

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03825761.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010年1月27日

[11] 授权公告号 CN 100584331C

[22] 申请日 2003.4.13 [21] 申请号 03825761.0

[30] 优先权

[32] 2002.11.6 [33] US [31] 60/424,730

[86] 国际申请 PCT/US2003/011328 2003.4.13

[87] 国际公布 WO2004/043464 英 2004.5.27

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.6

[73] 专利权人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·B·泽尔迪斯

[56] 参考文献

US 6281230 B1 2001.8.28

US 5814307 A 1998.9.29

US 2001/0021380 A1 2001.9.13

. Deborah A Thomas Pilot Studies of Thalidomide in Acute Myelogenous Leukmia, Myelodysplastic Syndromes, and Myeloproliferative Disorders. Seminars in Hematology, Vol. 37 No. 1 增刊号. 2000

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 陶贻丰 郑 霞

权利要求书 5 页 说明书 40 页

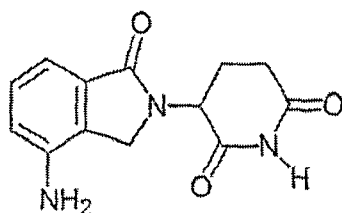
[54] 发明名称

免疫调节化合物在制备用于治疗、控制或预防骨髓增生性疾病的药物中的应用

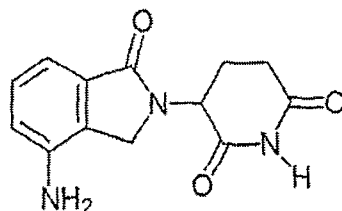
[57] 摘要

公开了治疗、预防和/或控制骨髓增生性疾病的方法。具体的方法包括给予免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物、或前体药物，可单独给予或与第二活性剂、和/或血液或细胞的移植联合给予。特定的第二活性剂能够抑制造血干细胞的过量生成，或改善一种或多种骨髓增生性疾病的症状。还公开了适合用于本发明方法的药物组合物、单一单位剂型和试剂盒。

1. 免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、或立体异构体在制备用于治疗、控制或预防患者的骨髓增生性疾病的药物中的应用，其中所述免疫调节化合物是具有下式结构的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮：



2. 免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、或立体异构体在制备用于和至少一种第二活性剂联用以治疗、控制或预防患者的骨髓增生性疾病的药物中的应用，其中所述免疫调节化合物是具有下式结构的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮：

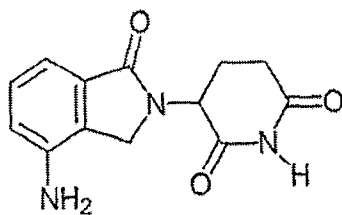


3. 权利要求 1 或 2 的应用，其中免疫调节化合物是对映体纯的。

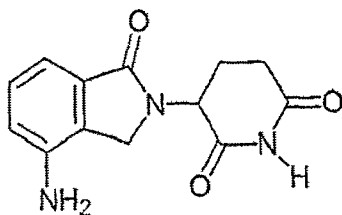
4. 权利要求 1 或 2 的应用，其中患者用常规骨髓增生性疾病治疗法是难以治疗的。

5. 权利要求1或2的应用，其中患者用包含沙利度胺的骨髓增生性疾病治疗法是难以治疗的。
6. 权利要求2的应用，其中第二活性剂能够抑制造血干细胞的过量增殖，或改善骨髓增生性疾病的一种或多种症状。
7. 权利要求2的应用，其中第二活性剂是细胞因子，皮质甾类，核糖核苷酸还原酶抑制剂，血小板抑制剂，抗凝剂，溶栓剂，抗纤维化药剂，全反式视黄酸，激酶抑制剂，拓扑异构酶抑制剂，法尼基转移酶抑制剂，反义寡核苷酸，抗体，用于逆转多耐药性的药剂，疫苗，骨髓抑制剂或抗癌剂。
8. 权利要求7的应用，其中第二活性剂是干扰素- α ，羟基脲，阿那格雷，白消安，三氧化二砷，伊马替尼甲磺酸盐，甲磺酸依喜替康，替吡法尼，长春新碱，柔红霉素，强的松，或其联合。
9. 权利要求1或2的应用，其中骨髓增生性疾病是真性红细胞增多症，原发性血小板增多，或原因不明的骨髓组织异生。
10. 权利要求1或2的应用，其中骨髓增生性疾病是原发或继发性的。
11. 免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、或立体异构体在制备用于治疗、预防或控制需要这种治疗、预防或控制的患者的骨髓增生性疾病的药物中的应用，其中，在给患者移植脐带血液、胎盘血、周围血液干细胞、造血干细胞制剂或骨髓之前、期间或之后给予患者所述

药物，其中所述免疫调节化合物是具有下式结构的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮：



12. 免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、或立体异构体在制备用于降低或避免与给予患有骨髓增生性疾病患者的第二活性剂有关的副作用的药物中的应用，其中所述免疫调节化合物是具有下式结构的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮：



13. 权利要求 12 的应用，其中第二活性剂能够抑制造血干细胞的过量增殖，或改善骨髓增生性疾病的一种或多种症状。

14. 权利要求 12 的应用，其中第二活性剂是细胞因子，皮质甾类，核糖核苷酸还原酶抑制剂，血小板抑制剂，抗凝剂，溶栓剂，抗纤维化药剂，全反式视黄酸，激酶抑制剂，拓扑异构酶抑制剂，法尼基转移酶抑制剂，反义寡核苷酸，抗体，用于逆转多耐药性的药剂，疫苗，骨髓抑制药剂或抗癌剂。

15. 权利要求 14 的应用，其中第二活性剂是干扰素- α ，羧基豚，阿那格雷，白消安，三氧化二砷，伊马替尼甲磺酸盐，甲磺酸依喜替康，替吡法尼，长春新碱，柔红霉素，或强的松。

16. 权利要求的 12 应用，其中副作用是转化为急性白血病；严重的骨髓抑制；胃肠毒性；胃肠出血；恶心；呕吐；厌食；白细胞减少症；贫血；中性白细胞减少；衰弱；腹部痉挛；发烧；疼痛；体重减轻；脱水；脱发；呼吸困难；失眠；眩晕；粘膜炎；口干症；皮肤粘膜损伤；或肾衰竭。

17. 权利要求 1、2、11 或 12 的应用，其中所述药物的剂量形式适于口服施用。

18. 权利要求 1、2、11 或 12 的应用，其中所述药物的剂量形式是胶囊或片剂。

19. 权利要求 1、2、11 或 12 的应用，其中所述药物中 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的有效剂量是 5mg、10mg、25mg 或 50mg 每天。

20. 权利要求 1、2、11 或 12 的应用，其中所述药物中 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的有效剂量是 5-25mg 每天。

21. 权利要求 1、2、11 或 12 的应用，其中所述药物中 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的有效剂量是 25mg 每天。

22. 权利要求 1、2、11 或 12 的应用，其中所述免疫调节化合物是 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

23. 权利要求 2 或 12 的应用，其中所述第二活性剂是强的松。

免疫调节化合物在制备用于治疗、控制或预防
骨髓增生性疾病的药物中的应用

1. 发明领域

本发明涉及治疗、预防和 / 或控制骨髓增生性疾病与相关综合症的方法，包括单独或与其它治疗剂联合给予免疫调节化合物。

2. 发明背景

2.1 MPD 的病理学

骨髓增生性疾病(MPD)是指一组以造血干细胞克隆异常为特征的病症。参见例如，Current Medical Diagnosis & Treatment,(当代医学诊断与治疗) pp. 499 (第 37 版, Tierney 等人, 编, Appleton & Lange, 1998)。由于干细胞可生成脊髓细胞、红细胞和血小板细胞，在所有这些细胞系中可以看到性质上和数量上的变化。Id.

根据骨髓细胞的主要增生种类，可以将 MPD 进一步细分。将红细胞过量归类为“真性红细胞增多症(polycythemia rubra vera)(PRV)”或“奥斯勒氏病”，血小板过量为“原发性(或自发性)血小板增多(PT)”，而粒细胞过量为“慢性骨髓性白血病(CML)”。MPD 的第四种子类是“原因不明的骨髓组织异生(AMM)”，其特征为骨髓纤维化和骨髓外造血。Cecil Textbook of Medicine, pp.(医学教材) 922 (第 20 版，Bennett 和 Plum 编，W. B. Saunders Company, 1996)。因为该疾病可以从一种形式演变为另一种形式，同时因为通常所看到的是杂化病症，所以将这些病症归为一组。Tierney 等人，上文，pp. 499。所有骨髓增生病可以自然地或由于致突变的治疗而发展为急性白血病。Id.

大多数患有 PRV 的患者呈现出与血容量扩大和血粘度增加有关的症状。Id. pp. 500. 常见的毛病包括头痛，眩晕，耳鸣，视力模糊和疲劳。Id. 在 75%的病例中，可摸得出脾增大，但当造影时，几乎总是呈现出脾肿大。Id. 血栓症是 PRV 的最常见的并发症，并且在这种病症中是发病和死亡的主要原因。血栓症似乎与血粘度增加和血小板功能异常有关。Id. 百分之六十患有 PRV 的患者是男性，目前中间年龄值是 60 岁。40 岁以下的成人很少发病。Id.

血栓症在患有 PT 的患者中也是一种常见的并发症。Cecil Textbook of Medicine, pp. 922(第 20 版, Bennett 和 Plum 编, W. B. Saunders Company, 1996)。已经确定血小板计数 $\geq 6 \times 10^5$ 每微升,可确诊为 PT。Tefferi 等人, Mayo Clin Proc 69: 651(1994)。当确诊为 PT 时,大多数患者是无症状的,一般是因为偶然发现周围血液血小板计数增加而确诊。Bennett 和 Plum, 上文, pp. 922。然而,大约四分之一具有血栓形成或出血的现象。Id. PT 很少转变成急性白血病或 AMM, 并且大多数患者具有正常的预期寿命。Id. 在 pp. 923。然而,至少三分之一患有 PT 的患者最终发生严重的血栓性出血并发症。Id.

AMM 特征为骨髓纤维化,脾肿大和带有泪状红细胞异形、成白细胞增多的外周血象。Id. 在 pp. 502。AMM 在年龄超过 50 岁的成人中形成,并且在起始时一般是隐伏的。Id. 在疾病的后期,因为骨髓逐渐地变得更加纤维化,发生骨髓衰竭。Id. 贫血变得严重。Id. 出现痛苦的脾梗塞发作。AMM 的晚期也出现严重的骨疼痛和肝功能衰竭。Id. 从诊断的时间开始,存活时间中间值大约是 5 年。Id. pp. 503。

MPD 的准确病因还不清楚。目前资料提示某些生长因子参与其中。例如,在 PRV 和 PT 二者中,与正常的红色祖细胞相反,由于对胰岛素样生长因子 I 的高敏感性,在缺少红细胞生成素的情况下,真性红细胞增多症的红色祖细胞可以在体外生长。Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 701(15th ed., Braunwald 等人, 编, McGraw-Hill, 2001)。在 AMM 中,已经将 III 型胶原的过量生成归因于血小板衍生生长因子或转化生长因子 β (TGF- β)。Id. pp. 703; 还参见, Martyr, Leuk Lymphoma 6:1(1991)。

在一些 MPD 形式中,可看到特定染色体的改变。例如,已有文献记载了在小部分未经治疗的 PRV 患者中存在非随机的染色体异常,例如 20q-, 三体性 8 或 9, 且在 AMM 患者中 20q-, 13q-, 三体性 1q 是常见的。Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 701-3(15th ed., Braunwald 等人, 编, McGraw-Hill, 2001)。超过 90% 的患有典型 CML 的患者和一些患有 PRV 的患者骨髓细胞中存在费城染色体。参见例如, Kurzrock 等人, N Engl J Med

319:990(1988)。费城染色体是由染色体 9 和 22 的长臂之间物质的平衡易位引起的。出现在染色体 9 长臂的染色带 q34 处的断裂，使细胞癌基因 C-ABL 转移至被称为断裂点簇集群区 (bcr) 的染色体 22 上的位置。这两个遗传排序的并列产生了新的杂交基因 (BCR / ABL)，其编码一种分子量 210,000 kD 的新蛋白质 (P210)。P210 蛋白质是一种酪氨酸激酶，可以在引发 CML 细胞的不受控制增殖中起一定作用。参见例如，Daley 等人，*Science* 247: 824(1990)。

MPD 发病率的变化取决于疾病的形式。每年确诊的 PRV 在每 1,000,000 人中有 5-17 人。Cecil Textbook of Medicine, pp. 920-926(20th ed., Bennett 和 Plum 编, W. B. Saunders Company, 1996)。PT 和 AMM 的真实发病率不太清楚，因为在这些病症方面的流行病学研究是不充分的。Id. 国际上，据报道 PRV 在日本较低，即每年每 1,000,000 人中有 2 人。Id.

2.2 MPD 的治疗

对于 PRV 所选择的治疗是静脉切开术。Current Medical Diagnosis & Treatment, pp. 501(37th ed., Tierney 等人, 编, Appleton & Lange, 1998)。每周除去一定单位的血液(大约 500 毫升)，直至红细胞比容小于 45%。Id. 因为重复的静脉切开术会产生缺铁症，要求静脉切开术必须逐渐地降低。Id. 重要的是要避免医学的铁补充，因为这可以使静脉切开术实施计划的目标受阻。Id.

在更加严重的 PRV 病例中，使用骨髓抑制疗法。Id. 一种普遍使用的骨髓抑制剂是羟基脲。Id. 羟基脲是一种抑制核糖核苷酸还原酶的口服试剂。Bennett 和 Plum, 上文, 在 pp. 924. 常用量是口服 500-1500 mg/ d, 调节保持血小板 < 500,000 / ul 而没有降低中性粒细胞计数至 < 2000 / ul. Tierney 等人, 上文, pp. 501. 羟基脲的副作用包括轻微的胃肠毛病，可逆的中性白细胞减少和皮肤粘膜损伤。Bennett 和 Plum, 上文, pp. 924. 也可以以 4-6 mg / d 的剂量使用白消安，使用 4-8 周。Tierney 等人, 上文, pp. 501. 已经表明 α 干扰素了具有某种控制该疾病的能力。常用量是 2-5 百万单位，每周皮下使用 3 次。Id. 也批准使用阿那格雷来治疗血小板增多症。Id. 一些骨髓抑制剂，例如烷基化剂和放射性磷 (32p)，已经显示了其能够增加 PRV 转化为急性白血病的危险。Id. 长时间使

用骨髓抑制剂可以引起长期的严重骨髓抑制。

大多数权威人士认为 PT 的治疗应该针对于降低在具有血栓症历史、以及那些具有心血管危险因子的患者中的血小板水平。Bennett 和 Plum, 上文, pp. 923. 然而, 还没有证实特定疗法的好处, 人们还存在对于现有的治疗剂引起白血病的可能性的担忧。Id. 当决定治疗时, 初始药物是羟基脲或阿那格雷。Id. pp. 924. 阿那格雷是一种可以包括抑制巨核细胞发育成熟的口服试剂。Id. 开始剂量是 0.5 毫克, 一天给予四次。Id. 其在患有心脏病的年长患者中相对地存在禁忌。Id. 还可以使用 α 干扰素治疗 PT。Id.

目前, 对于 AMM 没有特效疗法。Tierney 等人, 上文, pp. 502. AMM 的处理法是针对于症状的。在输血法中用红血球维持贫血患者。Id. 雄激素例如康复龙, 每日口服 200 毫克, 或睾酮在三分之一的病例中帮助降低输血需求, 但妇女耐受性差。Id. 对于引起周期性的痛苦状况、严重的血小板减少、或无法接受的高红血球输血要求的脾肿大, 建议使用脾切除术。Id. α 干扰素 (2-5 百万单位, 每周皮下使用 3 次) 有时候会导致好转。Id.

由于在 MPD 治疗中使用的大多数疗法仅仅以症状作为靶向, 并且使用的大多数试剂具有严重的副作用, 具有导致严重的骨髓抑制或将病症转变为急性白血病的危险, 因而存在较大的、发现新的 MPD 治疗法的需求, 这种新疗法能够针对病症的根本原因、或提高现行疗法的效果和安全性。

2.3 可用于治疗疾病的沙利度胺及其它化合物

沙利度胺是一种以商品名称 Thalomid® 出售的外消旋化合物, 化学名称为 α -(N-苯二酰亚氨基)戊二酰亚胺或 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮。沙利度胺最初是在 20 世纪 50 年代研制的, 用于治疗孕妇怀孕初期的反应, 但由于它的致畸效应而退出使用。在美国已经批准将沙利度胺用于治疗麻疯病中麻风结节性红斑的急性皮肤症状。Physicians' Desk Reference, 1154-1158 (56th ed., 2002). 因为将其给予孕妇可以引起生育缺陷, 所以沙利度胺的销售被严格地控制。Id. 据报道已经研究用沙利度胺治疗其它疾病, 例如慢性移植物抗宿主反应, 类风湿性关节炎, 结节病, 若干炎症性皮肤病, 和炎症性肠病。通常参见, Koch, H. P., Prog.

Med. Chem. 22: 165-242(1985)。还参见, Moller, D. R., 等人, J. Immunol. 159: 5157-5161(1997); Vasiliauskas, E. A., 等人, Gastroenterology 117: 1278-1287(1999); Ehrenpreis, E. D., 等人, Gastroenterology 117: 1271-1277(1999)。已经进一步宣称沙利度胺可以与其它药物结合, 治疗与冠状动脉和大脑梗塞有关的局部缺血/再灌注。参见美国专利 US 5,643915, 将其引入本文中作为参考。

近年来, 发现沙利度胺在各种疾病状态、AIDS 的恶病质和 AIDS 的机会感染中发挥了免疫调节和抗炎药作用。在确定沙利度胺的生理学靶点的研究中, 发现该药物具有除镇静作用外的多种生物学活性, 包括神经毒性、致畸性、抑制单核细胞/巨噬细胞 TNF- α 产生、和高水平 TNF- α 相关的伴随炎性毒性、和抑制血管形成和新血管形成。

另外, 在下列各种皮肤学的病症中已经观察到有益的作用: 溃疡性结肠炎, 克罗恩氏病, Bechets' s 综合症, 系统红斑狼疮, 口腔溃疡性溃疡和狼疮。在体内模型中沙利度胺的抗血管生成素性质已经有了报道。D'Amato 等人, Tlaalidornide Is An Inhibitor Of Angiogenesis, 1994, PNAS, USA 91: 4082-4085。

沙利度胺的一种治疗学最重要的可能用途是治疗癌症。已经在治疗各种形式的癌症中研究了该化合物, 例如难治疗的多发性骨髓瘤, 脑, 乳腺, 结肠, 和前列腺癌症, 黑素瘤, 间皮瘤, 和肾细胞恶性肿瘤。参见, 例如, Singhal, S., 等人, NewEngland J Med. 341(21): 1565-1571(1999); 和 Marx, G. M., 等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncology 18: 454a(1999)。据报道, 沙利度胺还可以用来预防大鼠中由阿霉素所引起的慢性心肌病的形成。Costa, P. T., 等人, Blood 92(10 : suppl. 1): 235b(1998)。其它涉及沙利度胺在治疗特定癌症中的用途的报道包括, 在多形性胶质母细胞瘤的治疗中其与卡铂的联用。McCann, J., Drug Topics 41-42(June 21, 1999)。据报道使用沙利度胺与地塞米松的联用, 可有效用于治疗患有多发性骨髓瘤的患者, 作为支持疗法, 这些患者还接受了人类的粒细胞集落刺激因素(G-CSF)、环丙沙星和不可吸收的抗真菌药。Kropff, M. H., Blood 96(11 part 1): 168a(2000); 还参见,

Munshi, N. 等人, Blood 94(10 part 1): 578a(1999)。其它包括沙利度胺的化学治疗联用药公开在国际申请 PCT / US01 / 15326 (R. Govindarjan 和 A. Zeitlan) 和国际申请 PCT / US01 15327 (J. B. Zeldis 等人) 中。

在努力提供比沙利度胺具有更大治疗安全性和效果的过程中, 研究人员已经开始研究大量的其它化合物, 其中一些是沙利度胺的衍生物。参见, 例如, Marriott, J. B., 等人, Expert Opin. Biol. Ther. 1(4):1-8(2001); G. W. Muller, 等人, Journal of Medicinal Chemistry 39(17): 3238-3240(1996); 和 G. W. Muller, 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8: 2669-2674(1998)。例子包括但不局限于, 取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)phthalimies 和取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚, 在美国专利 US 6,281,230 和 6,316,471(G. W. Muller, 等人) 中作出了描述。

已经研究了所选择的一组化合物的、通过 LPS 刺激 PBMC 而有效抑制 TNF- α 生成的性质。L. G. Corral, 等人, Ann. Rheum. Dis. 58: (Suppl I)1107-1113(1999)。被称为 IMiDs™ 或免疫调节药物的这些化合物, 不仅显示了对于 TNF- α 的有效抑制作用, 而且表明了对于 LPS 诱导的单核细胞 IL1 β 和 IL12 产生的明显抑制作用。IM: DS 也抑制 LPS 诱导的 IL6 生成, 虽然是部分抑制。这些化合物是 LPS 诱导的 IL10 的强刺激剂, 增加 IL10 水平 200 至 300%。Id.

同时许多这样的化合物已经有希望作为治疗剂, 它们的作用机理和效果还在研究中。此外, 还有治疗 MPD 及其相关病症的治疗剂的需求。

3. 发明概述

本发明包括治疗和预防骨髓增生性疾病 (“MPD”) 的方法, 包括给予需要的患者治疗或预防有效量的本发明的免疫调节化合物, 或其药学可接受的盐, 溶剂化物, 水合物, 立体异构体, 包合物或前体药物。本发明也包括控制 MPD 的方法 (例如, 延长症状缓解的时间), 包括给予需要这种控制的患者治疗或预防有效量的本发明的免疫调节化合物, 或其药学可接受的盐, 溶剂化物, 水合物, 立体异构体, 包合物, 或前体药物。

本发明的一个实施方案包括,一种或多种免疫调节化合物在与目前用于治疗、预防或控制MPD的常规治疗剂例如但不限于羟基脲、阿那格雷、干扰素、激酶抑制剂、癌症化疗、干细胞移植及其它移植的联用中的用途。

本发明的另一个实施方案包括降低或预防与MPD治疗有关的副作用的方法,该方法包括给予需要这种治疗或预防的患者足以降低与MPD治疗法有关的副作用的量的本发明的免疫调节化合物,或其药学可接受的盐,溶剂化物,水合物,立体异构体,包合物或前体药物。该实施方案包括本发明的免疫调节化合物在防止或治疗与使用MPD治疗法有关的副作用中的用途。该实施方案包括提高患者对于MPD治疗法的耐受性。

本发明的另一个实施方案包括提高MPD治疗法的治疗效果的方法,包含给予需要这种增加治疗效能的患者足以增加MPD治疗法的治疗效果的量的本发明的免疫调节化合物,或其药学可接受的盐,溶剂化物,水合物,立体异构体,包合物或前体药物。

本发明进一步包括适合用于治疗、预防和/或控制MPD的药物组合物、单一单位剂型和试剂盒,包括本发明的免疫调节化合物,或其药学可接受的盐,溶剂化物,水合物,立体异构体,包合物,或前体药物。

4. 发明的详细说明:

本发明的第一个实施方案包括治疗或预防MPD的方法,包括给予需要这种治疗或预防的患者治疗或预防有效量的免疫调节化合物,或其药学可接受的盐,溶剂化物,水合物,立体异构体,包合物或前体药物。该实施方案包括治疗、预防或控制具体的MPD的亚型,例如但不限于,真性红细胞增多症(*polycythemia rubra vera*) (PRV),原发性血小板增多(PT)和原因不明的骨髓组织增生(AMM)。

作为本文中使用的术语“骨髓增生性疾病”,或“MPD”,是指具有下列一个或多个特征的造血干细胞病症: 伴有一种或多种血液形成成分超量生产(例如,红细胞数升高,白血细胞数升高,和/或血小板计数升高)的多效造血祖细胞的克隆扩张,出现费城染色体或**bcr-abl**基因,在外周血液涂片上的泪状红细胞异形,成白红细胞增多的血象(*pictuer*),巨型的异常血小板,网状或胶原纤维

化的细胞过多性骨髓，具有低前髓细胞和母细胞百分数的明显左移的骨髓系列，脾肿大，血栓症，发展至急性白血病或具有损伤形态的细胞性骨髓的危险。术语“骨髓增生性疾病”或“MPD”，除非另作说明，包括：真性红细胞增多症（PRV），原发性血小板增多（PT）和原因不明的骨髓组织异生（AMM）。在一个具体的实施方案中，术语“骨髓增生性疾病”或“MPD”不包括白血病。MPD的具体类型是PRV，PT和AMM。

本发明的另一个实施方案包括控制MPD的方法，包括给予需要这种控制的患者预防有效量的免疫调节化合物，或其药学可接受的盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物或前体药物。

本发明的另一个实施方案包括药物组合物，该药物组合物包含免疫调节化合物，或其药学可接受的盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物或前体药物。

本发明还包括：包含免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前体药物的单一单位剂型。

本发明的另一个实施方案包括治疗、预防和/或控制MPD的方法，包括给予需要这种治疗、预防和/或控制的患者治疗或预防有效量的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前体药物，和治疗或预防有效量的第二活性剂。

第二活性剂的例子包括但不限于，细胞因子，皮质甾类，核糖核苷酸还原酶抑制剂，血小板抑制剂，全反式视黄酸，激酶抑制剂，拓扑异构酶抑制剂，法尼基转移酶抑制剂，反义寡核苷酸，疫苗，抗癌剂试剂，抗真菌剂，消炎剂，免疫抑制剂或骨髓抑制剂，和常规的MPD治疗剂。

不需受理论的限制，据信本发明的某些免疫调节化合物可以以互补或协同的方式，在治疗或控制MPD的过程中与常规的及其它疗法一起起作用。还认为本发明的某些免疫调节化合物，是通过与常规的及其它疗法不同的机理，在治疗或控制MPD的过程中起作用。另外，据信本发明的免疫调节化合物在对于常规治疗以及使用沙利度胺治疗骨髓增生性疾病而难以治疗的患者进行给药时其是有效的。本文中使用的术语“难治疗的”意味着该患者对于MPD治疗的应答

根据临床标准不令人满意，例如，表现为症状或实验数据没有或只有一点改进。

还相信某些疗法可以降低或消除与一些免疫调节化合物有关的具体的副作用，从而允许给予患者较大量的免疫调节化合物和 /或提高患者的依从性。进一步相信一些免疫调节化合物可以降低或消除与其它 MPD 治疗剂有关的具体的副作用，从而允许给予患者较大量的这种治疗剂和 /或提高患者的依从性。

本发明的另一个实施方案包括试剂盒，其包括：包含本发明的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前体药物的药物组合物，和第二活性剂和 /或使用说明书。本发明进一步包括包含单一单位剂型的试剂盒。

本发明的另一个实施方案包括，逆转、降低或避免与给予患有 MPD 的患者用于治疗 MPD 的活性剂有关的副作用的方法，包括给予具有这种需要的患者预防有效量的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前体药物。活性剂的例子包括但不局限于本文中描述的第二活性剂(参见 4.2 部分)。

与用于治疗 MPD 的活性剂有关的副作用的例子包括，但不局限于：转化为急性白血病；严重的骨髓抑制；胃肠道毒性例如但不局限于，早期及后期形成的腹泻和胃肠气胀；胃肠道出血；恶心；呕吐；厌食；白细胞减少症；贫血；中性白细胞减少；衰弱；腹部痉挛；发烧；疼痛；体重减轻；脱水；脱发；呼吸困难；失眠；眩晕，粘膜炎症，口干症，皮肤粘膜损伤，和肾衰竭。

当白血病转化在某些 MPD 阶段逐步显示出来时，周围血液干细胞、造血干细胞制品或骨髓的移植是必要的。勿须被理论所限制，人们相信，在患有 MPD 的患者中，免疫调节化合物与干细胞移植的联合使用，可以提供独特和意想不到的增效作用。尤其是，人们相信，本发明的某些免疫调节化合物，当与移植治疗同时给予时，显示出可以提供辅助或增强效应的免疫调节活性。本发明的免疫调节化合物可以与移植治疗联合作用，以减少与移植的侵入过程有关的并发症和相关的移植物抗宿主疾病(GVHD)的危险。因此，本发明包括治疗、预防和 /或控制 MPD 的方法，包括在移植治疗之前、期间

或之后给予患者(例如,人类)本发明的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物、或前体药物。

本发明还包括药物组合物、单一单位剂型和试剂盒,其包括一种或多种免疫调节化合物,或其药学可接受的盐,溶剂化物,水合物,立体异构体,包合物,或前体药物,第二种活性组分和/或用于移植治疗的血液或细胞。例如,试剂盒可以含有一种或多种本发明的化合物,用于移植的干细胞和免疫抑制剂,和抗生素或其它药物。

4.1 免疫调节化合物

用于本发明的化合物包括外消旋的、立体异构富集的或立体异构纯的免疫调节化合物,和其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物和前体药物。用于本发明的优选化合物是分子量小于约 1000g/摩尔的小有机分子,且不是蛋白质、肽、寡核苷酸、低聚糖或其它大分子。

本文中所使用术语“立体异构纯的”,除非另有陈述,是指包括化合物的一种立体异构体的成分,且基本上不含该化合物的其它立体异构体。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的成分将基本上不含该化合物的相反的对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的成分将基本上不含该化合物的其它非对映体。典型的立体异构纯的化合物包括按重量大于约 80%的该化合物的一种立体异构体和按重量小于约 20%的该化合物的其它立体异构体,更优选按重量大于约 90%的该化合物的一种立体异构体和按重量小于约 10%的该化合物的另一种立体异构体,更优选按重量大于约 95%的该化合物的一种立体异构体和按重量小于约 5%的该化合物的另一种立体异构体,且最优选按重量大于约 97%的该化合物的一种立体异构体和按重量小于约 3%的该化合物的另一种立体异构体。本文中所使用的术语“立体异构富集的”,除非另有陈述,是指包括按重量大于约 60%的化合物的一种立体异构体的成分,优选按重量大于约 70%,更优选按重量大于约 80%的该化合物的一种立体异构体。本文中所使用术语“对映体纯的”,除非另有陈述,是指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的成分。类似地,术语“立体异构富集的”,除非另有陈述,是指具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的

成分。

本文中使用的且除非另有陈述，本文中使用的术语“免疫调节化合物”、或“IMiDs™” (Celgene Corporation)，包括能够显著地抑制 TNF- α 、LPS 引起的单核细胞 IL1 β 和 IL12、并部分地抑制 IL6 生成的小分子有机分子。在下面将讨论具体的本发明的免疫调节化合物。

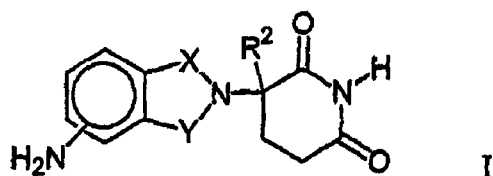
TNF- α 是在急性炎症期间、通过巨噬细胞和单核细胞产生的炎症性细胞因子。TNF- α 在细胞内负责不同的信号转导事件。TNF- α 可以在癌症中起病理学作用。不受具体理论的限制，本发明免疫调节化合物产生的生物学作用之一是降低 TNF- α 的合成。本发明的免疫调节化合物增加了 TNF- α mRNA 的降解。

进一步的，不受具体理论的限制，用于本发明的免疫调节化合物也是 T 细胞的强效共激活剂，并以剂量依赖性方式显著地提高细胞增殖。本发明的免疫调节化合物，在 CD8+ T 细胞亚群上，也可以具有比在 CD4+ T 细胞亚群上更大的协同刺激效应。另外，化合物优选具有抗炎性能，并高效地协同刺激 T 细胞。

本发明的免疫调节化合物的具体例子，包括但不限于，取代苯乙烯的氟基和羧基衍生物，例如在美国专利 US 5,929,117 公开的；1-氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟哌啶-3-基)异二氢吡啶和 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟哌啶-3-基)异二氢吡啶，例如在美国专利 US 5,874,448 中所描述的；在美国专利 US 5,798,368 中所描述的四取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异二氢吡啶；1-氧代和 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶(例如，沙利度胺和 EM-12 的 4-甲基衍生物)，包括但不限于，那些在美国专利 US 5,635,517 中所公开的；和在美国专利 US 5,698,579 和 5,877,200 中所公开的非多肽环酰胺类；沙利度胺的类似物和衍生物，包括沙利度胺的水解产物、代谢物、衍生物和前体，例如在美国专利 US 5,593,990, 5,629,327, 和 6,071,948 (D' Amato) 中描述的那些；氨基沙利度胺，以及氨基沙利度胺的类似物、水解产物、代谢物、衍生物和前体，和取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)邻苯二甲酰亚胺和取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶，例如在美国专利 US 6,281,230 和 6,316,471 中描述的那些；异吡啶-酰亚胺化合

物，例如在 2001 年 10 月 5 日申请的美国专利申请号 09 / 972,487、2001 年 12 月 21 日申请的美国专利申请号 10 / 032,286、和国际申请号 PCT / US01 / 50401(国际公开号 W002 / 059106)中描述的那些。将本文中标识的每个专利的全部引入本文中作为参考。本发明的免疫调节化合物不包括沙利度胺。

其它本发明的特定免疫调节化合物包括，但不局限于，在苯并环中被氨基取代的 1-氧代-和 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吡啶，如引入本文中的美国专利 US 5,635,517 中所描述的。这些化合物具有结构式 I：

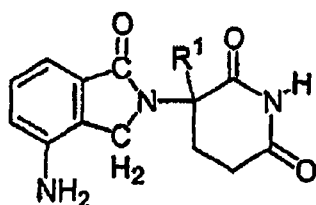
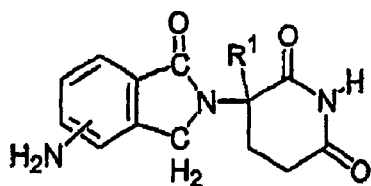
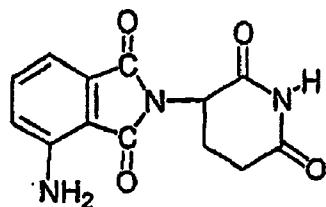
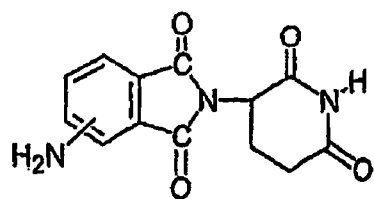


其中 X 和 Y 中的一个为 C=O，X 和 Y 中的另一个为 C=O 或 CH₂，且 R² 是氢或低级烷基，尤其是甲基。具体的免疫调节化合物包括，但不局限于：

- 1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异二氢吡啶；
- 1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氨基异二氢吡啶；
- 1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氨基异二氢吡啶；
- 1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氨基异二氢吡啶；
- 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异二氢吡啶；和
- 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氨基异二氢吡啶。

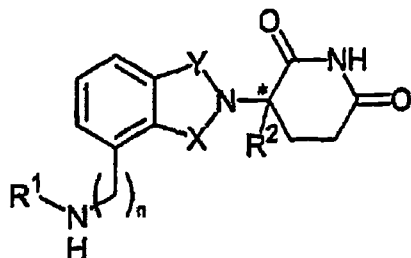
本发明的其它特定免疫调节化合物属于取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)邻苯二酰亚胺和取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶类化合物，例如在美国专利 US 6,281,230；6,316,471；6,335,349；和 6,476,052，和国际专利申请号 PCT / US97 / 13375(国际公开号 W0 98 / 03502)中描述的那些类型，将其每个都引入本文中。

此类代表性的化合物是下式化合物：



其中 R^1 是氢或甲基。在一个单独的实施方案中，本发明包括使用对映体纯形式(例如旋光纯(R)或(S)对映体)的这些化合物。

在美国专利申请号 US 10 / 032,286 和 US 09 / 972,487 和国际申请号 PCT / US01 / 50401(国际公开号 WO 02 / 059106)中公开的，还有其它具体的本发明的免疫调节化合物属于异吲哚-酰亚胺类，将其每个引入本文中作为参考。代表性的化合物是式 II 的化合物：



II

和其药学可接受的盐，水合物，溶剂化物，包合物，对映体，非对映体，消旋体，和立体异构体的混合物，其中：

X 和 Y 中的一个为 $C=O$ ，而另一个为 CH_2 或 $C=O$ ；

R^1 是 H， (C_1-C_3) 烷基， (C_3-C_7) 环烷基， (C_2-C_3) 链烯基， (C_2-C_3)

炔基, 苄基, 芳基, (C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基, (C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基, C(O)R³, C(S)R³, C(O)OR⁴, (C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂, (C₁-C₈) 烷基-OR⁵, (C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵, C(O)NHR³, C(S)NHR³, C(O)NR³R^{3'}, C(S)NR³R^{3'}, 或 (C₁-C₇) 烷基-O(CO)R⁵;

R² 是 H, F, 苄基, (C₁-C₈) 烷基, (C₂-C₈) 链烯基, 或 (C₂-C₈) 炔基;

R³ 和 R^{3'} 独立地是 (C₁-C₈) 烷基, (C₃-C₇) 环烷基, (C₂-C₈) 链烯基, (C₂-C₈) 炔基, 苄基, 芳基, (C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基, (C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基, (C₀-C₈) 烷基-N(R⁶)₂, (C₁-C₈) 烷基-OR⁵, (C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵, (C₁-C₈) 烷基-O(CO)R⁵, 或 C(O)OR⁵;

R⁴ 是 (C₁-C₈) 烷基, (C₂-C₈) 链烯基, (C₂-C₈) 炔基, (C₁-C₄) 烷基-OR⁵, 苄基, 芳基, (C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基, 或 (C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基;

R⁵ 是 (C₁-C₈) 烷基, (C₂-C₈) 链烯基, (C₂-C₈) 炔基, 苄基, 芳基, 或 (C₂-C₅) 杂芳基;

每个出现的 R⁶ 独立地是 H, (C₁-C₈) 烷基, (C₂-C₈) 链烯基, (C₂-C₈) 炔基, 苄基, 芳基, (C₂-C₅) 杂芳基, 或 (C₀-C₈) 烷基-C(O)O-R⁵, 或该 R⁶ 基团可以连接形成杂环烷基;

n 是 0 或 1; 和

* 表示手性碳中心。

在具体的式 II 化合物中, 当 n 是 0 时, 则 R¹ 是 (C₃-C₇) 环烷基, (C₂-C₈) 链烯基, (C₂-C₈) 炔基, 苄基, 芳基, (C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基, (C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基, C(O)R³, C(O)OR⁴, (C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂, (C₁-C₈) 烷基-OR⁵, (C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵, C(S)NHR³, 或 (C₁-C₈) 烷基-O(CO)R⁵;

R² 是 H 或 (C₁-C₈) 烷基; 和

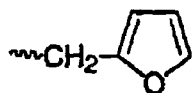
R³ 是 (C₁-C₈) 烷基, (C₃-C₇) 环烷基, (C₂-C₈) 链烯基, (C₂-C₈) 炔基, 苄基, 芳基, (C₀-C₄) 烷基-(C₁-C₆) 杂环烷基, (C₀-C₄) 烷基-(C₂-C₅) 杂芳基, (C₃-C₈) 烷基-N(R⁶)₂; (C₀-C₈) 烷基-NH-C(O)O-R⁵; (C₁-C₈) 烷基-OR⁵, (C₁-C₈) 烷基-C(O)OR⁵, (C₁-C₈) 烷基-O(CO)R⁵, 或 C(O)OR⁵;

且其他变量具有相同的定义。

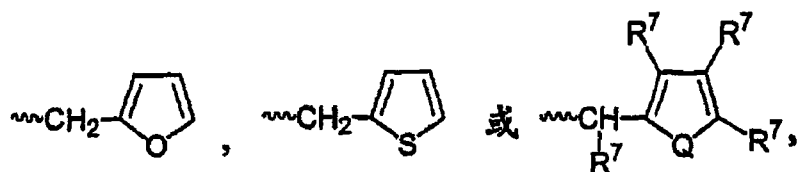
在其它具体的式 II 的化合物中, R² 是 H 或 (C₁-C₄) 烷基。

在其它具体的式 II 的化合物中, R¹ 是 (C₁-C₈) 烷基或苄基。

在其它具体的式 II 的化合物中, R^1 是 H, (C_1-C_4) 烷基, 苄基, CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, 或



在另一个式 II 化合物的实施方案中, R^1 是



其中 Q 是 O 或 S, 且每个出现的 R^7 独立地是 H, (C_1-C_4) 烷基, 苄基, CH_2OCH_3 , 或 $CH_2CH_2OCH_3$.

在其它具体的式 II 化合物中, R^1 是 $C(O)R^3$.

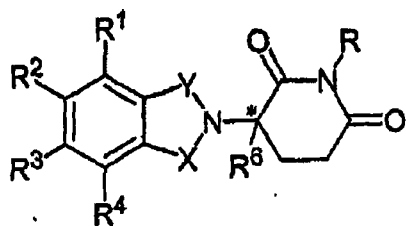
在其它具体的式 II 化合物中, R^3 是 (C_0-C_4) 烷基- (C_2-C_5) 杂芳基, (C_1-C_3) 烷基, 芳基, 或 (C_0-C_4) 烷基- OR^5 .

在其它具体的式 II 化合物中, 杂芳基是吡啶基, 咪唑基或噻吩基。

在其它具体的式 II 化合物中, R^1 是 $C(O)OR^4$.

在其它具体的式 II 化合物中, $C(O)NHC(O)$ 中的 H 可以用 (C_1-C_4) 烷基、芳基或苄基置换。

在美国专利申请号 US 09 / 781,179、国际公开号 WO 98 / 54170 和美国专利 US 6,395,754 中公开的, 还有其它具体的本发明的免疫调节化合物属于异吲哚-酰亚胺类, 将其每个引入本文中作为参考。代表性的化合物是式 III 的化合物:



III

和其药学可接受的盐, 水合物, 溶剂化物, 包合物, 对映体, 非

对映体，消旋体，和立体异构体的混合物，其中：

X和Y中的一个为C=O，且另一个为CH₂或C=O；

R是H或CH₂OCOR'；

(i) 每个R¹、R²、R³或R⁴，独立于其它基团，是卤素、1至4个碳原子的烷基、或1至4个碳原子的烷氧基，或

(ii) R¹、R²、R³或R⁴中的一个为硝基或-NHR⁵，且余下的R¹、R²、R³或R⁴是氢；

R⁵是氢或1至8个碳的烷基；

R⁶是氢，1至8个碳原子的烷基，苯基，氟，或氯；

R'是R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹)；

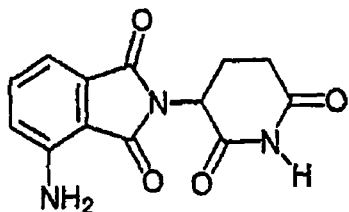
R⁷是间亚苯基或对亚苯基或-(C_nH_{2n})_n，其中n具有0至4的值；

每个R⁸和R⁹独立于另一个，是氢或1至8个碳原子的烷基，或R⁸和R⁹合起来是四亚甲基，五亚甲基，六亚甲基，或-CH₂CH₂[X]X₁CH₂CH₂，其中[X]X₁是-O-，-S-，或-NH-

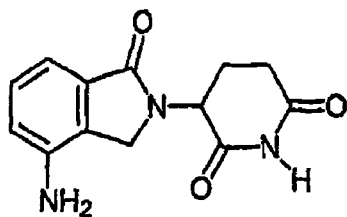
R¹⁰是氢，具有1到8个碳原子的烷基，或苯基；和

* 表示手性碳中心。

最优选的本发明的免疫调节化合物是4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-吡啶基))-异二氢吡啶-1,3-二酮和3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮。化合物可以通过标准合成方法得到(参见例如，美国专利US 5,635,517，引入本文中作为参考)。该化合物可由 Celgene Corporation, Warren NJ. 得到。4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-吡啶基))-异二氢吡啶-1,3-二酮(ACTIMID™)具有下列化学结构：



3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮(REVIMID™)具有下列化学结构：



本发明的化合物可以商业上购买,或按照本文中公开的专利或专利出版物中所描述的方法来制备。进一步的,旋光纯的化合物可以使用已知的拆分试剂或手性色谱柱、以及其它标准的合成有机化学技术,进行不对称地合成或拆分。

除非另有陈述,本文中使用的术语“药学可接受的盐”包括术语涉及的化合物的无毒的酸和碱加成盐。可接受的无毒的酸加成盐包括那些衍生自本领域已知的有机和无机酸或碱的盐,酸包括,例如,盐酸,氢溴酸,磷酸,硫酸,甲磺酸,乙酸,酒石酸,乳酸,琥珀酸,柠檬酸,苹果酸,马来酸,山梨酸,乌头酸,水杨酸,邻苯二甲酸, embolic 酸,庚酸,等等。

本质上是酸性的化合物能够与各种药学可接受的碱形成盐。可用于制备药学可接受的、这种酸性化合物的碱加成盐的碱,是那些形成无毒的碱加成盐的碱,即,盐含有药理学可接受的阳离子例如但不局限于,碱金属或碱土金属盐,尤其是钙、镁、钠或钾盐。合适的有机碱包括,但不局限于,N,N-二苄基乙二胺,氯普鲁卡因,胆碱,二乙醇胺,乙二胺, meglumine (N-葡甲胺),赖氨酸,和普鲁卡因。

除非另有陈述,本文中使用的术语“前体药物”是指:可以在生物学条件(体外或体内)下水解、氧化或其他反应以提供该化合物的衍生物。前体药物的例子包括,但不局限于,本发明的免疫调节化合物的衍生物,包括生物可水解的部分,例如生物可水解的酰胺,生物可水解的酯,生物可水解的氨基甲酸盐,生物可水解的碳酸盐,生物可水解的酰胺,和生物可水解的磷酸盐类似物。前体药物的其它例子包括:包括-NO、-NO₂、-ONO 或 -ONO₂ 部分的本发明的免疫调节化合物的衍生物。前体药物典型地可以使用熟知的方法制备,例如在 1 Burger ' s Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 主编,第五版,1995)和 Design

of Prodrugs (H. Bundgaard 主编, Elsevier, New York 1985) 中所描述的。

除非另有陈述, 本文中使用的术语“生物可水解的酰胺”、“生物可水解的酯”、“生物可水解的氨基甲酸盐”、“生物可水解的碳酸盐”、“生物可水解的酰脲”、“生物可水解的磷酸盐”分别指化合物的酰胺、酯、氨基甲酸盐、碳酸盐、酰脲或磷酸盐可以: 1) 不妨碍化合物的生物活性, 但可以给予化合物有益的体内性质, 例如摄取, 作用时间, 或作用开始; 或 2) 是生物学非活性的, 但可以体内转化为生物学活性化合物。生物可水解的酯的例子包括, 但不局限于, 低级烷基酯, 低级酰氧基烷基酯(例如乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、氨基羰基氧基甲基、戊酰氧基甲基和戊酰氧基乙酯), 内酯基酯(例如酞基和硫基酞基酯), 低级烷氧基酰氧基烷基酯(例如甲氧基羰基氧基甲基、乙氧基羰基氧基乙基和异丙氧基羰基氧基乙酯), 烷氧基烷基酯, 胆碱酯, 和酰氨基烷基酯(例如乙酰胺基甲基酯)。生物可水解的酰胺的例子包括, 但不局限于, 低级烷基酰胺, α -氨基酸酰胺, 烷氧基酰胺, 和烷基氨基烷基羰基酰胺。生物可水解的氨基甲酸盐的例子包括, 但不局限于, 低级烷基胺, 取代的乙二胺, 氨基酸, 羧基烷基胺, 杂环的和杂芳环的胺, 和聚醚胺。

应注意到, 如果在描述的结构与所给结构名称间存在差异, 则更侧重于所描述的结构。另外, 如果结构或一部分结构的立体化学不用例如黑体或虚线标明, 则将结构或部分结构理解为包括其所有的立体异构体。

4.2 第二活性剂

可将一种或多种活性组分与本发明的免疫调节化合物联合使用。优选第二种活性组分或试剂能够抑制造血干细胞的过量繁殖, 或改善一种或多种 MPD 症状。

第二活性剂可以是, 但不局限于, 小分子(例如, 合成的无机、有机金属或有机分子), 大分子, 合成药物, 肽, 多肽, 蛋白质, 核酸, 抗体等等。已知有用的、或已经使用的、或目前用于预防、治疗或改善一种或多种 MPD 症状的任何试剂, 可将其在与本发明联合使用。具体的试剂包括, 但不局限于: 抗癌剂(例如, 抗代谢物, 抗生素, 烷基化剂, 微管抑制剂, 甾体激素, DNA-修复酶抑制剂,

激酶抑制剂, 法尼基转移酶抑制剂, 反义寡核苷酸, 免疫调节剂, 抗体, 疫苗, 和腺苷脱氨酶抑制剂), 全反式视黄酸(例如, 三氧化二砷), 血小板抑制剂(例如, 阿斯匹林, 双嘧啶胺醇, 氯吡格雷), 抗凝剂(例如, 依诺肝素, 肝素, 华法林), 血栓溶解剂(例如, 阿替普酶(tPA), 阿尼普酶, 链激酶, 尿激酶), 抗纤维化试剂(例如, 青霉胺, 苏拉明, clochicine), 用于治疗出血的试剂(例如, 氨基己酸, 硫酸鱼精蛋白, 维生素K), 和用于治疗贫血的试剂(例如, 维生素K, 叶酸)。

本发明也包括使用未加修饰的、天然存在的和重组蛋白质。本发明进一步包括: 天然存在的蛋白质的突变株和衍生物(例如, 改性形式), 其在体内显示至少一些以其为基础的蛋白质的药理学活性。突变株的例子包括, 但不局限于, 具有一种或多种氨基酸残基的蛋白质, 这种氨基酸残基不同于在天然存在的蛋白质形式中的相应残基。术语“突变株”同样包括, 缺少通常存在于它们天然存在的形式(例如, 非糖基化的形式)中的碳水化合物部分的蛋白质。衍生物的例子包括, 但不局限于, PEG化的衍生物和融合蛋白, 例如通过IgG1或IgG3融合至感兴趣的蛋白部分或蛋白质活性部分而形成的蛋白质。参见, 例如, Penichet, M. L. 和 Morrison, S. L., *J. Immunol. Methods* 248 : 91-101(2001)。

本发明进一步包括使免疫细胞或血液和骨髓干细胞的移植。例如, CML患者可以通过注入抑制白血病细胞生长的供体的白细胞来治疗。Slavin 等人, *Transfus Apheresis Sci* 27(2): 159-66(2002)。

可用于本发明的各种实施方案包括本发明的方法、给药方案、鸡尾酒型混合物、药物组合物和剂型和试剂盒中的抗癌药物的例子包括但不限于: 阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美萸醌; 本发明的氨基 glutethan 免疫调节化合物; 安吡啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 天冬酰胺酶; 曲林菌素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马司他; 苯佐替派; 比卡他胺; 比生群盐酸盐; 双奈法德二甲磺酸盐; 比折来新; 硫酸争光霉素; 布隆那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素C; 卡鲁唑酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡柔比星; 卡折来辛; 西地芬戈; 塞来昔布(COX-2 抑制剂); 苯丁

酸氮芥；西罗霉素；顺铂；克拉屈滨；甲磺酸蒟那托；环磷酰胺；阿糖胞苷；达卡巴嗪；放线菌素 D；盐酸柔红霉素；地西他滨；右氧胺铂；地扎胍宁；甲磺酸地扎胍宁；地吡醌；达卡巴嗪；泰索帝；阿霉素；盐酸阿霉素；屈落昔芬；柠檬酸屈落昔芬；屈他雄酮丙酸酯；偶氮霉素；依达曲沙；盐酸依氟鸟氨酸；依沙芦星；恩络铂；恩普氮酯；依匹哌啶；盐酸表柔比星；厄布洛唑；盐酸依索比星；雌氮芥；雌氮芥磷酸酯钠；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；依托林 (etoprine)；盐酸法屈唑；法扎拉滨；芬维 A 胺；5-氟脱氧尿苷；磷酸氟达拉滨；氟尿嘧啶；氟西他滨；磷喹酮；磷曲星钠；吉西他滨；盐酸吉西他滨；羟基脲；盐酸伊达比星；异环磷酰胺；伊莫福新；白介素 II (包括重组体白介素 II，或 rIL2)，干扰素 α -2a；干扰素 α -2b；干扰素 α -n1；干扰素 α -n3；干扰素 β -1a；干扰素 γ -1 b；异丙铂；伊立替康；盐酸伊立替康；醋酸兰瑞肽；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；环己亚硝脲；盐酸洛索萸醌；马索罗酚；美坦新；盐酸氮芥；醋酸甲地孕酮；醋酸美仑孕酮；苯丙氨酸氮芥；美诺立尔；巯基嘌呤；氮甲喋呤；氮甲喋呤钠；美托普令 (metoprine)；美妥替派；米丁度胺；米托凯星 (mitocarcin)；米托罗明；米托洁林；米托马星；自力霉素；米托司培；米托坦；盐酸米托萸醌；霉酚酸；诺考达唑；诺加拉霉素；奥马铂；奥昔舒仑；紫杉醇；培门冬酶；佩里霉素；新硝脲；硫酸培洛霉素；全麟胺；哌泊溴烷；哌泊消安；盐酸吡罗萸醌；普卡霉素；普洛美坦；吡吩姆钠；泊非霉素；泼尼莫司汀；盐酸甲基苄胍；嘌呤霉素；盐酸嘌呤霉素；吡唑咪林；利波腺苷；本发明的 rogletan 免疫调节化合物；沙芬戈；盐酸沙芬戈；司莫司汀；辛曲秦；司巴麟酸钠；司帕霉素；盐酸锗螺铵；螺莫司汀；螺铂；链黑菌素；链脲霉素；磺氯苯脲；他利霉素；替可加兰钠；泰索帝；替加氟；盐酸替洛萸醌；替莫吡吩；替尼泊苷；替罗昔隆；鞣内酯；硫咪嘌呤；2-硫鸟嘌呤-6-硫醇；塞替派；塞唑咪啉；替拉扎明；枸橼酸托瑞米芬；醋酸曲托龙；曲西磷酸立滨；三甲曲沙；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林；盐酸妥布氟唑；乌拉氮芥；乌瑞替派；伐普肽；维替泊芬；硫酸长春碱；硫酸长春新碱；长春地辛；硫酸长春地辛；长春硫酸匹定；硫酸长春甘酯；硫酸长春罗辛；酒石酸长春瑞宾；硫酸

长春罗定; 硫酸长春利定; 伏氟唑; 僧尼铂; 净司他丁; 盐酸佐柔比星。其它抗癌药物包括, 但不局限于: 20-epi-1,25 二羟基维生素 D3; 5-乙炔基尿嘧啶; 阿比特龙; 阿柔比星; 酰基富烯; adecyphenol; 阿多来新; 阿地流津; ALL-TK 拮抗剂; 六甲蜜胺; 氨莫司汀; amidox; 氨磷汀; 氨基乙酰丙酸; 氨柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; antarelix; 抗 dorsalizing 形态发生的蛋白质-1; 抗雄激素, 前列腺癌; 抗雌激素药; 抗癌酮 (antineoplaston); 反义寡核苷酸; 阿非迪霉素甘氨酸酯; 细胞程序死亡基因调节剂; 细胞程序死亡调节剂; 无嘌呤酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨酶; asulacrine; 阿他美坦; 阿莫司汀; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; 阿扎司琼; 阿托毒素; 重氮酪氨酸; 浆果赤霉素 III 衍生物; balanol; 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; 苯佐利定; 苯甲酰十字孢碱 (benzoylstauosporine); β 内酰胺衍生物; β -alethine; betaclamycin B; 桦木酸; bFGF 抑制剂; 比卡他胺; 比生群; bisaziridinylspermine; 双奈法德; bistratene A; 比折来新; breflate; 溴匹立明; 布多钛; 丁基硫因 (buthionine) 磺基脲; 卡泊三醇; calphostin C; 喜树碱衍生物; 金丝雀痘 IL-2; 卡培他滨; 羧酰胺-氨基-三唑; 羧基酰胺基三唑; CaRest M3; CARN 700; 软骨衍生抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 栗树精胺; 天蚕抗菌肽 B; 西曲瑞克; chlorins; 氯喹啉磺酰胺; 西卡前列素; 顺式-吡啶; 克拉屈滨; 氯地酚胺类似物; 克霉唑; collismycin A; collismycin B; 考布他汀 A4; 考布他汀类似物; conagenin; crambescidin 816; 蔗那托; 自念珠藻环肽 8; 自念珠藻环肽 A 衍生物; curacin A; 环戊萘醌; cycloplata; cypemycin; 阿糖胞苷酯 ocfosfate; 溶细胞因子; cytostatin; 达昔单抗 (dacliximab); 地西他滨; 脱氢膜海鞘素 B; 地洛瑞林; 地塞米松; 右异环磷酰胺; 右雷佐生; 右维拉帕米; 地吡醌; 膜海鞘素 B; didox; diethylnorspermine; 二氢-5-氮胞苷; 二氢紫杉酚, 9-; dioxamycin; 二苯基螺莫司汀; 多烯紫杉醇; 二十二醇; 多拉司琼; 去氧氟尿苷; 屈落昔芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒啉; 依考莫司汀; 依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄香烯; 乙噻

替氟；表柔比星；度他雄胺；雌甾芥类似物；雌激素激动剂；雌激素拮抗剂；依他硝唑；磷酸依托泊苷；依西美坦；法屈唑；法扎拉滨；芬维 A 胺；非格司亭；非那甾胺；flavopiridol；氟卓斯汀（flezelastine）；氟甾酮（fluasterone）；氟达拉滨；盐酸氟柔红霉素；福酚美克；福美坦；磷曲星；福莫司汀；德叶琳钆；硝酸镓；加洛他滨；加尼瑞克；明胶酶抑制剂；吉西他滨；谷胱甘肽抑制剂；hepsulfam；heregulin；六甲撑 bisacetamide；金丝桃素；依班膦酸；伊达比星；艾多昔芬；伊决孟酮；伊莫福新；伊洛马司他；本发明的免疫调节化合物偶氮吡啶酮；咪喹莫特；免疫刺激肽；胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂；干扰素激动剂；干扰素；白介素；碘苜蓿；碘阿霉素；甘薯醇，4-；伊罗普拉；伊索拉定；isobengazole；isohomohalicondrin B；伊他司琼；jasplakinolide；kahalalide f；层状素-N 三乙酸酯；兰瑞肽；leinamycin；来格司亭；蘑菇多糖硫酸盐；leptolstatin；来曲唑；白血病抑制因子；白细胞 α 干扰素；亮丙瑞林+雌激素+黄体素；亮丙瑞林；左旋四咪唑；利阿唑；线型聚胺类似物；亲脂二糖肽；亲脂铂化合物；噻唑啉海洋. 环肽 7；乐铂；胍乙基磷酸丝氨酸；洛美曲索；氟尼达明；洛索萸醌；洛伐他汀；洛索立宾；勒托替康；镭德叶琳；lysofylline；溶菌肽；美坦辛；mannostatin A；马立马司他；马索罗酚；maspin；基质溶素抑制剂；基质金属蛋白酶抑制剂；美诺立尔；麦尔巴隆；美替瑞林（meterelin）；蛋氨酸酶（methioninase）；灭吐灵；MIF 抑制剂；米非司酮；米特福辛；米立司亭；错配双链 RNA；丙脞胺；二溴卫矛醇；丝裂霉素类似物；米托蒽胺；mitotoxin 成纤维细胞生长因子-皂草素；米托萸醌；莫法罗汀；莫拉司亭；单克隆抗体，人绒毛膜促性腺激素；单磷酸基脂质 A+myobacterium 细胞壁 sk；莫哌达醇；多重耐药基因抑制剂；基于多发性肿瘤抑制剂 1 的疗法；芥末抗癌剂；印度洋海绵 B；分支杆菌细胞壁提取液；myriaporone；N-乙酰地那林；N-取代苯甲酰胺；那法瑞林；那瑞替喷（nagrestip）；纳洛酮+镇痛新；napavin；naphterpin；那托司亭；奈达铂；奈莫柔比星；奈立膦酸；中性肽链内切酶；尼鲁米特；nisamycin；一氧化氮调节剂；硝基氧抗氧化剂；nitrullyn；06-苜蓿基鸟嘌呤；oblimersen；奥曲肽；okicenone；寡聚核苷酸；奥那司酮

(onapristone); 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口服细胞因子诱导物; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; palauamine; palmitoylrhizoxin; 帕米麟酸; 人参炔三醇; 帕诺米芬; parabactin; 帕折普汀; 培门冬酶; 培得星 (peldesine); 戊聚糖多硫酸钠; 喷司他丁; pentroazole; 全氟溴烷 (perflubron); 培磷酰胺; 紫苏子醇; phenazinomycin; 乙酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 溶血链球菌 (picibanil); 盐酸毛果芸香碱; 吡柔比星; 吡曲克辛; placetin A; placetin B; 血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂; 铂包合物; 铂化合物; 铂-三胺配合物; 吡吩姆钠; 泊非霉素; 强的松; 丙基双吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白酶体抑制剂; 基于 A 蛋白的免疫调节剂; 蛋白激酶 C 抑制剂; 蛋白激酶 C 抑制剂, 微藻 (microalgal); 蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 紫红素; 吡唑并吡啶; 吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧乙烯共轭物; raf 拮抗剂; 雷替曲塞 (raltitrexed); 雷莫司琼; ras 法呢基蛋白质转移酶抑制剂; ras 抑制剂; ras-GAP 抑制剂; 脱甲基瑞替普汀; 依替麟酸铼 Re186; 利索新; 核糖酶 (ribozymes); RII retinamide; 本发明的免疫调节化合物 rogletan; rohitukine; 罗莫肽; 罗喹美克; rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈; saintopin; sarcnu; sarcophytol A; 沙格司亭; Sdi 1 模拟物; 司莫司汀; 衰老起源抑制剂 1 (senescence derived inhibitor 1); 正义寡核苷酸 (sense oligonucleotides); 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 西佐喃; 索布佐生; 硼 [10B] 卡钠 (sodium borocaptate); 苯基乙酸钠; solverol; 促生长因子结合蛋白; 索纳明; 冬麟酸; spicamycin D; 螺莫司汀; splenopentin; spongistatin 1; squalamine; 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; stipiamide; 溶基质素抑制剂; sulfinosine; 强效血管活性肠肽拮抗剂; suradista; 苏拉明; 苦马豆素; 合成氨基多糖; 他莫司汀; 三苯氧胺甲碘化物; 牛磺莫司汀; 维生素 A 酸 (tazarotene); tecogalan sodium; 替加氟; tellurapyrylium; 端粒酶抑制剂; 替莫吡吩; 表鬼白毒噻吩糖苷; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thiocoraline; 促血小板生成素; 促血小板生成素模拟物; 胸腺法新 (thymalfasin); 胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲

南；促甲状腺激素；乙基初叶啉锡；替拉扎明；二氯二茂钛；topsentin；枸橼酸托瑞米芬；全能性干细胞生长因子；翻译抑制剂；维甲酸；三乙酰尿苷；曲西立滨；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司琼；妥罗雄脲（turosteride）；酪氨酸激酶抑制剂；酪氨酸磷酸化抑制剂 tyrphostins；UBC 抑制剂；乌苯美司；泌尿生殖窦-起源的生长抑制因子；尿激酶受体拮抗剂；伐普肽；variolin B；传染病媒介系统，红细胞基因治疗；维拉雷琐；veramine；韦尔丹（verdins）；维替泊芬（verteporfin）；长春瑞滨；vinoxaltine；vitaxin；伏氯唑；扎诺特隆（zanoterone）；僧尼铂（zeniplatin）；亚苾维(zilasorb)；和净司他丁斯酯。优选的抗癌药物是已经在 MPD 患者中显示出具有治疗好处的那些，例如，干扰素- α ，羧基脲，白消安，阿那格雷，道诺红菌素，cincristine，皮质甾类激素(例如，强的松，倍氯米松，可的松，地塞米松，氟氢可的松，氢化可的松，甲基强的松龙)，激酶抑制剂，拓扑异构酶抑制剂，法尼基转移酶抑制剂，疫苗和反义核苷酸。

激酶抑制剂的例子包括，但不局限于，化合物 ST1571，甲磺酸伊马替尼(Kantarjian 等人， Clin Cancer Res. 8(7): 2167-76(2002))，和在下列美国专利中公开的化合物： US 6,245,759, 6,399,633, 6,383,790, 6,335,156, 6,271,242, 6,242,196, 6,218,410, 6,218,372, 6,057,300, 6,034,053, 5,985,877, 5,958,769, 5,925,376, 5,922,844, 5,911,995, 5,872,223, 5,863,904, 5,840,745, 5,728,868, 5,648,239, 5,587,459, 所有这些在此引入作为参考。优选的激酶抑制剂包括，但不局限于，直接靶向包含在 MPD 病理生理学中的 BCR / ABL 激酶或其它激酶的抑制剂，例如 ST1571 和甲磺酸伊马替尼。

拓扑异构酶抑制剂的例子包括，但不局限于，喜树碱；依立替康；SN-38；拓扑替康；9-氨基喜树碱；GG-211(GI 147211)；DX-8951f（甲磺酸依喜替康， exatecan mesylate）；IST-622；鲁比替康；pyrazoloacridine；XR-5000；saintopin；UCE6；UCE1022；TAN-1518A；TAN-1518B；KT6006；KT6528；ED-110；NB-506；ED-110；NB-506；和 rebeccamycin；bulgarein；DNA 小沟结合剂例如 Hoescht 染色剂 33342 和 Hoechst 染色剂 33258；两面针碱；fagaronine；表小檗碱；康尼碱； β -

lapachone; BC-4-1; 和其药学可接受的盐, 溶剂化物, 包合物, 和前体药物。参见, 例如, Rothenberg, M. L., *Annals of Oiiology* 8: 837-855(1997); 和 Moreau, P., 等人, *J. Med. Chem.* 41:1631-1640(1998)。可用于本发明的方法和组合物的喜树碱衍生物的例子通过例如下列美国专利公开: : US 6,043, 367; 6,040, 313; 5,932, 588; 5,916,896; 5,889, 017; 5,801, 167; 5,674, 874; 5,658, 920; 5,646,159; 5,633, 260; 5,604, 233; 5,597, 829; 5,552,154; 5,541,327; 5,525,731; 5,468,754; 5,447,936; 5,446,047; 5,401,747; 5,391,745; 5,364,858; 5,340,817; 5,244,903; 5,227,380; 5,225,404; 5,180,722; 5,122,606; 5,122,526; 5,106,742; 5,061,800; 5,053,512; 5,049,668; 5,004,758; 4,981,968; 4,943,579; 4,939, 255; 4,894, 456;和 4,604, 463, 将每篇引入到本文中作为参考。优选的拓扑异构酶抑制剂包括, 但不局限于, DX-8951f, 依立替康, SN-38, 和其药学可接受的盐, 溶剂化物, 包合物, 和前体药物。

法尼基转移酶抑制剂的例子包括, 但不局限于: R115777 (替吡法尼, tipifarnib), BMS-214662,(对于综述, 参见, Caponigro, *Anticancer Drugs* 13(8): 891-897(2002)), 和那些通过例如下列美国专利所公开的: US 6,458,935, 6,451,812, 6,440,974, 6,436,960, 6,432,959, 6,420,387, 6,414,145, 6,410,541, 6,410,539, 6,403,581, 6,399,615, 6,387,905, 6,372,747, 6,369,034, 6,362,188, 6,342,765, 6,342,487, 6,300,501, 6,268,363, 6,265,422, 6,248,756, 6,239,140, 6,232,338, 6,228,865, 6,228,856, 6,225,322, 6,218,406, 6,211,193, 6,187,786, 6,169,096, 6,159,984, 6,143,766, 6,133,303, 6,127,366, 6,124,465, 6,124,295, 6,103,723, 6,093,737, 6,090,948, 6,080,870, 6,077,853, 6,071,935, 6,066,738, 6,063,930, 6,054,466, 6,051,582, 6,051,574, 6,040,305, 所有这些在此引入作为参考。

在本发明的一个实施方案中, 第二活性剂是用于MPD的基因治疗的试剂。例如, 反义寡核苷酸可以阻断癌基因的编码指令, 以使它不能直接形成相应的、导致细胞转变成恶性细胞的癌基因蛋白质。反义寡核苷酸的例子包括, 但不局限于, 在下列美国专利中所公开

的那些： US 6,277,832, 5,998,596, 5,885,834, 5,734,033, 和 5,618,709, 所有这些在此引入作为参考。

在本发明的另一个实施方案中,第二活性剂是一种蛋白质,其融合蛋白,或分泌蛋白质的疫苗,其中蛋白质是 IL-2, IL-10, IL-12, IL18, G-CSF, GM-CSF, EPO, 或其药理学活性突变株或衍生物。在对本领域技术人员显而易见的一些情况下, G-CSF、GM-CSF 和 EPO 不是优选的。例如, G-CSF、GM-CSF 和 EPO 优选在不利用干细胞移植的方法中不被使用。在一个优选实施方案中,蛋白质是抗体、或与靶向并杀死 MPD 患者中的特定过量增殖细胞的化学试剂毒素或放射性同位素有关系的抗体。这样的抗体包括,但不局限于,美罗华 (Rituxan®), 刺孢霉素 (Mylotarg®), ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), 和 tositumomab (Bexxar®)。

在本发明的一个具体实施方案中,第二活性剂是可以在 MPD 患者中引起抗恶性细胞免疫反应的具体抗原的疫苗。这种疫苗的一个非限制性实例在美国专利 US 6,432,925 中得到了公开,将其引入本文中作为参考。

在本发明的又一个的实施方案中,第二活性剂能够逆转在 MPD 患者中的多耐药性。细胞在 MPD 患者中的过量增殖,可以使它们避开化疗的杀伤作用的。正在研究新的试剂,以降低对于治疗白血病的、重要化学治疗药物的耐药性。这种试剂的非限制性实例在美国专利 US 6,225,325 中得到了公开,将其引入本文中作为参考。

可在与本发明组合使用的其它试剂包括,但不局限于,在下列美国专利中公开的那些: US 6,096,300, 6,420,391, 6,326,205, 5,866,332, 6,458,349, 6,420,378, 6,399,664, 6,395,771, 6,346,246, 6,333,309, 6,331,642, 6,329,497, 6,326,378, 6,313,129, 6,306,393, 6,303,646, 6,265,427, 6,262,053, 6,258,779, 6,251,882, 6,231,893, 6,225,323, 6,221,873, 6,218,412, 6,204,364, 6,187,287, 6,183,988, 6,183,744, 6,172,112, 6,156,733, 6,143,738, 6,127,406, 6,121,320, 6,107,520, 6,107,457, 6,075,015, 和 6,063,814, 所有这些在此引入作为参考。

4.3 治疗和控制方法

本发明的方法包括预防、治疗和 /或控制各种类型 MPD 的方法。除非另作说明，本文中使用的术语“治疗”和“预防”包括抑制或降低与 MPD 有关的一种或多种症状或实验结果的严重度或严重性。与 MPD 有关的症状包括，但不局限于，头痛，眩晕，耳鸣，视力模糊，疲劳，盗汗，低烧，全身瘙痒，鼻出血，视力模糊，脾肿大，肠痹，血栓症，出血增加，贫血，脾梗塞，严重的骨疼痛，肝中的血细胞生成，腹水，食道静脉曲张，肝功能衰竭，呼吸困难，和阴茎异常勃起。与 MPD 有关的实验结果包括，但不局限于，伴有一种或多种血液形成成分超量生产(例如，红血细胞数升高，白血细胞数升高，和 /或血小板计数升高)的多效造血祖细胞的克隆扩张，出现费城染色体或 bcr-abl 基因，在周围血液涂片上的泪状红细胞异形，成白细胞增多的血像 (pictuer)，巨型的异常血小板，网状或胶原纤维化的细胞过多性骨髓，具有低前髓细胞和胚细胞百分数的明显左移的骨髓系列。除非另作说明，本文中使用的术语“治疗”是指在 MPD 的症状开始之后给予组合物，而“预防”是指在症状开始之前给予组合物，特别对于处于 MPD 危险之中的患者。除非另作说明，本文中使用的术语“控制”包括：在已经患有 MPD 的患者中预防 MPD 的重复出现，延长患有 MPD 患者的保持症状缓解的时间，和 /或在处于患有 MPD 危险中的患者中，预防出现 MPD。

本发明包括治疗或预防患有原发性和继发性 MPD 的患者的方法。它进一步包括治疗先前已经进行了 MPD 治疗的患者、以及先前没有进行 MPD 治疗的方法。因为患有 MPD 的患者具有不同的临床表现和不同的临床结果，依照患者的预后来给患者分阶段就变得显而易见了，并且根据严重度和阶段来治疗的方法是必要的。实际上，可将本发明的方法和组合物用于患有一种或多种类型 MPD 的患者的各种阶段的治疗，MPD 的类型包括但不限于，真性红细胞增多症 (PRV)，原发性血小板增多 (PT) 和原因不明的骨髓组织增生 (AMM)。

本发明包括的方法，包括给予患有或可能患有 MPD 的患者(例如人)本发明的免疫调节化合物，或其药学可接受的盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物或前体药物。具体患者人群包括老年人，即 60 岁和 60 岁以上的人群以及超过 35 岁的人群。对于预防方案，

具有 MPD 或白血病家族史的患者也是优选的候选者。

在本发明的一个实施方案中,本发明的免疫调节化合物是口服给予的,并以约 0.10 至约 150 毫克/天的量以单一或分开的日剂量给予。在一个具体的实施方案中,以约 0.1 至约 5 毫克每天的量给予 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-吡啶基))-异二氢吡啶-1,3-二酮(Actimid™)。或每天约 0.1 至约 1 毫克,或者每隔一天从约 1 至约 10 毫克,或每隔一天约 5 毫克。

优选以约 2.5 至约 25 毫克每天的量给予 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-吡啶-2,6-二酮(Revimid™)。或每天约 5 毫克至约 10 毫克,或者每隔一天从约 5 至约 50 毫克,或每隔一天约 10 至约 20 毫克。化合物的其它给药方案对熟练的技术人员是显而易见的,并可以包含本领域已知的其它给药时间表,例如但不局限于,用本发明的化合物每日治疗,持续一周,而后中止一周。

4.3.1 与第二活性剂的联合治疗

本发明的具体方法包括给予:1)免疫调节化合物,或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前体药物,和2)第二活性剂或活性组分。本发明的免疫调节化合物的例子在本文中得到了公开(参见,例如,4.1部分);第二活性剂的例子也在本文中得到了公开(参见,例如,4.2部分)。

在具体的实施方案中,一种或多种免疫调节化合物是与一种或多种用于治疗、控制或预防骨髓增生性疾病的疗法联合用药的。在与给予抗癌剂鸡尾酒方案的联用中使用本发明免疫调节的化合物的一个非限制性实例,例如但不局限于,包括阿糖胞苷和蒽环霉素(例如,柔红霉素或伊达比星)的方案。

给予患者免疫调节化合物和第二活性剂,可以通过相同或不同的给药途径,同时或依次给予。对于具体的活性剂所采用的具体给药途径的适宜性,将取决于活性剂本身(例如,在进入血液液流之前没有分解,是否可以口服给予)和所治疗的疾病。免疫调节化合物的优选给药途径是口服。本发明的第二活性剂或组分的优选给药途径对于本领域普通技术人员是已知的。参见,例如,Physicians' Desk Reference, 1755-1760(第56版,2002)。

在一个实施方案中,静脉内或皮下给予第二活性剂,从约 1 至约

1000 毫克、从约 5 至约 500 毫克、从约 10 至约 350 毫克、或从约 50 至约 200 毫克的量，每日一或两次。第二活性剂的具体量将取决于所使用的具体试剂、所治疗或控制的 MPD 的类型、MPD 的严重度和阶段、和同时给予患者的本发明的免疫调节化合物与任一任选的额外活性剂的量。在一个具体的实施方案中，第二活性剂是干扰素- α ，羟基脲，阿那格雷，三氧化二砷，ST1571，伊马替尼甲磺酸盐，DX-8951f，R115777，长春新碱，柔红霉素，强的松或其组合。从 2 至 5 百万单位的量，每周 3 次皮下给予干扰素- α 。从约 500 至约 1500 mg / d 的量，口服给予羟基脲，在没有降低嗜中性白细胞计数至 $<2000 / \mu\text{L}$ 的前提下，调节剂量使得血小板保持 $< 500,000 / \mu\text{L}$ 。

4.3.2 与移植疗法一起使用

在又一个实施方案中，本发明包括一种治疗、预防和 / 或控制 MPD 的方法，包括给予本发明的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物或前体药物，与移植疗法结合使用。如本文中其它地方所讨论的，MPD 的治疗是基于疾病的阶段和机理。当在 MPD 的某个阶段中不可避免地转化成白血病时，周围血液干细胞、造血干细胞制品或骨髓的移植是必要的。本发明的免疫调节化合物与移植疗法的联合使用，提供了独特和意想不到的增效作用。尤其是，当在患有 MPD 的患者中与移植疗法同时给予本发明的免疫调节化合物时，本发明的免疫调节化合物显示出可以提供加合或增效作用的免疫调节活性。本发明的免疫调节化合物可以与移植治疗联合操作，以减少与移植侵入过程有关的并发症和相关的移植物抗宿主疾病 (GVHD) 的危险。本发明包括治疗、预防和 / 或控制 MPD 的方法，包括在脐带血液、胎盘血、周围血液干细胞、造血干细胞制品或骨髓的移植之前、期间或之后给予患者 (例如，人类) 本发明的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物、或前体药物。适合用于本发明方法的干细胞的例子在 2002 年 4 月 12 日由 R. Hariri 等人申请的美国临时专利申请号 60 / 372,348 中得到了公开。

4.3.3 周期疗法

在某些实施方案中，周期性地给予患者本发明的预防或治疗剂。周期疗法包括给予一段时间的活性剂以后，休息一段时间，而后依

次重复给予。周期疗法可以降低对于一种或多种疗法的耐药性的形成，避免或降低一种疗法的副作用，和 / 或提高治疗效果。

因此，在一个本发明的具体实施方案中，本发明的免疫调节化合物以单一或分开的剂量每天给予，进行四至六周的周期，其间休息约一周或两周。本发明进一步使给药周期的频率、数目和持续时间得到了提高。由此，本发明的另一个具体实施方案包括：比典型的单独给予周期更长的周期，给予本发明的免疫调节化合物。在又一个本发明的具体实施方案中，给予更多周期数的本发明的免疫调节化合物，这个周期数在没有给予第二种活性组分的患者中将会典型地产生受剂量限制的毒性。

在一个实施方案中，每天给予本发明的免疫调节化合物，并从约 0.1 至约 150 mg / d，连续地给予 3 或 4 周，而后中断 1 或 2 周。只要能够忍受这种疗法，优选，以 0.1 至 5 mg / d 的首次剂量、随着剂量从 1 至 10 mg / d 至 50 mg / d 的最大剂量的逐步上升(每周)，每天并连续地给予 Actimid™。在一个具体的实施方案中，在四或六周的周期中，以约 5、10 或 25 毫克/天的量、优选以约 10 毫克/天的量，给予 Revimid™ 3 至 4 周，而后休息一周或两周。

在本发明的一个实施方案中，在 4 至 6 周的周期期间，口服给予本发明的免疫调节化合物和第二种活性组分，在给予第二种活性组分之前 30 至 60 分钟，给予本发明的免疫调节化合物。在本发明的另一个实施方案中，通过每周期约 90 分钟的静脉输注，给予本发明的免疫调节化合物与第二种活性组分的联用药。在一个具体实施方案中，一个周期包括每天给予 Revimid™ 约 10 至约 25mg / 天，和每天给予第二种活性组分约 50 至约 200mg / m² / 天，持续 3 至 4 周，然后休息一或两周。在另一个具体实施方案中，每个周期包括给予 Actimid™ 约 5 至约 10mg / 天，和给予第二种活性组分约 50 至约 200mg / m² / 天，持续 3 至 4 周，而后休息一或两周。典型地，在给予患者联合治疗期间的周期数目将从约 1 至约 24 个周期，更典型地从约 2 至约 16 个周期，并且最典型地从约 4 至约 8 个周期。

4.4 药物组合物和单一单位剂型

药物组合物可被用于单独的、单一单位剂型的制备。本发明的药物组合物和剂型包括本发明的免疫调节化合物，或其药学可接受的

盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物，或前体药物。本发明的药物组合物和剂型可以进一步包括一种或多种赋形剂。

本发明的药物组合物和剂型还可以包括一种或多种额外的活性组分。因此，本发明的药物组合物和剂型包括本文中公开的活性组分(例如，本发明的免疫调节化合物，或其药学可接受的盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物，或前体药物，和第二种活性组分)。任选的额外活性组分的例子在本文中公开(参见，例如，5.2部分)。

本发明的单一单位剂型适合于口服、粘膜(例如，鼻的，舌下的，阴道的，口腔，或直肠)、或肠胃外(例如，皮下的，静脉内的，快速浓注，肌肉内的，或动脉内注射)、透皮或经皮肤给予患者。剂型的例子包括，但不局限于：片剂；囊片；胶囊，例如软的弹性胶囊；扁囊剂；药片；锭剂；分散剂；栓剂；粉末；气雾剂(例如，鼻喷雾剂或吸入剂)；凝胶剂；适合于口服或粘膜给予患者的液体剂型，包括悬浮液(例如，水溶液或非水液体悬浮液，水包油乳化剂，或油包水液体乳剂)，溶液，和酏剂；适合于肠胃外给予患者的液体剂型；和可以还原成能够提供适合于肠胃外给予患者的液体剂型的无菌固体(例如，结晶的或无定形固体)。

本发明剂型的组成、形状和类型将典型地根据其用法而变化。例如，用于急性疾病治疗的剂型，比用于慢性的同样疾病治疗的剂型，可以含有更大量的一种或多种活性组分。类似地，肠胃外的剂型可以比用于治疗相同疾病的口服剂型，含有更少量的一种或多种活性组分。在这些及其它方法中，本发明所包括的具体剂型将彼此不同，这对本领域技术人员是更显而易见的。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)。

典型的药物组合物和剂型包括一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药学领域技术人员熟知的，且本文中提供了合适赋形剂的非限制性实例。具体的赋形剂是否适合于加入药物组合物或剂型中，取决于本领域熟知的各种因素，包括但不限于，以何种方式给予患者剂型。例如，口服剂型例如片剂可以含有不适于在肠胃外剂型中使用的赋形剂。具体赋形剂的适宜性还取决于剂型中的具体活性组分。

例如，一些赋形剂例如乳糖或与水接触会促进一些活性组分的分解。包含伯或仲胺的活性组分对于这种加速分解方式特别敏感。因此，本发明包括即使有也是很少的乳糖或其它单糖或二糖的药物组合物和剂型。本文中使用的术语“无乳糖”是指乳糖呈现的量，如果有的话，不足以显著提高活性组分的降解速度。

本发明的无乳糖组合物可以包含本领域熟知的赋形剂，并被列举在例如美国药典(USP) 25-NF20(2002)中。一般说来，无乳糖组合物以药学相容性与药学可接受的量，包含活性组分，粘结剂/填料，和润滑剂。优选的无乳糖剂型包含活性组分，微晶纤维素，预胶化淀粉，和硬脂酸镁。

本发明进一步包括包含活性组分的无水药物组合物和剂型，因为水可以促进一些化合物的降解。例如，为了确定特征例如贮藏期限或制剂随着时间的稳定性，作为模拟长期保存的方法，加入水(例如，5%)在制药领域被普遍地接受。参见，例如，Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. 实际上，水和加热促进一些化合物的分解。因此，由于在制剂的制备、加工、包装、贮存、装运和使用期间通常会遇到水份和 /或湿气，水分对制剂的影响非常重要。

本发明的无水药物组合物和剂型可以使用含无水或低水分的组分、在低水分或低湿度条件下制备。如果在制备、包装和 /或贮存期间可能发生与水份和 /或湿气有相当多的接触，包含乳糖和至少一种包含伯或仲胺的活性组分的药物组合物和剂型优选无水的。

应该制备并存储无水药物组合物，这样可以保持其无水的性质。相应地，无水组合物优选使用已知的、可以防止与水接触的材料包装，这样可以将它们包括在合适的配方试剂盒内。合适的包装的例子包括，但不局限于，密封箔，塑料，单位剂量容器(例如，小瓶)，泡罩包装，和窄条包装。

本发明进一步包括包含一种或多种化合物的药物组合物和剂型，这些化合物可以降低活性组分的分解速度。本文中涉及的作为“稳定剂”的这种化合物，包括，但不局限于，抗氧化剂例如抗坏血酸，pH值缓冲液，或缓冲盐。

如同赋形剂的用量和类型，活性组分在剂型中的用量和具体类型

可以不同，取决于各种因素例如但不局限于，给予患者的途径。然而，本发明的典型剂型以约 0.10 至约 150 mg 的量包括本发明的免疫调节化合物，或其药学可接受的盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物，或前体药物。典型的剂量包括以约 0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150 或 200mg 的量的本发明的免疫调节化合物，或其药学可接受的盐，溶剂化物，水合物，立体异构体，包合物，或前体药物。在一个具体的实施方案中，优选的剂型包含以约 1、2、5、10、25 或 50mg 的量的 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异二氢吡啶-1,3-二酮 (Actimid™)。在一个具体实施方案中，优选的剂型包含约 5、10、25 或 50 毫克量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (Revimid™)。典型的剂型包含 1 至约 1000 毫克、从约 5 至约 500 毫克、从约 10 至约 350 毫克、或从约 50 至约 200 毫克量的第二种活性组分。当然，第二种活性组分的具体量将取决于所使用的具体试剂、所治疗或控制的 MPD 类型、和本发明的免疫调节化合物的量，以及同时给予患者的任选额外活性剂。

4.4.1 口服剂型

适合于口服的本发明的药物组合物，可以以分散的剂型提供，例如，但不局限于，片剂（例如，咀嚼片），囊片，胶囊，和液体（例如，加香的糖浆）。这种剂型含有预定量的活性组分，并可以通过本领域技术人员熟知的药学方法来制备。通常参见，Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA (1990)。

本发明的典型口服剂型是通过将活性组分与至少一种赋形剂的直接混合物的形式、按照常规的制药混合技术来制备的。赋形剂可以采用多种形式，这取决于希望给予的制剂的形式。例如，适合用于口服的液体或气雾剂剂型的赋形剂包括，但不局限于，水，二醇类，油类，醇类，增香剂，防腐剂，和着色剂。适合用于固体口服剂型（例如，粉末，片剂，胶囊和囊片）的赋形剂的例子包括，但不局限于，淀粉，糖，微晶纤维素，稀释剂，成粒剂，润滑剂，粘合剂和崩解剂。

由于片剂和胶囊易于给予，它们代表最方便的口服剂量单位形

式，在这样的情况下采用固体赋形剂。如果需要的话，片剂可以通过标准的含水或无水技术进行包衣。这种剂型可以通过任何药学方法来制备。一般说来，药物组合物和剂型是通过将活性组分与液体载体、细碎的固体载体、或这两种载体均匀且紧密地混合来制备的，如果需要的话，然后将产品做成目标外观的形状。

例如，片剂可以通过压制或模制来制备。可以在合适的机械中，挤压自由流动形式例如粉末或微粒状的活性组分来制备压制片剂，任选与赋形剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中，将粉末状的湿润化合物与惰性液体稀释剂的混合物加以模制来制备。

可被用于本发明口服剂型的赋形剂的例子包括，但不局限于，粘合剂，填料，崩解剂和润滑剂。适合于在药物组合物和剂型中使用的粘合剂包括，但不局限于，玉米淀粉，马铃薯淀粉，或其它淀粉，凝胶，天然的和合成的树脂例如阿拉伯胶，海藻酸钠，海藻酸，其它海藻酸盐，粉末状黄芪胶，瓜尔豆胶，纤维素和它的衍生物（例如，乙基纤维素，纤维素乙酸酯，羧甲基纤维素钙，羧甲基纤维素钠），聚乙烯吡咯烷酮，甲基纤维素，预胶化淀粉，羟基丙基甲基纤维素，（例如，第 2208，2906，2910 号），微晶纤维素，与其混合物。

微晶纤维素的合适形式包括，但不局限于，以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（得自于 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）这些名称销售的材料，与其混合物。具体的粘合剂是以 AVICEL RC-581 的名称销售的微晶纤维素与羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分的赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103TM 和 Starch 1500 LM。

适合在药物组合物和剂型中使用的填料的例子，在本文中得到了公开，包括，但不局限于，滑石粉，碳酸钙（例如，颗粒或粉末），微晶纤维素，粉末纤维素，葡萄糖结合剂，高岭土，甘露醇，硅酸，山梨糖醇，淀粉，预胶化淀粉，和其混合物。在本发明的药物组合物的粘合剂或填料，典型地以药物组合物或剂型的约 50 至约 99 的重量百分数而存在。

在本发明的组合物中，使用崩解剂以提供那些暴露于含水相环境而能崩解的片剂。含有太多崩解剂的片剂可以在贮存过程中崩解，

而那些含有太少崩解剂的片剂，未必在所需条件下或所需速率崩解。因此，应该使用足够的崩解剂的量，这个量既不能太多也不能太少，以免不利地改变活性组分的释放，能够形成本发明的口服剂型即可。崩解剂的使用量基于制剂的类型而变化，并且对于本领域普通技术人员很容易辨别。典型的药物组合物包含约 0.5%至约 15%重量的崩解剂，优选约 1%至约 5%重量的崩解剂。

可在本发明的药物组合物和剂型中使用的崩解剂包括，但不局限于，琼脂，海藻酸，碳酸钙，微晶纤维素，交联羧甲基纤维素钠，交联聚维酮，钾型甲基丙烯酸离子交换树脂，羟乙酸淀粉钠，马铃薯或木薯淀粉，其它淀粉，预胶化淀粉，其它淀粉，粘土，其它褐藻胶，其它纤维素，树脂，和其混合物。

可在本发明的药物组合物和剂型中使用的润滑剂包括，但不局限于，硬脂酸钙，硬脂酸镁，矿物油，轻质矿物油，甘油，山梨糖醇，甘露醇，聚乙二醇，其它二醇，硬脂酸，十二烷基硫酸钠，滑石粉，氢化植物油（例如，花生油，棉子油，向日葵油，芝麻油，橄榄油，玉米油和大豆油），硬脂酸锌，油酸乙酯，月桂酸乙酯，琼脂，和其混合物。额外的润滑剂包括，例如，syloid 硅胶 (ABROSIL200，由 W. R. Grace Co. of Baltimore, MD 制备)，合成硅胶的凝结气雾剂（由 Degussa Co. of Plano, TX 销售），CAB-O-SIL（热解的二氧化硅产品，由 Cabot Co. of Boston, MA 销售），和其混合物。如果要使用，润滑剂的使用量典型地小于其被引入的药物组合物或剂型的 1%重量。

优选的本发明固体口服剂型包含本发明的免疫调节化合物，无水乳糖，微晶纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，硬脂酸，胶体无水氧化硅和明胶。

4.4. 2 延迟释放剂型

本发明的活性组分可以通过本领域普通技术人员所熟知的控制释放的方法或递送装置给予。例子包括，但不局限于，在下列美国专利中所描述的那些：US 3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；and 4,008,719，5,674,533，5,059,595，5,591,767，5,120,548，5,073,543，5,639,476，5,354,556，和 5,733,566，将每篇引入到本文中作为参考。这种剂型可被用于提供一种或多种活

性组分的缓慢的或受控制的释放，使用例如，羟丙基甲基纤维素，其它聚合基质，凝胶剂，渗透膜，渗透体系，多层包衣，微粒，脂质体，微球，或其组合，以不同的比例提供目标释放特性。为了与本发明的活性组分一起使用，对于本领域普通技术人员已知的、合适的控释制剂，包括本文中所描述的那些，可以很容易地选择。因此本发明包括适合于口服的、适合于控释的单一单位剂型，例如但不局限于，片剂，胶囊，胶囊锭，和囊片。

所有控释药剂具有比它们的非控释对应物所实现的药物治疗改进的药物治疗的共同目标。理论上，在医学治疗中使用最佳设计的控释制剂，其特征为：使用最少的药物，用最少的时间治愈或控制病症。控释制剂的优点包括延长药物的活性，降低给药次数，和提高患者的依从性。另外，可使用控释制剂影响作用的开始时间或其它特征，例如药物的血液浓度，并可以因此影响副作用(例如，有害的)的出现。

将大多数的控释制剂设计成开始时能够释放立即产生目标治疗作用的药物(活性组分)量，并逐渐地和不断地释放药物的其它的量，以在延长的时间期限内保持治疗或预防作用的这种水平。为了保持药物在身体内的这种恒定水平，必须以能够补充新陈代谢、和从身体排泄出的药物量的速度从剂型中释放药物。活性组分的控制释放可以通过各种条件包括但不限于，pH 值、温度、酶、水或其它生理条件或化合物来促进。

4.4.3 肠胃外剂型

肠胃外剂型可以通过各种途径包括但不限于，皮下、静脉注射(包括快速浓注)、肌肉内、和动脉内注射给予患者。因为这些给药方式典型地避开了患者针对污染物的天然防御，所以肠胃外剂型优选是无菌的或能够在给予患者之前进行消毒的。肠胃外剂型的例子包括但不局限于，便于注射的溶液，用于注射的、便于溶解或悬浮在药学可接受的赋形剂中的干燥产品，便于注射的悬浮液和乳状液。

可用于提供肠胃外剂型的本发明合适赋形剂对于本领域技术人员是熟知的。例子包括，但不局限于：USP 注射用水；含水赋形剂例如，但不局限于，氯化钠注射液，Ringer's 注射液，葡萄糖注射液，葡萄糖和氯化钠注射液，和乳酸盐 Ringer's 注射液；水溶性赋形剂

例如，但不局限于，乙醇，聚乙二醇，和聚丙二醇；和非水赋形剂例如，但不局限于，玉米油，棉子油，花生油，芝麻油，油酸乙酯，十四烷酸异丙酯，和苯甲酸苄酯。

可提高本文中公开的、一种或多种活性组分溶解度的化合物，还可以将其并入本发明的肠胃外剂型中。例如，可使用环糊精和它的衍生物提高本发明的免疫调节化合物和它的衍生物的溶解度。参见例如，美国专利 U.S. 5,134,127，将其引入本文中作为参考。

4.4.4 局部和粘膜剂型

本发明的局部和粘膜剂型包括，但不局限于，喷雾剂，气雾剂，溶液，乳状液，悬浮液，或本领域技术人员已知的其它形式。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990); and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia(1985)。适合于在口腔内治疗粘膜组织的剂型可以配制成漱口液或口服凝胶。

包括在本发明中的可用于提供局部和粘膜剂型的合适的赋形剂(例如，载体和稀释剂)及其它材料是对于制药领域技术人员所熟知的，并取决于所给药物组合物或剂型所要施用的具体的组织。着眼这种事实，典型的赋形剂包括，但不局限于，水，丙酮，乙醇，乙二醇，丙二醇，丁烷-1,3 二醇，十四烷酸异丙酯，棕榈酸异丙酯，矿物油，和其混合物以形成溶液、乳液或凝胶，其是无毒的和药学可接受的。如果需要的话，还可以向药物组合物和剂型中加入增湿剂或湿润剂。这样的额外的组分的例子是本领域所熟知的。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th和 18th 版，Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990)。

也可以调节药物组合物或剂型的 pH 值，以增加一种或多种活性组分的递送。类似地，可以调节溶剂载体的极性，它的离子强度，或张力，以改善递送。还可以向药物组合物或剂型中加入化合物例如硬脂酸酯，以有益地改变一种或多种活性组分的亲水性或亲油性，以便改善递送。在这方面，硬脂酸酯可以起制剂的脂类载体的作用，作为乳化剂或表面活性剂，和作为增加递送或提高渗透的药剂。可使用活性组分的不同的盐，水合物或溶剂化物以进一步调节

得到的组合物的性能。

4.4.5 试剂盒

典型地,优选不将本发明的活性组分同时或通过相同的给药途径给予患者,因此本发明包括试剂盒,当由执业医师使用时,其可以使给予患者合适量的活性组分的过程简化。

本发明的典型的试剂盒包含本发明的免疫调节化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、包合物、或前体药物的剂型。本发明所包括的试剂盒可以进一步包含其他的活性组分,例如但不局限于,干扰素- α , 羧基脲, 阿那格雷, 三氧化二砷, ST1571, 伊马替尼甲磺酸盐, DX-8951f, R115777, 长春新碱, 柔红霉素, 强的松, 或其药理学活性突变株或衍生物, 或其组合。其他活性组分的例子包括不局限于,那些在本文中所公开的(参见,例如, 4.2 部分)。

本发明的试剂盒可以进一步包括用于给予活性组分的装置。这种装置的例子包括但不局限于,注射器,静脉滴注袋,贴片和吸入器。

本发明的试剂盒可以进一步包括用于移植的细胞或血液,以及可用于给予一种或多种活性组分的药学可接受的赋形剂。例如,如果活性组分以固体形式提供,而为了肠胃外给药,该固体形式必须经过重构,那么试剂盒可以包括合适赋形剂的密封容器,在密封容器中,可以将活性组分溶解成适合于肠胃外给药的无颗粒的无菌溶液形式。药学可接受的赋形剂的例子包括,但不局限于:USP 注射用水;含水赋形剂例如,但不局限于,氯化钠注射液, Ringer's 注射剂,葡萄糖注射液,葡萄糖和氯化钠注射液,和乳酸盐 Ringer's 注射剂;水溶性赋形剂例如,但不局限于,乙醇,聚乙二醇,和聚丙二醇;和非水赋形剂例如,但不局限于,玉米油,棉子油,花生油,芝麻油,油酸乙酯,十四烷酸异丙酯,和苯甲酸苄酯。

5. 实施例

下列研究是用来进一步举例说明本发明,而没有限制它的范围。

5.1 药理学和毒理学研究

已经进行了一系列的非临床药理学和毒理学研究,以支持本发明的免疫调节化合物在人类患者中的临床评价。除非另作说明,这些研究是按照研究设计的国际公认准则、并遵照药品安全性试验规范

(GLP)来进行的。

3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的药理学性质,包括与沙利度胺的活性比较,已经在体外试验中作出了说明。研究检验了3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或沙利度胺在各种细胞因子的产生中的作用。在所有的研究中,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮至少比沙利度胺有效50倍。另外,已经在狗中进行了3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的安全性药理学研究,并在灵长类中以三个重复剂量的毒性研究的一部分进一步检验了3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮对心电图(ECG)参数的影响。这些研究的结果描述如下。

5.2 细胞因子产生的调节

对3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或沙利度胺抑制人PBMC及人全血经LPS刺激后TNF- α 生成的作用进行了体外研究(Muller等人, Bioorg Med. Chem. Lett. 9: 1625-1630, 1999)。3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮抑制LPS刺激后PBMC和人全血产生TNF- α 的 IC_{50} 值分别为~100 nM(25.9 ng/mL)和~480 nM(103.6 ng/mL)。相反,沙利度胺具有对于LPS刺激后TNF- α 生成抑制的 IC_{50} 值为~194 μ M(50.2 μ g/mL)。

5.3 毒理学研究

在麻醉的狗中研究了3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮在心血管和呼吸机能上的作用。使用两组Beagle狗(2/性别/组)。一组只接受三个剂量的赋形剂,而另一组接受三个升序剂量的3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮(2, 10, 和20mg/千克)。在所有情况下,3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮或赋形剂依次通过颈静脉输液给药,间隔至少30分钟。

在此研究中没有动物死亡。当与赋形剂对照组相比时,由3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮引起的心血管和呼吸的改变在所有剂量中都极小。在给予小剂量的3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮后,在赋形剂和试

验组之间唯一的统计上显著的差别是动脉血压的少量增加（由 94mmHg 至 101 mmHg）。该作用持续大约 15 分钟，且在较高剂量下未观察到。在股骨血流、呼吸参数和 Qtc 间隔方面的偏差为对照组和治疗组二者所共有，且不认为是与治疗相关的。

在本文中引用的所有专利将其全部引入作为参考。在这里描述的本发明的具体实施方案仅仅是本发明范围的一个范例。本发明的全部范围将参考所附的权利要求得以更好地理解。