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 092**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2006** **E 06721002 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 1991221**

54 Título: **Procedimientos para el aumento del flujo sanguíneo y/o la estimulación de la regeneración de tejidos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.09.2014**

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)**  
**500 KENDALL STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02142-1108, US**

72 Inventor/es:

**BRIDGER, GARY J. y**  
**FRICKER, SIMON P.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 497 092 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos para el aumento del flujo sanguíneo y/o la estimulación de la regeneración de tejidos.

5 Campo técnico

La invención corresponde al campo de la terapéutica y la química médica. Más en particular, la invención se refiere a procedimientos para el aumento del flujo sanguíneo y/o la estimulación de la regeneración de tejidos.

10 Técnica anterior

Las células sanguíneas desempeñan un papel decisivo en el mantenimiento de la salud y la viabilidad de los animales, incluidos los humanos. Los leucocitos incluyen neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y basófilos/mastocitos, así como los linfocitos B y T del sistema inmunitario. Los leucocitos se reponen continuamente a través del sistema hematopoyético por la acción de los factores estimulantes de colonias (CSF) y diversas citocinas sobre las células madre y las células progenitoras en los tejidos hematopoyéticos. Las secuencias nucleotídicas que codifican varios de estos factores de crecimiento han sido clonadas y secuenciadas. Quizá el más conocido de estos factores es el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), que ha sido aprobado para su uso para contrarrestar los efectos negativos de la quimioterapia al estimular la producción de leucocitos y células progenitoras (movilización de las células madre de la sangre periférica). En la patente de los EE. UU. n° 5.582.823, por ejemplo, puede encontrarse una discusión de los efectos hematopoyéticos de este factor.

Se han descrito varios otros factores que aumentan los leucocitos y las células progenitoras en sujetos humanos y animales. Estos agentes incluyen el factor estimulante de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF), la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 3 (IL-3), la interleucina 8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión GM-CSF/IL-3), la proteína inflamatoria de macrófagos, el factor de células madre, la trombopoyetina y el oncogén relacionado con el crecimiento, como agentes individuales o en combinación (Dale, D. y col., *Am. J. of Hematol.* (1998) 57: 7-15; Rosenfeld, C. y col., *Bone Marrow Transplantation* (1997) 17: 179-183; Pruijt, J. y col., *Cur. Op. in Hematol.* (1999) 6: 152-158; Broxmeyer, H. y col., *Exp. Hematol.* (1995) 23: 335-340; Broxmeyer y col., *Blood Cells, Molecules and Diseases* (1998) 24: 14-30; Glaspy, J. y col., *Cancer Chemother. Pharmacol.* (1996) 38 (suplemento): S53-S57; Vadhan-Raj, S. y col., *Ann. Intern. Med.* (1997) 126: 673-81; King, A. y col., *Blood* (2001) 97: 1534-1542; Glaspy, J. y col., *Blood* (1997) 90: 2939-2951).

Mientras que los factores de crecimiento endógenos son farmacológicamente eficaces, las bien conocidas desventajas del empleo de proteínas y péptidos como sustancias farmacéuticas subraya la necesidad de añadir al repertorio de tales factores de crecimiento otros agentes que sean moléculas pequeñas. En otro aspecto, tales moléculas pequeñas son ventajosas con respecto a las proteínas y péptidos si se desea una producción en grandes cantidades.

En una serie de patentes de los EE. UU. y solicitudes (véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. n.ºs 5.021.409, 6.001.826, 5.583.131, 5.698.546 y 5.817.807) se han descrito varios agentes antivíricos poliamínicos cíclicos.

Los documentos WO 00/02870 y WO 01/44229 describen compuestos adicionales y también describen las características estructurales de los agentes antivíricos poliamínicos cíclicos. Las características estructurales de varios agentes antivíricos poliamínicos cíclicos se han descrito también en los documentos WO 00/56729, WO 02/22600, WO 02/22599 y WO 02/34745.

En las patentes de los EE. UU. n.ºs 5.612.478, 5.756.728, 5.801.281 y 5.606.053 y en la publicación PCT WO 02/26721 también se han descrito procedimientos mejorados para la preparación de algunos de los compuestos poliamínicos cíclicos.

La publicación PCT WO 02/58653 expone que algunos de los agentes antivíricos poliamínicos descritos en las publicaciones mencionadas anteriormente tienen el efecto de aumentar el recuento de leucocitos. Los documentos WO 03/011277, US 2006/0035829 y la publicación de patente de los EE. UU. US 2005/0043367 exponen que algunos de los agentes antivíricos poliamínicos descritos en las publicaciones mencionadas anteriormente tienen también el efecto de aumentar las células progenitoras y/o las células madre.

El desarrollo y la maduración de las células sanguíneas es un proceso complejo. Las células sanguíneas maduras

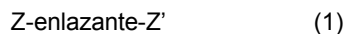
- derivan de células precursoras (progenitoras) hematopoyéticas y de células madre presentes en tejidos hematopoyéticos específicos que incluyen la médula ósea. Las células hematopoyéticas proliferan y se diferencian dentro de estos entornos antes de entrar en la circulación. El receptor de quimiocinas CXCR4 y su ligando natural, el factor derivado de células del estroma 1 (SDF-1) parecen ser importantes en este proceso (véanse las revisiones de
- 5 Maekawa, T. y col., *Internal Med.* (2000) 39: 90-100; Nagasawa, T. y col., *Int. J. Hematol.* (2000) 72: 408-411). Esto ha sido demostrado por la observación de que ratones con CXCR4 o SDF-1 inactivados muestran deficiencias hematopoyéticas (Ma, Q. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (1998) 95: 9448-9453; Tachibana, K. y col., *Nature* (1998) 393: 591-594; Zou, Y-R. y col., *Nature* (1998) 393: 595-599). También se sabe que las células progenitoras CD34+
- 10 expresan CXCR4 y requieren SDF-1 producido por las células del estroma de la médula ósea para quimioatracción e implantación (Peled, A. y col., *Science* (1999) 283: 845-848) y que, *in vitro*, SDF-1 es quimiotáctico para células CD34+ (Aiuti, A. y col., *J. Exp. Med.* (1997) 185: 111-120; Viardot, A. y col., *Ann. Hematol.* (1998) 77: 194-197) y para células progenitoras/células madre (Jo, D-Y. y col., *J. Clin. Invest.* (2000) 105:101-111). SDF-1 es también un quimioatrayente importante, que transduce señales por medio del receptor CXCR4, para varias otras células progenitoras y células sanguíneas maduras más comprometidas, incluidos linfocitos T y monocitos (Bleul, C. y col.,
- 15 *J. Exp. Med.* (1996) 184: 1101-1109), prolinfocitos y prelinfocitos B (Fedyk, E. R. y col., *J. Leukoc. Biol.* (1999) 66: 667-673; Ma, Q. y col., *Immunity* (1999) 10: 463-471) y megacariocitos (Hodohara, K. y col., *Blood* (2000) 95: 769-775; Riviere, C. y col., *Blood* (1999) 95: 1511-1523; Majka, M. y col., *Blood* (2000) 96: 4142-4151; Gear, A. y col., *Blood* (2001) 97: 937-945; Abi-Younes, S. y col., *Circ. Res.* (2000) 86:131-138).
- 20 Por lo tanto, en resumen, parece que SDF-1 es capaz de controlar la posición y la diferenciación de las células que contienen los receptores CXCR4, ya sean éstas células madre (es decir, células que son CD34+) y/o células progenitoras (que resultan en la formación de tipos específicos de colonias en respuesta a estímulos concretos; estas pueden ser CD34+ o CD34-) o células algo más diferenciadas.
- 25 Se ha dedicado una atención considerable al número de células CD34+ movilizadas en el conjunto de las células progenitoras de la sangre periférica usadas para el trasplante autólogo de células madre. Se piensa que la población CD34+ es el componente principalmente responsable de la mejora del tiempo de recuperación después de la quimioterapia y que son las células con mayor probabilidad de ser responsables de la implantación a largo plazo y del restablecimiento de la hematopoyesis (Croop, J. M y col., *Bone Marrow Transplantation* (2000) 26: 1271-1279).
- 30 El mecanismo por el que las células CD34+ se reimplantan puede responder a los efectos quimiotácticos de SDF-1 sobre células que expresan CXCR4 (Voermans, C., *Blood* (2001) 97: 799-804; Ponomaryov, T. y col., *J. Clin. Invest.* (2000) 106: 1331-1339). Más recientemente, se ha demostrado que células madre hematopoyéticas adultas son capaces de restablecer tejido cardíaco dañado en ratones (Jackson, K. y col., *J. Clin. Invest.* (2001) 107: 1395-1402; Kocher, A. y col., *Nature Med.* (2001) 7: 430-436).
- 35 Hay cada vez más pruebas que apoyan el concepto de la plasticidad de las células madre y el uso de células progenitoras y/o células madre, especialmente células madre, en la reparación de tejidos (Orlic y col., *Circ. Res.* (2002) 91: 1092-1102). Por lo tanto, el papel del receptor CXCR4 en la gestión de la posición y diferenciación de las células ha adquirido una significación considerable.
- 40 La mención de los documentos anteriores no pretende ser una admisión de que ninguno de los anteriores sea técnica anterior pertinente. Todas las afirmaciones en cuanto a la fecha o representación en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituyen admisión alguna en cuanto a la corrección de los datos o el contenido de estos documentos.

45

### Descripción de la invención

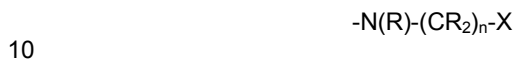
- La invención se dirige a procedimientos para el aumento del flujo sanguíneo en un sujeto, especialmente en un sujeto animal o humano, que comprenden la administración directa de células progenitoras y/o células madre
- 50 movilizadas y recogidas a tejidos diana en un sujeto.

- Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (1) para la preparación de un medicamento para el aumento del flujo sanguíneo en un tejido isquémico, en que dicho compuesto de la fórmula (1) moviliza células progenitoras y/o células madre, que se recogen y se administran directamente a un tejido isquémico
- 55 en un sujeto, en que dicho compuesto es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en que Z es una poliamina cíclica que contiene 9-32 miembros en el anillo, 2-8 de los cuales son átomos de nitrógeno, en que dichos átomos de nitrógeno están separados entre sí por al menos dos átomos de carbono y en que dicho heterociclo puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales además de nitrógeno y/o puede estar fusionado con otro sistema de anillo adicional;  
Z' puede realizarse en una forma según se define por Z anteriormente o alternativamente puede ser de la fórmula:



en que cada R es independientemente H o alquilo (1-6 C) lineal, ramificado o cíclico, n es 1 o 2 y X es un anillo aromático, incluidos anillos heteroaromáticos, o es un mercaptano; "enlazante" representa un enlace, alquileo (1-6 C) o puede comprender arilo, arilo fusionado, átomos de oxígeno contenidos en una cadena de alquileo o puede contener grupos ceto o átomos de nitrógeno o azufre.

20 En una realización, las células progenitoras y/o células madre en los procedimientos de la invención se movilizan y recogen por aféresis. En otras realizaciones, las células progenitoras y/o células madre se movilizan a la sangre periférica o la médula ósea de dicho sujeto y se recogen. En algunos ejemplos, la sangre periférica o la médula ósea derivan de un sujeto que ha sido tratado con el factor estimulante de colonias granulocíticas. En otros ejemplos, las células progenitoras y/o células madre se recogen de la médula ósea.

25 El tejido isquémico puede ser el tejido de un órgano o el tejido de una extremidad. Algunos ejemplos de tejido de un órgano incluyen, pero no se limitan a miocardio, tejido cerebral, tejido pulmonar o tejido hepático.

30 En ejemplos concretos, las células progenitoras y/o células madre son movilizadas por 1-1'-1,4-fenilenbis(metilen)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (AMD3100) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las células progenitoras y/o células madre pueden ser movilizadas por una sal de adición de ácido de AMD3100, como clorhidrato de AMD3100.

35 En la presente invención, el compuesto de la fórmula (1) puede administrarse directamente a los tejidos dañados en dicho sujeto en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (1) puede administrarse directamente en el intervalo de dosificación de aproximadamente 1 µg/kg a 300 µg/kg de peso corporal o en el intervalo de dosificación de aproximadamente 10 µg/kg a 100 µg/kg de peso corporal.

40 En la presente invención, el sujeto puede ser un sujeto diabético o un sujeto humano que sufre o ha sufrido isquemia en las extremidades o una vasculopatía periférica, como una arteriopatía periférica o trastornos venosos periféricos. Algunos ejemplos de arteriopatía periférica incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis, arteriopatía carotídea, arteriopatía periférica en las piernas, arteriopatía periférica de las arterias renales, aneurisma aórtico abdominal, síndrome de Raynaud, enfermedad de Buerger o vasculitis.

45 La presente invención incluye también el tratamiento de poblaciones celulares *ex vivo* con un compuesto de la fórmula (1) y la administración directa de las poblaciones tratadas en los tejidos dañados de un sujeto compatible. Los compuestos de la fórmula (1) pueden usarse solos o en combinación con otros compuestos y composiciones para aumentar la población de células madre y/o células progenitoras en la sangre periférica. Asimismo puede resultar un aumento de la producción de leucocitos en la médula ósea.

## 50 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una gráfica de la obtención de células progenitoras mieloides en respuesta al tratamiento con 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (AMD3100) en combinación con la proteína inflamatoria de macrófagos después de la administración del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).

55 La figura 2 muestra el porcentaje de restablecimiento del flujo sanguíneo en extremidades isquémicas después de A) la administración sistémica de AMD3100 en ratones y B) la inyección local de células CD34+ movilizadas por AMD3100 y recogidas.

**Modos de llevar a cabo la invención**

Los compuestos útiles en la invención son de la fórmula general expuesta como fórmula (1) anteriormente. Se prefieren ciertas realizaciones; entre estas se incluyen los compuestos expuestos en las patentes de los EE. UU. y otros documentos de patente incorporados anteriormente. En ejemplos concretos, los compuestos para uso en los procedimientos de la invención comprenden AMD3100.

En una realización, los compuestos útiles en los procedimientos de la invención comprenden agentes antivíricos poliamínicos cíclicos. Según se describe en los documentos mencionados anteriormente, los agentes antivíricos poliamínicos cíclicos inhiben la replicación del VIH a través de la inhibición de CXCR4, el correceptor requerido para la fusión y entrada de cepas T-trópicas del VIH, y también inhiben la unión y la transducción de señales inducidas por el ligando natural, la quimiocina SDF-1. Sin el deseo de vincularse a ninguna teoría, los compuestos de la fórmula (1) que inhiben la unión de SDF-1 a CXCR4 producen un aumento de las células madre y/o células progenitoras en virtud de tal inhibición. El aumento de las células madre y/o células progenitoras en la sangre es útil en tratamientos para aliviar los efectos de protocolos que tienen un efecto adverso sobre la médula ósea, como aquellos que resultan en leucopenia. Estos son efectos secundarios conocidos de la quimioterapia y la radioterapia.

Los compuestos útiles para los procedimientos de la invención también potencian el éxito de los trasplantes de médula ósea, potencian la curación de heridas y el tratamiento de quemaduras y ayudan al restablecimiento de los tejidos orgánicos dañados. También combaten las infecciones bacterianas corrientes en la leucemia. Los compuestos útiles para los procedimientos de la invención se usan para movilizar y recoger células CD34+ mediante aféresis, con y sin combinaciones con otros factores de movilización. Las células recogidas se usan en tratamientos que requieren trasplantes de células madre.

En una realización, las células progenitoras y/o células madre se movilizan mediante compuestos poliamínicos, se recogen y se administran directamente a tejidos diana en un sujeto que necesita un aumento del flujo sanguíneo, especialmente a tejidos dañados. Por ejemplo, las células movilizadas recogidas pueden inyectarse directamente en tejido cardíaco, tejido nervioso, tejido isquémico o tejido postisquémico. En otras realizaciones, las células progenitoras y/o células madre movilizadas y recogidas se administran sistémicamente al sujeto (por ejemplo, administración por vía subcutánea o intraperitoneal). En otras realizaciones más, las células progenitoras y/o células madre movilizadas y recogidas se administran directamente al músculo cardíaco, el ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho, la arteria coronaria, la circulación periférica o el líquido cefalorraquídeo.

En otro aspecto, las células progenitoras y/o células madre pueden separarse adicionalmente por purificación selectiva para aislar poblaciones de células específicas. Las células homogéneas extraídas pueden administrarse entonces según se describe en esta invención.

Según se usa en esta invención, el término "células progenitoras" se refiere a células que, en respuesta a ciertos estímulos, pueden formar células hematopoyéticas o mieloides diferenciadas. La presencia de células progenitoras puede verificarse por la capacidad de las células en una muestra de formar unidades formadoras de colonias de diversos tipos, incluidas, por ejemplo, CFU-GM (unidades formadoras de colonias granulocito-macrofágicas), CFU-GEMM (unidades formadoras de colonias multipotenciales), BFU-E (unidades formadoras de brotes de eritrocitos), HPP-CFC (células formadoras de colonias de alto potencial proliferativo) u otros tipos de colonias diferenciadas que pueden obtenerse en cultivo con el uso de protocolos conocidos.

Según se usa en este documento, las células "madre" son formas menos diferenciadas de las células progenitoras. Típicamente, tales células son frecuentemente positivas para CD34. Sin embargo, algunas células madre no contienen este marcador. Estas células CD34+ pueden ensayarse mediante separación celular activada por fluorescencia (FACS) y, por lo tanto, su presencia en una muestra puede verificarse con el uso de esta técnica.

Según se usa en este documento, las células de un "tejido" incluyen pero no se limitan al tejido cardíaco, tejido cerebral, tejido vascular periférico, tejido hepático, tejido renal, tejido gastrointestinal, tejido pulmonar, tejido del hígado, tejido muscular liso o tejido muscular estriado. Según se usa en este documento, los "tejidos dañados" abarcan cualquier tejido con necesidad de una regeneración tisular, incluidos, pero sin limitarse a tejidos dañados con necesidad de un aumento del flujo sanguíneo. Los tejidos pueden estar dañados a consecuencia de una enfermedad, como una cardiopatía o un derrame cerebral.

Según se usa en este documento, una "vasculopatía periférica" se refiere a un daño o disfunción en las arterias y venas periféricas.

En general, las células CD34+ solo están presentes en la sangre en niveles bajos, pero están presentes en gran número en la médula ósea. Mientras que otros tipos de células, como las células endoteliales y los mastocitos, pueden exhibir también este marcador, CD34 se considera un índice de la presencia de células madre.

5

En general, en los compuestos de la fórmula (1), las realizaciones preferidas de Z y Z' son fracciones poliamínicas cíclicas de 9-24 C que incluyen 3-5 átomos de nitrógeno. Se prefieren especialmente 1,5,9,13-tetraazaciclohexadecano, 1,5,8,11,14-pentaazaciclohexadecano, 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, 1,5,9-triazaciclododecano, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y similares, incluidas aquellas poliaminas cíclicas que están fusionadas con anillos aromáticos o heteroaromáticos adicionales y/o contienen un heteroátomo distinto de nitrógeno incorporado en el anillo. Algunas realizaciones en las que la poliamina cíclica contiene un sistema cíclico adicional fusionado o uno o más heteroátomos adicionales se describen en la patente de los EE. UU. n° 5.698.546 y el documento WO 01/44229, incorporados en este documento por referencia. También se prefieren 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-tetraazaciclotetradecano; 1,4,7-triazaciclotetradecano; y 4,7,10-triazabicyclo(13.3.1)heptadeca-1(17),13,15-trieno.

Cuando Z' no es una poliamina cíclica según se define en Z, sus realizaciones preferidas se exponen en la patente de los EE. UU. n° 5.817.807, incorporada también en este documento por referencia.

20

En una realización, cada grupo "R" en los compuestos útiles para los procedimientos de la invención es independientemente un alquilo de cadena lineal o ramificada o puede ser cíclico y puede estar sustituido opcionalmente por 1-2 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi. Preferentemente, cada R es H o un alquilo inferior (1-4 C) de cadena lineal, preferentemente metilo.

25

En los compuestos de la fórmula (1), Ar puede ser el resto de una fracción aromática o heteroaromática que contiene un sistema de anillo único o fusionado y contiene 5-6 miembros del anillo en el sistema monocíclico y 9-12 miembros en el sistema de anillo fusionado. El resto puede estar opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos de grupos aromáticos y heteroaromáticos opcionalmente sustituidos incluyen benceno, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, bencimidazol, azabencimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, imidazol, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, imidazolina y benzopirano. En esta invención también se incluyen los óxidos los anillos heteroaromáticos que contienen nitrógeno y azufre. Las formas especialmente preferidas de Ar son fenileno, piridileno o piridinileno.

35

Cuando los compuestos de la fórmula (1) contienen elementos que están "opcionalmente sustituidos", estos sustituyentes son preferentemente halógeno, nitro, ciano, ácido carboxílico, grupos alquilo, alquenilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxilato, carbamato, carboxamida o sulfonamida opcionalmente sustituido o un grupo aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido.

40

Algunos ejemplos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, etc., en que se prefieren flúor y cloro.

Algunos ejemplos de alquilo opcionalmente sustituido incluyen alquilo C<sub>1-10</sub>, incluido metilo, etilo, propilo, etc.; algunos ejemplos de grupos alquenilo opcionalmente sustituidos incluyen alquenilo C<sub>2-10</sub>, como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc.; y algunos ejemplos de grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos incluyen cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. En estos casos, se prefieren alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo y cicloalquilo. El sustituyente opcional puede ser también un aralquilo (por ejemplo, fenilalquilo C<sub>1-4</sub>) o heteroalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilmetilo (bencilo), feniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo. El grupo heterocíclico puede ser un anillo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos.

50

Las realizaciones especialmente preferidas del compuesto de la fórmula (1) incluyen 2,2'-biciclam; 6,6'-biciclam; las realizaciones expuestas en las patentes de los EE. UU. n°s 5.021.409 y 6.001.826 y, en particular, 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, expuesto en la patente de los EE. UU. n° 5.583.131 y designado AMD3100 en este documento.

55

Otras realizaciones preferidas incluyen

N-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-aminometilpiridina;

- 7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;  
7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;  
1,1'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
5 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-propanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
*N*-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecano)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[7-(4,7,10-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
10 *N*-[7-(4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-[4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno]-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
3,3'-bis-1,5,9,13-tetraazaciclohexadecano;  
3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazaciclohexadecano), metilen(o polimetilen)di-1-*N*-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
3,3'-bis-1,5,9,13-tetraazaciclohexadecano;  
15 3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazaciclohexadecano;  
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-etanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
20 11,11'-(1,2-propanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-butanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-pentanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-hexanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
3,3'-bis-1,5,9,13-tetraazaciclohexadecano;  
25 3,3'-bis-1,5,8,11,14-pentaazaciclohexadecano;  
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-etanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
30 11,11'-(1,2-propanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-butanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-pentanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-(1,2-hexanodii)bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
35 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ;  
1,1'-[3,3'-bifenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
11,11'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,7,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,11'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2,6-piridinbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
40 1,1'-[3,5-piridinbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2,5-tiofenobis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[4,4'-(2,2'-bipiridin)bis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2,9-(1,10-fenantrolina)bis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;  
45 1,1'-[1,4-fenilenebis(metilen)]bis-1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[5-nitro-1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2,4,5,6-tetracloro-1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2,3,5,6-tetrafluoro-1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[1,4-naftilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
50 1,1'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis-1,5,9-triazaciclododecano;  
1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-1,5,9-triazaciclododecano;  
1,1'-[2,5-dimetil-1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2,5-dicloro-1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
1,1'-[2-bromo-1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
55 1,1'-[6-fenil-2,4-piridinbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano;  
7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno;  
7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis[15-cloro-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno];  
7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis[15-metoksi-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieno];  
7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-3,7,11,17-tetraazabicyclo[13.3.1]-heptadeca-13,16-trien-15-ona;

- 7,7'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-trieno;  
8,8'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-4,8,12,19-tetraazabicyclo[15.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trieno;  
6,6'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-3,6,9,15-tetraazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno;  
6,6'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis-3,6,9,15-tetraazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno;  
5 17,17'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-3,6,14,17,23,24-hexaazatriciclo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetracosa-1(23),8,10,12(24),19,21-hexaeno;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-*N*-metil-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-4-(aminometil)piridina;  
10 *N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-3-(aminometil)piridina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-(2-aminometil-5-metil)pirazina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminoetil)piridina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)tiofeno;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminoetil)mercaptano;  
15 *N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-aminobencilamina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-4-aminobencilamina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-4-(aminoetil)imidazol;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]bencilamina;  
*N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]purina;  
20 *N*-[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecanil-1,4-fenilenbis(metilen)]-4-fenilpiperazina;  
*N*-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[7-(4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[7-(4,7,10-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-[4,7,10-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil]-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
25 *N*-[1-(1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-[4,7,10,17-tetraazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil]-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[3-(3,6,17-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[3-(3,6,17-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,3-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(4,7,17-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
30 *N*-[7-(4,7,17-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[6-(3,6,9-triazabicyclo[11.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trienil)-1,3-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[7-(4,10,17-triazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[7-(4,10-diazabicyclo[13.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
35 *N*-[4-(11-fluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(11,11-difluoro-1,4,7-triazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecan-2-ona)]-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[12-(5-oxa-1,9-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(11-oxa-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
40 *N*-[4-(11-tia-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(11-sulfo-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(11-sulfo-1,7-diazaciclotetradecanil)-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-[4-(1,4,7-triazaciclotetradecan-3-ona)]-1,4-fenilenbis(metilen)]-2-(aminometil)piridina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
45 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
50 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-[(2-piridinilmetil)amino]etil]-*N'*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-*N'*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
55 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]etil]-*N'*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-5-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;



- N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-5-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[(2-amino-3-fenil)propil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
5 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-quinolinilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-(2-naftoil)aminoetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[(*S*)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[(*S*)-(2-acetilamino-3-fenil)propil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[3-((2-naftalenilmetil)amino)propil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
10 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-(*S*)-pirrolidinilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-(*R*)-pirrolidinilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(3-pirazolilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-pirrolidilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-tiofenilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
15 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-tiazolilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-furanilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((fenilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-aminoetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-3-pirrolidinil-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
20 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-4-piperidinil-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((fenil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
25 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(7-metoksi-3,4-dihidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(6-metoksi-3,4-dihidronaftalenil)-1-(aminometil)-4-benzamida;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
30 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-7-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-7-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((2-naftalenilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
35 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-(isobutilamino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((2-piridinilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((2-furanilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-guanidinoetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-bis-((2-metoksi)fenilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetana-  
40 mina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((1*H*-imidazol-4-ilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanami-  
na;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-((1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanami-  
na;  
45 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-(fenilureido)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[[*N'*-(*n*-butil)carboxamido]metil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(carboxamidometil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[(*N'*-fenil)carboxamidometil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(carboximetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
50 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(fenilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(5,6-dimetil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimeta-  
namina (bromhidrato);  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
55 *N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[(1*H*)-5-azabencimidazol-2-ilmetil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(4-fenil-1*H*imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-benzoxazolil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(*trans*-2-aminociclohexil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;

- N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(2-feniletil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(3-fenilpropil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N'*-(*trans*-2-aminociclopentil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)glicinamida;  
5 *N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-alaninamida;  
*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-aspartamida;  
*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-pirazinamida;  
*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-prolinamida;  
*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-(L)-lisinamida;  
10 *N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)benzamida;  
*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)picolinamida;  
*N*-bencil-*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)urea;  
*N'*-fenil-*N*-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)urea;  
*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]benzamida;  
15 *N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]benzamida;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*bacteri*piridin-7-il]-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1,4-bencenodimetanamina;  
20 *N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*-[(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)metil]-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N'*[(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*bacteri*piridin-7-il)metil]-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N*-(2-metoxietil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N*-[2-(4-metoxifenil)etil]-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)bencenodimetanamina;  
25 *N*-[(2,3-dimetoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N*-[1-(*N'*-fenil-*N''*-metilureido)-4-piperidinil]-1,3-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N*-[*N''*-*p*-toluenosulfonilfenilalanil]-4-piperidinil]-1,3-bencenodimetanamina;  
*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N*-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-*o*il]-4-piperidinil]-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-hidroxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-1,4-bencenodime-  
30 tanamina;  
*N*-[(4-cianofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-1,4-bencenodime-  
tanamina;  
*N*-[(4-cianofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(4-acetamidofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
35 *N*-[(4-fenoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-1,4-bencenodime-  
tanamina;  
*N*-[(1-metil-2-carboxamido)etil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[(4-benciloxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-1,4-bencenodi-  
metanamina;  
40 *N*-[(tiofeno-2-il)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*bacteri*piridin-9-il]-1,4-bencenodime-  
tanamina;  
*N*-[1-(bencil)-3-pirrolidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[[1-metil-3-(pirazol-3-il)]propil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(fenil)etil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
45 *N*-[[3,4-metilenedioxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodi-  
metanamina;  
*N*-[1-bencil-3-carboximetil-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[[3,4-metilendioxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(3-piridinilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
50 *N*-[[1-metil-2-(2-tolil)carboxamido)etil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[[1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinona-4-il)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodime-  
tanamina;  
*N*-[(4-propoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanami-  
na;  
55 *N*-[1-fenil-3,5-dimetilpirazolin-4-ilmetil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanami-  
na;  
*N*-[1*H*-imidazol-4-ilmetil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[[3-metoxi-4,5-metilendioxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-ben-  
cenodimetanamina;

- N*-[(3-cianofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(3-cianofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;
- 5 *N*-(5-etiltiofeno-2-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-difluorometoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;
- 10 *N*-(2-difluorometoxifenilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*, *N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N*-[1-(*N''*-fenil-*N''*-metilureido)-4-piperidinil]-1,4-bencenodimetanamina;
- 15 *N*, *N'*-bis(2-piridinilmetil)-*N*-[*N''*-*p*-toluenosulfonilfenilalanil]-4-piperidinil]-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(3-piridincarboxamido)-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(ciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(1-fenilciclopropilcarboxamido)-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(1,4-benzodioxan-6-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;
- 20 *N*-[1-[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamido]-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(2-tiometilpiridine-3-carboxamido)-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(1-metilpirrol-2-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-hidroxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;
- 25 *N*-[(3-metoxi-4,5-metilendioxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(3-piridinilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[2-(*N''*-morfolinometil)-1-ciclopentil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(1-metil-3-piperidinil)propil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;
- 30 *N*-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(benzil)-3-pirrolidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[[1-(fenil-3-(*N''*-morfolino))propil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(isopropil)-4-piperidinil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(etoxicarbonil)-4-piperidinil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;
- 35 *N*-[[1-metil-3-pirazolil)propil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-metil-2-(*N''*,*N''*-diethylcarboxamido)etil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-metil-2-fenilsulfonil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-cloro-4,5-metilendioxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;
- 40 *N*-[1-metil-2-[*N''*-(4-clorofenil)carboxamido)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(1-acetoxiindol-3-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(3-benciloxi-4-metoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;
- 45 *N*-(3-quinolilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(8-hidroxi)-2-quinolilmetil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-quinolilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;
- 50 *N*-[(4-acetamidofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1*H*-imidazol-2-ilmetil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(3-quinolilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(2-tiazolilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;
- 55 *N*-(4-piridinilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(5-benciloxi)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(1-metilpirazol-2-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(4-metil)-1*H*-imidazol-5-ilmetil]-*N,N'*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;

- N*-[[4-dimetilamino)-1-naftalenil]metil]-*N,N*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolinone-4-ilmetil]-*N,N*-bis(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-[(1-acetil-2-(*R*)-prolinil)-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
5 *N*-[1-[2-acetamidobenzoil-4-piperidinil]-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[[2-ciano-2-fenil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[*N'*-acetiltriptofanil]-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[*N'*-benzoilvalinil]-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
10 *N*-[[4-dimetilaminofenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(4-piridinilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
15 *N*-[1-butil-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-benzoil-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-(bencil)-3-pirrolidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[(1-metil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[1*H*-imidazol-4-ilmetil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,3-bencenodimetanamina;  
20 *N*-[1-(bencil)-4-piperidinil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[1-metilbencimidazol-2-ilmetil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-fenil)benzo[b]pirrol-3-ilmetil]-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-[6-metilpiridin-2-il)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina;  
*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-ilmetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina;  
25 *N*-[(2-metoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-etoxifenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-9-il)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-(benciloxetil)-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[(2-etoxi-1-naftalenil)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina;  
*N*-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-*N'*-(2-piridinilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina;  
30 1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]guanidina;  
*N*-(2-piridinilmetil)-*N*-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1,4-bencenodimetanamina;  
1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina;  
1-[[3-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]homopiperazina;  
*trans* y *cis*-1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,5-piperidindiamina;  
35 *N,N'*-[1,4-fenilenbis(metilen)]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-tetrahidroisoquinolina;  
1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diaminopirrolidina;  
1-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-3,4-diacetilaminopirrolidina;  
40 8-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triaza-3-oxabicyclo[4.3.0]nonano;  
8-[[4-[[[(2-piridinilmetil)amino]metil]fenil]metil]-2,5,8-triazabicyclo[4.3.0]nonano;  
(4-aminometilpiridin-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
(3-aminometilpiridin-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
1-((3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]etanona;  
45 1-((5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]etanona;  
3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencenosulfonamida;  
5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencenosulfonamida;  
*N*-(3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)hidroxilamina;  
*N*-(5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)hidroxilamina;  
50 *N*-(3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)-*O*-metilhidroxilamina;  
*N*-(5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)-*O*-metilhidroxilamina;  
(4-aminometil-2-metoximetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
55 (2-aminometil-4-metoximetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
*N*-(2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)formamida;  
*N*-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)formamida;  
*N*-(2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)hidroxilamina;  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2,6-bisaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;

- (3-aminometil-2-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenil)metanol;  
 (2-aminometil-6-metoximetil-bencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
*N*-(3-aminometil-2-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)hidroxilamina;  
*N*-(3-aminometil-2-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)-*O*-metilhidroxilamina;
- 5 [2-aminometil-4-(1*H*-imidazol-2-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 [2-aminometil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 [2-aminometil-4-(2*H*-pirazol-3-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 [2-aminometil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 10 [2-aminometil-4-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 [2-aminometil-4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- (2-aminometil-4-oxazol-2-ilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-furan-2-ilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 15 [2-aminometil-4-(tetrahidrofuran-2-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-tiazol-2-ilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 [2-aminometil-4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 [2-aminometil-4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 20 (2-aminometil-4-piperidin-2-ilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-3-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenil)metanol;  
 (2-aminometil-5-metoximetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-5-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]piridin-2-il)metanol;  
 (4-aminometil-6-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 25 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4,6-bisaminometilpiridin-3-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-allilaminometil-2-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-allilaminometil-4-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-ciclopropilaminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-2-ciclopropilaminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 30 (2-aminometil-5-clorobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-5-bromobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-5-nitrobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 4-aminometil-3-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoniitrilo;  
 (5-amino-2-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 35 (2-aminometil-5-trifluorometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-fluorobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-clorobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-bromobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-nitrobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 40 3-aminometil-4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoniitrilo;  
 (4-amino-2-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-trifluorometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-2-fluorobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-2-clorobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 45 (4-aminometil-2-bromobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-2-nitrobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 5-aminometil-2-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoniitrilo;  
 (2-amino-4-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-2-trifluorometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 50 (5-aminometil-tiofen-2-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-tiofen-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-furan-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-1-metil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 55 (4-aminometil-1*H*-pirazol-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (3-aminometil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (3-aminometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (5-aminometil-3*H*-imidazol-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;

- (5-aminometil-1-metil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (5-aminometiltiazol-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (5-aminometilpirimidin-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (5-aminometilpiridazin-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 5 (5-allilaminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]metanol;  
 (3-allilaminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]metanol;  
 (4-allilaminometil-2-metoximetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (3-allilaminometil-4-metoximetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 10 (2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]metil]-5-ciclopropilaminometilfenil]metanol;  
 (4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]metil]-3-ciclopropilaminometilfenil]metanol;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-ciclopropilaminometil-2-metoximetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2-ciclopropilaminometil-4-metoximetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida;  
 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]metil]-*N*-hidroxibenzamida;  
 15 hidrazida de ácido 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico;  
 ácido 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2,4-bisallilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (4-allilaminometil-2-ciclopropilaminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 20 (2-allilaminometil-4-ciclopropilaminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2,4-bisciclopropilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (2-aminometil-4-propilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (4-allil-2-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 éster 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencílico de ácido  
 acético;  
 25 éster 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencílico de ácido  
 acético;  
 éster 4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]-3-ciclopropilaminometilbencílico de  
 ácido acético;  
 éster 2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]-5-ciclopropilaminometilbencílico de  
 30 ácido acético;  
 éster 3-allilaminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencílico de ácido  
 acético;  
 éster 5-allilaminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencílico de ácido  
 acético;  
 35 oxima de 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzaldehído;  
 oxima de 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzaldehído;  
*N*-(5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil]acetamida;  
*N*-(3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil]acetamida;  
*N*-(3-(acetilaminometil)-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil]acetamida;  
 40 *N*-(2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil]acetamida;  
 (6-aminometil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (4-aminometil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 (7-aminometil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
*N*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina;  
 45 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2-aminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (2-aminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (clorhidrato);  
 (3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]metanol;  
 (2-aminometil-3-metoxibencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-[(1-aminometil)benzoxazol-3-ilmetil]amina (bromhidrato);  
 50 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-[(1-bencil-2-aminometil)imidazol-5-ilmetil]amine;  
 6-aminometilpiridin-3-ilmetil-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
 [4-((2-aminoetil)bencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 [4-((3-aminopropil)bencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
*N*-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil]hidroxilamina;  
 55 (5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]metanol;  
 2-aminometil-5-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil] (bromhidrato);  
 (4-aminometil-3-metoxibencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2,4-bisaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 éster metílico de ácido 5-aminometil-2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-

- il)amino]metil]benzoico (bromhidrato);  
bromhidrato de ácido 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazole-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]metil]benzoico;  
bromhidrato de 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazole-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]-*N*-hidroxibenzamida;  
bromhidrato de 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazole-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida;  
hidrazida de ácido 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazole-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico (bromhidrato);  
(2-aminometil-5-fluorobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
10 éster metílico de ácido 3-aminometil-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico;  
(2-aminometil-4-metoximetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
*N*-(2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)guanidina;  
*N*-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)guanidina (bromhidrato);  
15 *N*'-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)-*N,N*-dimetilguanidina (bromhidrato);  
[4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-aminometilbencil]-*N,N*-dimetilformamida (bromhidrato);  
*N*-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)benzamidina (bromhidrato);  
20 *N*-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)acetamidina (bromhidrato);  
*N*-isobutil-*N*'-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N*'-(5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanamina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-piperidin-2-ilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-metilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
25 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-piperazin-1-ilmetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
[4-((4-allil)piperazin-1-ilmetilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-dimetilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-[4-(1,2,4-triazol-4-iliminometil)bencil]amina (bromhidrato);  
*N*'-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencil)etano-1,2-diamina (bromhidrato);  
30 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-butilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-dialilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
(4-allilaminometilbencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-pirrolidin-1-ilmetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-morpholin-4-ilmetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
35 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetilbencil)amina;  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(2-ciclopropilaminometilbencil)amina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-(2-allilaminometilbencil)amina (bromhidrato);  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[2-(*R*)-(2-aminopropionamidilmetil)bencil]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
40 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[2-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)aminobencil]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
(2-aminobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina;  
(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2-ciano-bencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
éster etílico de ácido 2-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]-6-metoxibenzoico (bromhidrato);  
45 (6-aminopiridin-3-ilmetil)(bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
(2-aminopiridin-3-ilmetil)-(bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinil)amina (bromhidrato);  
*N*-(4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil)guanidina (bromhidrato);  
(4-aminobencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
*N*'-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]fenil]-*N,N*-dimetilformamida;  
50 oxima de 4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzaldehído;  
[4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)aminometil]benzamidina (bromhidrato);  
alcohol 4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]bencilíco;  
4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzaldehído;  
éster metílico de ácido 4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico;  
55 (*R,S*)-4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]-*N*-hidroxibenzamida;  
hidrazida de ácido 4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico;  
ácido 4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico (bromhidrato);  
4-[[[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida;  
(6-aminopiridin-2-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);

- (2-(((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil}metanol (base libre);  
 O-(2-(((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencil}hidroxilamina (bromhidrato);  
 (4-aminopiridin-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 éster metílico de ácido 2-(((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)-5-cianobenzoico;
- 5 4-(((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)-3-cianobenzamida;  
 [3-(((1*H*-bencimidazol-2-il) bencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)(imidazol-2-il)metilamina (bromhidrato);  
 4-(((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)-2,6-dicloropiridina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-benzooxazol-5-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 10 piridin-2-ilmetil-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)benzoxazol-6-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (1*H*-bencimidazol-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)piridin-4-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)(benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;
- 15 benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina;  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2,3-dihidrobenzofuran-7-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)piridin-3-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-5-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 bis-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);
- 20 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(3*H*-imidazol-4-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 [4-(((1*H*-bencimidazol-2-il) bencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-pirid-2-il-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-(oxazol-2-il)-bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-imidazol-1-il-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);
- 25 [4-(tiazol-2-il) bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-(benzotiazol-2-il) bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 [4-(benzoxazol-2-il) bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 [4-(((1*H*-imidazol-2-il) bencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (2'-aminometilbifenil-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);
- 30 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2'-metoxibifenil-4-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-oxazol-5-ilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(4-tiofen-2-il-bencil)amina (bromhidrato);  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il) bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (bromhidrato); y  
 (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-(5-feniloxazol-2-il) bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina.
- 35

Los procedimientos para sintetizar los compuestos útiles para el procedimiento de la invención se exponen en las patentes de los EE. UU. y las solicitudes incorporadas anteriormente en este documento por referencia.

- Según se indica anteriormente, AMD3100 es un antagonista para el receptor de quimiocinas CXCR4 (Gerlach y col.,  
 40 J. Biol. Chem. (2001) 276: 14153-14160). Este compuesto interfiere con la unión de SDF-1, derivado de las células del estroma de la médula ósea, a CXCR4 en células madre, lo que conduce a la liberación de células madre hematopoyéticas de la médula ósea a la circulación (Broxmeyer y col., Blood (2001) 98: 811a (resumen)). En un estudio de fase 1 en la universidad de Washington, Seattle, EE. UU., una única dosis de 80 µg/kg de AMD3100 resultó en un recuento de leucocitos de 17.000/µl y un factor de aumento máximo de 6 para las células  
 45 progenitoras/madre CD34+ circulantes a las seis horas (Liles y col., Blood 2001 98: 737a (resumen)).

En otro estudio reciente, se inyectó rhG-CSF y el factor de células madre recombinante de rata (rrSCF) en ratones con el fin de movilizar gran número de células madre de la médula ósea a la circulación y entonces se indujo un infarto. La combinación de rrSCF y rhG-CSF proporciona un número máximo de células madre circulantes después  
 50 de cinco inyecciones diarias. A los 27 días después de la cirugía se observó una mejora del 68 % en la supervivencia del grupo tratado con respecto a los controles. En este momento, el tejido muerto había sido reemplazado por miocardio en regeneración y todos los parámetros funcionales examinados mejoraron en comparación con los controles (Orlic y col., PNAS (2001) 98: 10344-10349).

- 55 Los compuestos útiles para los procedimientos de la invención pueden prepararse en forma de profármacos, es decir, formas protegidas que liberan los compuestos de la invención después de su administración al sujeto. Típicamente, los grupos protectores se hidrolizan en los líquidos corporales, como en la corriente sanguínea, y liberan así el compuesto activo o se oxidan o reducen *in vivo* para liberar el compuesto activo. En la publicación de Smith y Williams, Introduction to the Principles of Drug Design, Smith, H. J.; Wright, 2ª ed., Londres (1988), se



encuentra una discusión sobre profármacos.

Los compuestos poliamínicos útiles para los procedimientos de la invención pueden administrarse preparados en forma de sus sales de adición de ácido o de complejos metálicos de los mismos. Las sales de adición de ácido  
5 adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos que son biocompatibles, incluidos HCl, HBr, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, así como ácidos orgánicos como acético, propiónico, butírico y similares, así como ácidos que contienen más de un grupo carboxilo, como oxálico, glutárico, adípico y similares. Típicamente, a pH fisiológico, los compuestos de la invención estarán en forma de las sales de adición de ácido. Se prefieren especialmente los clorhidratos. Además, cuando se preparan como formas purificadas, los compuestos pueden cristalizarse también  
10 como hidratos.

Los compuestos útiles para los procedimientos de la invención pueden administrarse como principios activos únicos, como mezclas de diversos compuestos de la fórmula (1) y/o mezclados con principios activos adicionales que son terapéutica o nutricionalmente útiles, como antibióticos, vitaminas, extractos de hierbas, antiinflamatorios, glucosa,  
15 antipiréticos, analgésicos, el factor estimulante de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF), interleucina 1 (IL-1), interleucina 3 (IL-3), interleucina 8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión GM-CSF/IL-3), la proteína inflamatoria de macrófagos, el factor de células madre, la trombopoyetina, el oncogén relacionado con el crecimiento o quimioterapia y similares.

20 Los compuestos útiles para los procedimientos de la invención pueden formularse para su administración a un sujeto animal mediante el uso de técnicas de formulación habituales, bien conocidas en la técnica. Las formulaciones que son adecuadas para vías de administración concretas y para compuestos del tipo representado por la fórmula (1) pueden encontrarse en la publicación de Remington, Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, Easton, PA.

25 En una realización, los compuestos se administran por inyección. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por inyección intravenosa, subcutánea o intraperitoneal y similares. Otras vías de administración parenteral incluyen la inyección intramuscular y la inyección intrarticular. Para la administración por vía intravenosa o parenteral, los compuestos se formulan en una forma líquida adecuada con los excipientes necesarios. Las composiciones pueden  
30 contener liposomas u otros vehículos adecuados. Para la inyección intravenosa, la disolución se hace isotónica mediante preparaciones estándar como la disolución de Hank.

Además de la inyección, pueden usarse otras vías de administración. Los compuestos pueden formularse como comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos u otras formas adecuadas de administración por vía oral. Al usar excipientes  
35 adecuados, estos compuestos pueden administrarse también a través de la mucosa mediante supositorios o pulverizadores intranasales. La administración por vía transdérmica puede efectuarse también con penetrantes adecuados y controlando la velocidad de liberación.

La formulación y la vía de administración elegidas pueden adaptarse a la medida del sujeto individual, la naturaleza  
40 de la enfermedad que ha de tratarse en el sujeto y, generalmente, el criterio del médico a cargo.

Los intervalos de dosificación adecuados de los compuestos de la fórmula (1) varían de acuerdo con estas consideraciones pero, en general, los compuestos se administran en el intervalo de aproximadamente 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 5  
45  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal; preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal; con mayor preferencia, de aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal. Por lo tanto, para un sujeto humano típico de 70 kg, el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,7  $\mu\text{g}$  a 350 mg; preferentemente de aproximadamente 700  $\mu\text{g}$  a 21 mg; con la máxima preferencia de aproximadamente 700  $\mu\text{g}$  a 7 mg. Las dosis pueden ser mayores cuando los compuestos se administran por vía oral o transdérmica en comparación, por  
50 ejemplo, con la administración por vía intravenosa (i. v.).

Los compuestos pueden administrarse como dosis en una sola embolada, una dosis repartida en el tiempo, como en la administración por vía i. v. o transdérmica, o en dosis múltiples.

Los compuestos para uso en los procedimientos de la presente invención pueden usarse también en protocolos de  
55 tratamiento *ex vivo* para preparar cultivos celulares que después se administran directamente a los tejidos dañados de los sujetos. El tratamiento *ex vivo* puede llevarse a cabo en células autólogas recogidas de la sangre periférica o de la médula ósea o de aloinjertos de donantes compatibles. La concentración del compuesto o compuestos de la fórmula (1)-(3), solos o en combinación con otros agentes como la proteína inflamatoria de macrófagos, es una cuestión de optimización rutinaria.

En la técnica se conocen diversos procedimientos para la administración directa a los tejidos. Por ejemplo, la administración directa a los tejidos puede llevarse a cabo mediante procedimientos a base de catéteres (por ejemplo, catéter de infusión, catéter de aguja o catéteres de balón), endoprótesis vasculares, agujas, inyectores sin aguja, dispositivos formadores de canales u otros dispositivos médicos apropiados para la administración directa a un tejido. Alternativamente, pueden usarse estrategias quirúrgicas, como por medio del tórax abierto o toracoscopia y parches quirúrgicos, para la administración directa a un tejido, como el miocardio.

Los sujetos que responden favorablemente al procedimiento de la invención incluyen sujetos de medicina y veterinaria en general, incluidos pacientes humanos. Entre otros sujetos para los que los procedimientos de la invención son útiles se encuentran, ratas, ratones, gatos, perros, animales de gran tamaño, aves como pollos y similares. En general, cualquier sujeto que se beneficie de un aumento de las células progenitoras y/o células madre, o cuyas células progenitoras y/o células madre sean deseables para el trasplante de células madre es apropiado para la administración del procedimiento de la invención.

En una realización, se administran células progenitoras y/o células madre movilizadas directamente a los tejidos dañados en un sujeto que ha sufrido o sufre una cardiopatía, arteriosclerosis, derrame cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica o angina. El sujeto puede ser también un sujeto diabético, los cuales sufren generalmente complicaciones cardiovasculares, incluidas vasculopatías periféricas (Schatterman y col., Journal of Clinical Investigation (2000) 106(4): 571).

El tejido dañado puede ser un tejido orgánico dañado en el miocardio, las extremidades, el cerebro y el hígado. Otros sujetos que pueden beneficiarse de los procedimientos de la invención incluyen sujetos con un trastorno hematopoyético como anemia aplásica, leucemias, anemias inducidas por fármacos y deficiencias hematopoyéticas a consecuencia de quimioterapia o radioterapia.

**Ejemplo de referencia 1**

Aumento de los niveles de células progenitoras en ratón

Se midieron los efectos de la administración por vía subcutánea (s. c.) de 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano (AMD3100) a ratones C3H/H3 J sobre el número de células progenitoras granulocito-macrofágicas (CFU-GM), eritrocíticas (BFU-E) y multipotenciales (CFU-GEMM) por ml de sangre. Las células progenitoras fueron estimuladas para formar colonias *in vitro* con la combinación de 1 U/ml de rhu Epo, 50 ng/ml de rhu SLF, 5 % vol/vol de medio acondicionado de células de bazo de ratón estimuladas por el mitógeno de fitolaca (PWMSCM) y hemina 0,1 mM. Las placas se evaluaron siete días después de la incubación.

Los efectos dependientes del tiempo sobre el número de células progenitoras movilizadas con AMD3100 para una única inyección s. c. de 5 mg/kg se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1**

	N.º absoluto de células progenitoras por ml de sangre en cultivo en metilcelulosa		
	CFU-GM	BFU-E	CFU-GEMM
Control	289,8	49,4	25,8
AMD3100: 15"	791,6	134,5	90,4
AMD3100: 30"	1.805,5	209,3	113,5
AMD3100: 120"	828,7	102,3	47,6

Para medir los efectos dependientes de la dosis, se administró AMD3100 en una dosis de 1, 2,5, 5 y 10 mg/kg por medio de una única inyección s. c. y se midió el número de células progenitoras por ml de sangre una hora después de la administración; los resultados se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2**

	N.º absoluto de células progenitoras por ml de sangre en cultivo en metilcelulosa		
	CFU-GM	BFU-E	CFU-GEMM
Disolución salina	188,1	16	19
AMD3100: 10 mg/kg	825,6	120,5	79,8
AMD3100: 5 mg/kg	608,4	92,8	69,5
AMD3100: 2,5 mg/kg	687,6	98,9	70,6

AMD3100: 1 mg/kg	424	62	27,1
	Factor de cambio comparado con el tiempo 0		
	Células progenitoras en cultivo en metilcelulosa		
Tiempo	GM	BFU-E	CFU-GEMM
15"	2,73	2,72	3,51
30"	6,23	4,24	4,41
2'	2,86	2,07	1,85

La máxima movilización de las células progenitoras de ratón se consigue a una dosis de 2,5 a 10 mg/kg de AMD3100, aproximadamente de media hora a una hora después de la inyección, según se muestra en la tabla 3.

5 **Ejemplo de referencia 2**

Movilización de células progenitoras de ratón en combinación con MIP-1α y G-CSF

Se examinó la capacidad de movilización de células progenitoras por AMD3100 en combinación con la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1α) de ratón (mu) con o sin la administración previa de rhu G-CSF. Según se ha demostrado anteriormente, MIP-1α moviliza células progenitoras en ratones y en humanos (Broxmeyer, H. E. y col., Blood Cells, Molecules, and Diseases (1998) 24(2): 14-30).

Se aleatorizaron grupos de ratones para recibir un diluyente de control (disolución salina) o G-CSF a una dosis de 2,5 µg por ratón, dos veces al día durante dos días por medio de una inyección s. c. Once horas después de la inyección final de disolución salina o G-CSF, los ratones se dividieron en grupos para recibir MIP-1α, administrada por vía i. v. a una dosis total de 5 µg, AMD3100, administrado por vía s. c. a una dosis de 5 mg/kg, o una combinación de ambos MIP-1α y AMD3100 a las mismas dosis. Una hora después, los ratones se sacrificaron y se midió el número de células progenitoras por ml de sangre. Estos datos se resumen en la figura 1.

AMD3100 actúa de manera aditiva o más que aditiva para la movilización de las células progenitoras cuando se usa en combinación con la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1α) de ratón (mu), cada uno administrado once horas después de la adición de rhu G-CSF o el diluyente de control (disolución salina) y una hora antes de la evaluación de la sangre.

25 **Ejemplo de referencia 3**

Aumento clínico de los niveles de células progenitoras

30 En el estudio se usaron cinco voluntarios humanos sanos con recuentos iniciales de leucocitos de 4.500-7.500 células/mm<sup>3</sup>. Cada paciente recibió una única inyección subcutánea (s. c.) de 80 µg/kg de AMD3100 (es decir, 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) en disolución salina al 0,9 % a partir de una disolución madre de 10 mg/ml de AMD3100 en disolución salina, en condiciones estériles. Se obtuvieron muestras de sangre a través de un catéter antes de la dosis y en diversos tiempos hasta 24 horas después de la dosificación.

35 Las muestras de sangre se evaluaron para determinar los leucocitos totales, las células progenitoras positivas para CD34 (mediante análisis FACS) como porcentaje de los leucocitos totales, así como el número absoluto por ml y el estado del ciclo de las células progenitoras granulocito-macrofágicas (CFU-GM), eritrocíticas (BFU-E) y multipotenciales (CFU-GEMM).

40 Según se muestra en las tablas 3 y 4, la administración de AMD3100 causó un aumento del recuento de leucocitos y de células progenitoras CD34 positivas en los voluntarios humanos que alcanzó el máximo seis horas después de la administración.

45 **Tabla 3**

Movilización de leucocitos inducida por AMD3100 en voluntarios individuales (x 10 <sup>3</sup> leucocitos)									
ID	Cribado	Valor inicial	Tratamiento						
			30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	9 h	día 2
P1	7,4	6,41	8,02	14,8	21,4	23,2	26,2	22,3	7,07
P2	6,04	5,45	6,53	8,93	13,5	18,00	19,2	19,6	8,03
P3	4,38	5,8	7,14	9,28	ND	18,10	17,9	18,4	4,98

P4	5,08	5,31	4,37	7,38	12,4	14,6	15,8	13,9	4,98
P5	4,53	5,02	6,08	8,43	ND	16,90	19,3	19,00	4,57

**Tabla 4**

Movilización de células CD34 positivas inducida por AMD3100, expresada como porcentaje del número de leucocitos totales en voluntarios individuales						
ID	Valor inicial	Tratamiento				
		1 h	3 h	6 h	9 h	día 2
P1	0,07	0,04	0,07	0,11	0,11	0,08
P2	0,08	0,06	0,08	0,13	0,11	0,12
P3	0,07	0,16	0,06	ND	0,11	0,07
P4	0,05	0,07	0,09	0,09	0,1	0,1
P5	0,12	0,12	0,13	0,2	0,2	0,16

La sangre se analizó también para determinar estas células progenitoras movilizadas por AMD3100.

5

Se midió el número absoluto de células nucleadas sin separar y a baja densidad (separadas en Ficoll-Hypaque) por ml de sangre, así como el número absoluto por ml y el estado del ciclo de las células progenitoras granulocito-macrofágicas (CFU-GM), eritrocíticas (BFU-E) y multipotenciales (CFU-GEMM) en donantes normales a los que se había inyectado AMD3100 por vía s. c. Los parámetros anteriores se evaluaron antes de la inyección y una, tres, seis, nueve y 24 horas después de la inyección de AMD3100. Todos los resultados de células progenitoras se basan en la evaluación de tres placas de cultivo por ensayo por punto.

10

Para determinar el número de células progenitoras y el estado del ciclo, se evaluó el número de CFU-GM, BFU-E y CFU-GEMM en cultivos en metilcelulosa por estimulación de las células con una unidad (U)/ml de eritropoyetina recombinante humana (rhu), 100 U/ml del factor estimulante de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF) recombinante humano, 100 U/ml de interleucina 3 (IL-3) recombinante humana y 50 ng/ml del factor Steel (SLF = factor de células madre (SCF)) recombinante humano. El número de CFU-GM se evaluó también en cultivos en agar estimulado con 100 U/ml de rhu GM-CSF y 50 ng/ml de rhu SLF. Para ambos tipos de ensayos se contaron las colonias después de 14 días de incubación en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5 % y tensión de O<sub>2</sub> reducida (5 %). El estado del ciclo de las células progenitoras se midió mediante una técnica de determinación de la muerte celular por incorporación de timidina tritiada de alta actividad específica, según se ha descrito previamente (Broxmeyer, H. E. y col., Exp. Hematol. (1989) 17: 455-459).

15

20

Los resultados se indican primeramente como la media del factor de cambio en el número absoluto de células nucleadas y células progenitoras en una, tres, seis, nueve y 24 horas en comparación con los recuentos preinyección (= tiempo (T) 0) para los cinco donantes, según se muestra en las tablas 5-7.

25

En las tablas siguientes,

30

- STD - desviación estándar
- STE - error estándar
- PBL-US - sangre periférica, sin separar
- PBL-LD - sangre periférica- baja densidad (separación por Ficoll)
- P - significación usando una prueba t bilateral

35

**Tabla 5**

Factor de cambio comparado con el tiempo = 0 (media de cinco donantes)

	Células nucleadas									
	PBL-US					PBL-LD				
	Media	STD	STE	% cambio	P	Media	STD	STE	% cambio	P
T=0	1,00	0,00	0,00	0,0 %		1,00	0,00	0,00	0,0 %	
T=1	1,69	0,00	0,00	68,6 %	0,017	1,86	0,00	0,00	86,2 %	0,000
T=3	2,80	0,51	0,23	180,2 %	0,000	2,86	0,28	0,12	185,6 %	0,000
T=6	3,26	0,61	0,27	225,8 %	0,000	3,66	0,43	0,19	266,3 %	0,001
T=9	3,09	0,69	0,31	209,4 %	0,000	3,64	1,18	0,53	264,3 %	0,001
T=24	1,07	0,65	0,29	7,0 %	0,553	1,05	1,19	0,53	4,6 %	0,815

**Tabla 6**

	Cultivo en metilcelulosa														
	CFU-GM					BFU-E					CFU-GEMM				
	Media	STD	STE	% cambio	P	Media	STD	STE	% cambio	P	Media	STD	STE	% cambio	P
T=0	1,00	0,00	0,00	0,0 %		1,00	0,00	0,00	0,0 %		1,00	0,00	0,00	0,0 %	
T=1	4,77	0,00	0,00	376,7 %	0,001	1,99	0,00	0,00	98,9 %	0,002	2,32	0,00	0,00	131,8 %	0,001
T=3	13,66	1,56	0,70	1.266,5 %	0,001	3,21	0,50	0,22	221,3 %	0,004	4,33	0,44	0,20	332,5 %	0,000
T=6	21,71	5,78	2,58	2.070,6 %	0,000	6,01	1,25	0,56	500,5 %	0,006	10,07	0,59	0,27	907,2 %	0,002
T=9	10,47	5,09	2,28	947,3 %	0,000	4,34	2,99	1,34	334,4 %	0,000	5,25	4,54	2,03	425,4 %	0,014
T=24	1,56	3,01	1,34	55,5 %	0,005	1,26	1,02	0,45	26,3 %	0,194	1,53	3,04	1,36	53,2 %	0,199

**Tabla 7**

	Cultivo en agar CFU-GM				
	Media	STD	STE	% cambio	P
T=0	1,00	0,00	0,00	0,0 %	
T=1	2,81	0,00	0,00	180,8 %	0,001
T=3	8,54	0,75	0,34	754,1 %	0,000
T=6	17,93	1,62	0,72	1.692,8 %	0,000
T=9	10,25	4,57	2,04	924,9 %	0,000
T=24	2,08	2,06	1,03	108,3 %	0,073

5

Los resultados se muestran después como el factor de cambio desde los niveles de T=0 para cada donante individual, según se muestra en las tablas 8-10.

**Tabla 8**

Factor de cambio comparado con el tiempo = 0 para cada paciente individual (P)

	Células nucleadas									
	PBL-US					PBL-LD				
	P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5
T=0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T=1	2,54	1,38	1,38	1,36	1,76	2,07	1,99	1,48	1,66	2,10
T=3	3,55	2,74	2,02	2,48	3,23	2,83	3,25	2,17	2,82	3,20
T=6	3,97	2,94	2,74	2,60	4,04	4,07	3,90	2,27	2,78	5,30
T=9	3,27	3,30	2,69	2,24	3,96	3,65	4,43	2,47	2,48	5,17
T=24	1,21	1,43	0,96	0,77	0,99	1,01	1,71	0,79	0,60	1,12

10

**Tabla 9**

Células progenitoras

	Cultivo en metilcelulosa														
	CFU-GM					BFU-E					CFU-GEMM				
	P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5
T=0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T=1	5,09	5,33	3,70	6,87	2,84	2,58	1,48	2,30	1,46	2,13	2,07	2,26	2,22	1,96	3,07
T=3	7,12	17,02	15,07	20,72	8,40	5,13	1,98	2,61	2,60	3,75	4,25	3,47	4,34	5,14	4,43
T=6	14,66	23,96	20,99	28,54	20,39	9,14	3,67	4,54	3,34	9,35	7,47	9,35	6,52	9,10	17,92
T=9	6,26	12,51	9,42	14,08	10,09	5,43	4,61	3,71	2,93	5,05	2,64	7,09	2,47	4,52	9,55
T=24	1,10	1,91	1,43	1,51	1,83	1,06	1,88	1,14	0,79	1,44	1,12	2,62	0,69	0,98	2,25

15

**Tabla 10**

	Cultivo en agar CFU-GM				
	P1	P2	P3	P4	P5
T=0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T=1	3,05	3,74	1,67	2,71	2,87
T=3	8,88	9,49	7,47	10,46	6,40
T=6	17,77	24,01	14,04	13,07	20,75
T=9		10,28	7,72	10,22	12,78
T=24		3,89	1,13	1,30	2,20

El número real de células nucleadas y células progenitoras por ml de sangre y el estado del ciclo (= % de células progenitoras en la fase de síntesis de ADN (S) del ciclo celular) de las células progenitoras para cada uno de los 5 cinco donantes (P1, P2, P3, P4 y P5) se muestra en las tablas 11 y 12.

**Tabla 11**

	CFU-GM		BFU-E P1		CFU-GEMM		CFU-GM		BFU-E P2		CFU-GEMM	
	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras
T=0	247	6 %	261	0 %	127	6 %	273	0 %	410	2 %	120	0 %
T=1	1.259	1 %	674	0 %	264	0 %	1.465	0 %	608	3 %	272	6 %
T=3	1.760	1 %	1.340	13 %	540	7 %	4.646	2 %	809	0 %	418	0 %
T=6	3.624	0 %	2.388	0 %	949	0 %	6.540	0 %	1.502	0 %	1.126	0 %
T=9	1.547	2 %	1.418	11 %	335	0 %	3.416	0 %	1.886	0 %	854	4 %
T=24	271	0 %	278	0 %	142	0 %	521	3 %	768	2 %	316	0 %

	CFU-GM		BFU-E P3		CFU-GEMM		CFU-GM		BFU-E P4		CFU-GEMM	
	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras	absoluto de células progenitoras	ciclo de las células progenitoras
T=0	281	0 %	351	0 %	140	0 %	138	0 %	460	0 %	101	0 %
T=1	1.040	0 %	806	0 %	312	0 %	947	0 %	672	0 %	199	0 %
T=3	4.233	1 %	915	0 %	610	0 %	2.857	5 %	1.195	9 %	519	0 %
T=6	5.895	0 %	1.593	0 %	916	0 %	3.936	0 %	1.533	0 %	920	8 %
T=9	2.647	0 %	1.302	0 %	347	0 %	1.942	0 %	1.348	0 %	457	0 %
T=24	402	0 %	402	0 %	97	0 %	208	5 %	362	3 %	99	0 %

	CFU-GM		BFU-E P5		CFU-GEMM	
	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras
T=0	169	0 %	343	1 %	55	0 %
T=1	481	0 %	730	0 %	169	0 %
T=3	1.423	5 %	1.288	3 %	244	0 %
T=6	3.454	0 %	3.208	1 %	987	0 %

T=9	1.710	0 %	1.731	0 %	526	0 %
T=24	310	0 %	495	0 %	124	0 %

**Tabla 12**

	Cultivo en agar CFU-GM P1		Cultivo en agar CFU-GM P2		Cultivo en agar CFU-GM P3		Cultivo en agar CFU-GM P4		Cultivo en agar CFU-GM P5	
	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras	N° absoluto de células progenitoras por ml	Estado del ciclo de las células progenitoras
T=0	233	6 %	100	0 %	140	0 %	124	0 %	104	0 %
T=1	710	0 %	376	0 %	234	0 %	336	0 %	298	3 %
T=3	2.070	0 %	953	1 %	1.049	0 %	1.299	0 %	664	0 %
T=6	4.142	0 %	2.409	3 %	1.972	3 %	1.623	0 %	2.153	1 %
T=9			1.032	0 %	1.085	0 %	1.268	0 %	1.326	0 %
T=24			371	0 %	159	0 %	162	0 %	229	0 %

Los resultados para los cinco donantes fueron muy coherentes, con la observación de factores de aumento máximos en los niveles de células progenitoras circulantes seis horas después de la inyección de AMD3100 en los sujetos donantes humanos. Las células progenitoras estaban en una fase lenta o fuera del ciclo celular antes y una, tres, seis, nueve y 24 horas después de la inyección de AMD3100.

**Ejemplo de referencia 4**

10

Células madre de médula ósea movilizadas para reparación del miocardio

Se anestesian ratas adultas a las que se practica una toracotomía. La rama descendente de la arteria coronaria se liga y no se reperfusióna. En un plazo de cuatro a seis horas después de la ligación se inyecta a los animales una dilución limitada de AMD3100 o de AMD3100 más rhG-CSF. Las ratas de control no se tratan con los reactivos. Los animales se monitorizan a intervalos de una semana mediante ecocardiografía y RMN. El experimento se finaliza a las dos, seis y hasta doce semanas después de la cirugía. El día del sacrificio se analizan las funciones hemodinámicas para determinar la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, la presión desarrollada en el ventrículo izquierdo y la velocidad de subida y bajada de la presión en el ventrículo izquierdo. El corazón se detiene entonces en diástole y se perfusióna a través de la aorta abdominal para arrastrar la sangre residual de la red vascular del miocardio. A esto sigue la perfusión del corazón con formalina al 10 %. Se hacen varios cortes a través del corazón fijado y se incluyen en parafina para preparar secciones. Las secciones se tiñen y analizan por microscopía óptica para determinar el tamaño del infarto en los animales tratados y de control. Secciones de tejido de corazones tomadas dos semanas después de la cirugía se tiñen con anticuerpos específicos para proteínas de miocitos inmaduros en desarrollo y de vasos sanguíneos y se analizan por microscopía confocal. El análisis inmunohistoquímico implica la identificación de factores de transcripción y marcadores superficiales expresados en etapas tempranas del desarrollo de los miocitos. Los resultados de este experimento demuestran que cuando se administra el reactivo AMD3100 en el plazo de horas después de la inducción de isquemia cardíaca, junto con o sin rhG-CSF, este reactivo moviliza rápidamente células madre de la médula ósea, lo que resulta en un bloqueo de la remodelación cardíaca y la cicatrización y lleva a la regeneración del miocardio muerto.

**Ejemplo 5**

35

Regeneración de tejido en un modelo de isquemia en animales diabéticos

Se indujo diabetes químicamente en ratones sin pelo Hfh11 mediante estreptozotocina (STZ). Tres a cuatro semanas después de la inyección de STZ, la extremidad trasera izquierda se hizo isquémica por ligadura de la arteria ilíaca y extirpación de un segmento de 0,5-1 cm distal con respecto a la ligadura.

Se administró AMD3100 por vía intraperitoneal con 5 mg/kg de una disolución de 1,25 mg/ml de AMD3100 (n=8) o un volumen igual de disolución salina normal (n=12) en el día de la cirugía y dos días después. Un grupo de ratones adicionales (n=11) recibió una inyección intramuscular en la extremidad trasera isquémica de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) CD34+ no movilizadas (unCD34+) derivadas de humanos no diabéticos, dos horas después de la cirugía. Las células CD34+ no movilizadas derivadas de humanos no diabéticos son potentes estimulantes del crecimiento vascular en ratones diabéticos y pueden tener propiedades similares en pacientes diabéticos (Schatteman y col., J. Clin. Invest. (2000) 106: 571-578). Otro grupo de ratones adicionales (n=7) recibió una inyección intramuscular de PBMC humanas CD34+ movilizadas con AMD3100 (mCD34+) ( $1 \times 10^6$ ), que se recogieron por aféresis de voluntarios humanos cuatro horas después de la inyección subcutánea de 240  $\mu$ g/kg de AMD3100. Ratones sin tratar sirvieron como controles (n=10).

El restablecimiento del flujo sanguíneo en la extremidad se analizó inmediatamente antes y después de la cirugía y en diversos momentos después en toda la extremidad distal con respecto a la ligadura mediante análisis Doppler con láser. La figura 2A muestra el porcentaje de flujo sanguíneo restablecido con el tiempo en ratones a los que se había inyectado por vía intraperitoneal AMD3100 o el vehículo (control) en los días cero y dos. La línea gris indica la estabilización del restablecimiento del flujo (flujo medio d8-d24) en los ratones tratados con AMD3100. Según se muestra en la figura 2A, se observó una mejora inducida por el fármaco dos días después de la cirugía, y a los siete días el flujo sanguíneo había alcanzado su máximo en los ratones tratados con AMD3100 (figura 2A,  $P < 0,05$ ). Después, el flujo sanguíneo se mantuvo en una media del  $74,6 \pm 2,8$  % del flujo inicial. El flujo en los animales de control no alcanzó el de los ratones tratados con AMD3100 hasta el día 16.

Además, se inyectaron PBMC mCD34+ o unCD34+ directamente en el músculo de la extremidad isquémica para evaluar si el tratamiento con PBMC mCD34+ movilizadas por AMD3100 mejora la revascularización de la extremidad y si las células tienen la misma potencia que sus homólogas no movilizadas (es decir, unCD34+). La figura 2B muestra el porcentaje de flujo sanguíneo restablecido con el tiempo en ratones a los que se habían inyectado PBMC CD34+ movilizadas con AMD3100 o CD34+ no movilizadas en el músculo isquémico el día de la ligadura. Las líneas grises indican la estabilización del restablecimiento del flujo con el uso del flujo medio de d15-20 en ratones sin tratar (inferior, de puntos), d8-d12 en ratones tratados con PBMC CD34+ no movilizadas (media, discontinua) y d12-d18 en ratones tratados con células CD34+ movilizadas (continua, superior).

Según se muestra en la figura 2B, ambos tipos de células mCD34+ y unCD34+ aceleran significativamente el restablecimiento del flujo sanguíneo con respecto a los controles sin tratar a los seis días después de la inyección (figura 2B,  $P < 0,05$ ). A los ocho días después de la cirugía los valores del flujo sanguíneo se estabilizaron en las extremidades que habían recibido la inyección de PBMC unCD34+, manteniéndose a continuación en una media del  $70,7 \pm 3,9$  % del flujo inicial. El flujo en las extremidades de los ratones de control se estabilizó a un nivel similar ( $64,7 \pm 4,6$  %), pero no alcanzó este nivel hasta los 15 días. En contraste, el flujo en las extremidades tratadas con PBMC mCD34+ siguió mejorando hasta el día 12, después de lo cual, el flujo sanguíneo se estabilizó en el  $89,5 \pm 6,6$  % del flujo inicial, un flujo que fue significativamente superior al de los controles o el de las extremidades tratadas con PBMC unCD34+.

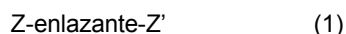
Los resultados demuestran que el tratamiento sistémico con AMD3100 (figura 2A) y la inyección local de PBMC mCD34+ movilizadas con AMD3100 (figura 2B) aceleran el restablecimiento del flujo sanguíneo en el tejido isquémico en un entorno diabético con una cinética similar. El tratamiento sistémico con AMD3100 aceleró el restablecimiento del flujo sanguíneo, pero no lo aumentó. En contraste, el tratamiento con PBMC mCD34+ aceleró y a la vez aumentó el restablecimiento del flujo sanguíneo y solo PBMC mCD34+ aumentó la cantidad de flujo en las extremidades isquémicas en relación con los controles sin tratar.

Se entiende que la detallada descripción anterior y los ejemplos acompañantes son solamente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones del alcance de la invención.



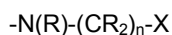
## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula (1) para la preparación de un medicamento para el aumento del flujo sanguíneo en un tejido isquémico, en que dicho compuesto de la fórmula (1) moviliza células progenitoras y/o células madre, que se recogen y se administran directamente a un tejido isquémico en un sujeto, en que dicho compuesto es de la fórmula:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en que Z es una poliamina cíclica que contiene 9-32 miembros en el anillo, 2-8 de los cuales son átomos de nitrógeno, en que dichos átomos de nitrógeno están separados entre sí por al menos dos átomos de carbono y en que dicho heterociclo puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales además de nitrógeno y/o puede estar fusionado con otro sistema de anillo adicional;  
 15 Z' puede realizarse en una forma según se define por Z anteriormente o alternativamente puede ser de la fórmula:



20

en que cada R es independientemente H o alquilo (1-6 C) lineal, ramificado o cíclico, n es 1 o 2 y

X es un anillo aromático, incluidos anillos heteroaromáticos, o es un mercaptano;

25 "enlazante" representa un enlace, un alquileo (1-6 C) o puede comprender arilo, arilo fusionado, átomos de oxígeno contenidos en una cadena de alquileo o puede contener grupos ceto o átomos de nitrógeno o azufre.

2. Uso de la reivindicación 1, en que dicho compuesto de la fórmula (1) es 1-1'-1,4-fenilenbis(metilen)bis-1,4,8,11-tetraazaciotetradecano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

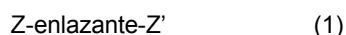
30

3. Uso de la reivindicación 2, en que dicha sal es un clorhidrato.

4. Uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende el tratamiento de poblaciones celulares *ex vivo* con un compuesto de la fórmula (1) y la administración directa de las poblaciones tratadas a los tejidos dañados en un sujeto compatible.

35

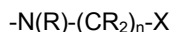
5. Un compuesto de la fórmula (1):



40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en que Z es una poliamina cíclica que contiene 9-32 miembros en el anillo, 2-8 de los cuales son átomos de nitrógeno, en que dichos átomos de nitrógeno están separados entre sí por al menos dos átomos de carbono y en que dicho heterociclo puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales además de nitrógeno y/o puede estar fusionado con otro sistema de anillo adicional;  
 45 Z' puede realizarse en una forma según se define por Z anteriormente o alternativamente puede ser de la fórmula:



50

en que cada R es independientemente H o alquilo (1-6 C) lineal, ramificado o cíclico, n es 1 ó 2 y

X es un anillo aromático, incluidos anillos heteroaromáticos, o es un mercaptano; "enlazante" representa un enlace, un alquileo (1-6 C) o puede comprender arilo, arilo fusionado, átomos de oxígeno contenidos en una cadena de alquileo o puede contener grupos ceto o átomos de nitrógeno o azufre;

55

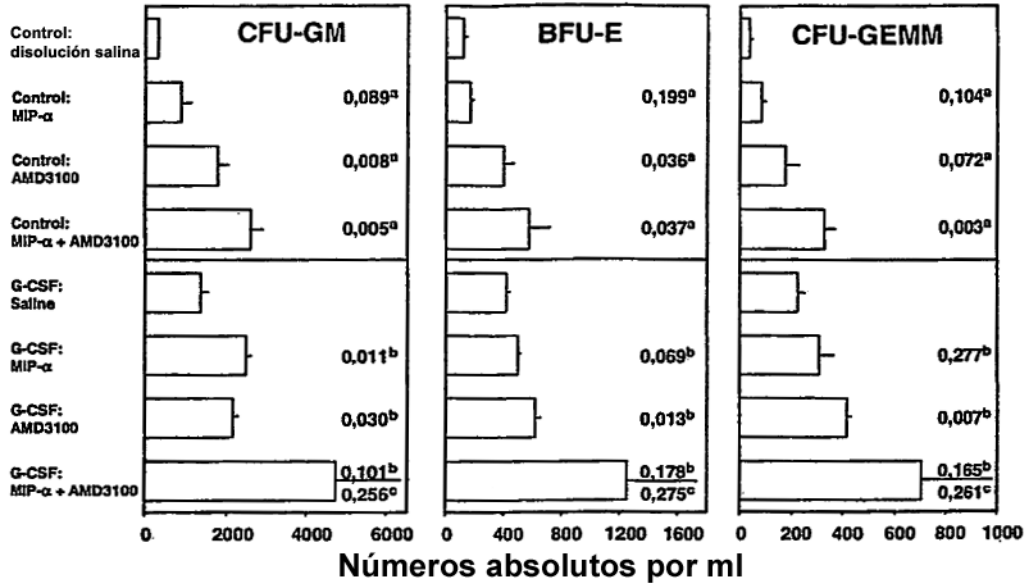
en que dicho compuesto de la fórmula (1) moviliza células progenitoras y/o células madre para usar en un procedimiento en el que las células progenitoras y/o células madre movilizadas se recogen y administran

directamente a un tejido isquémico en un sujeto para aumentar el flujo sanguíneo en el tejido isquémico.

6. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además la característica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.

5

**Células progenitoras mieloides**  
(significación)



a = valor P comparado con el control/disolución salina  
 b = valor P comparado con G-CSF/disolución salina  
 c = valor P comparado con el control/MIP-1α + AMD3100

Figura 1

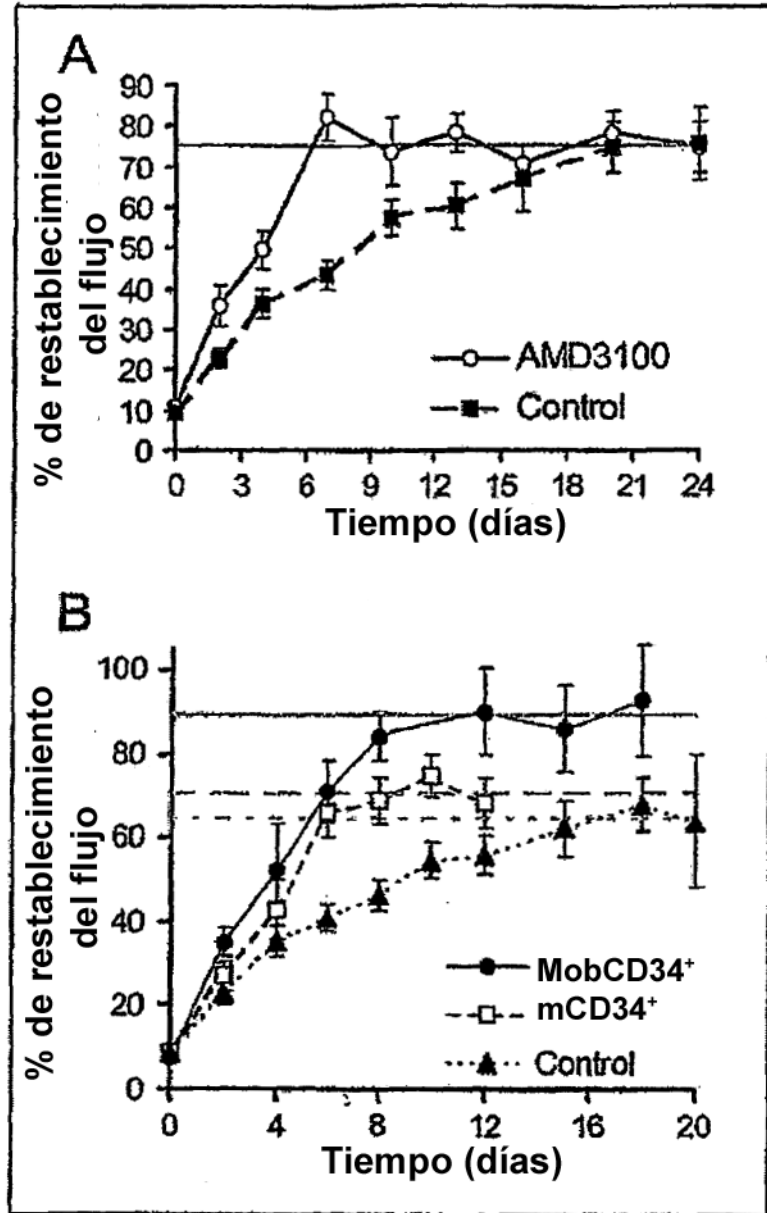


Figura 2