

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910138630.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 10 月 28 日

[11] 公开号 CN 101564390A

[22] 申请日 2003.4.13

[21] 申请号 200910138630.4

分案原申请号 03825567.7

[30] 优先权

[32] 2002.10.15 [33] US [31] 60/418,468

[71] 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·B·泽迪斯

[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 39 页

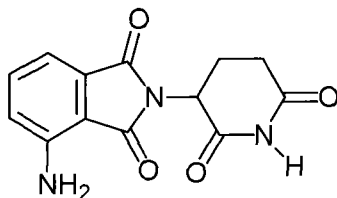
[54] 发明名称

用于治疗和控制脊髓发育不良综合征的含免疫调节化合物的组合物和使用方法

[57] 摘要

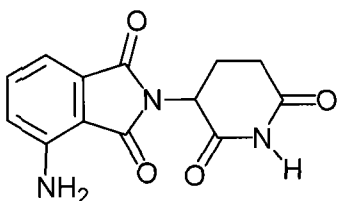
公开了治疗、预防和/或控制脊髓发育不良综合征的方法。具体方法包括，单独或与第二种活性成分，和/或血液或细胞的移植联合给予免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。特殊的第二种活性成分可影响血细胞生成。还公开了适用于本发明的方法中使用的药用组合物、单一单位剂型和药剂盒。

1. 具有如下结构的 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体在制备用于在有需要的患者中治疗脊髓发育不良综合征的药物或试剂盒中的用途。

2. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物是具有如下结构的自由碱形式的 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮化合物:



3. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物是所述结构的药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物是所述结构的药学上可接受的溶剂合物。

5. 如权利要求 4 所述的用途, 其中所述溶剂合物是水合物。

6. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物是所述结构的药学上可接受的立体异构体。

7. 如权利要求 6 所述的用途, 其中所述立体异构体是所述结构的对映体纯的 R 异构体。

8. 如权利要求 6 所述的用途, 其中所述立体异构体是所述结构的对映体纯的 S 异构体。

9. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述脊髓发育不良综合征是顽固性贫血、带环状铁粒幼红细胞的顽固性贫血、具有过量胚细胞的顽固性贫血、具有过量的转化中的胚细胞的顽固性贫血或慢性骨髓单核细胞白血病。

10. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述患者以前没有进行过脊髓发育不良综合征的治疗。

11. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述患者以前进行过脊髓发育不良综合征的治疗。

12. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物是口服形式。

13. 如权利要求 12 所述的用途, 其中所述化合物是胶囊或片剂形式。

14. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 0.1 至 25 mg。

15. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌

啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 0.1 至 10 mg。

16. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每隔一日 5 mg。

17. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 0.1 mg。

18. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 1 mg。

19. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 2 mg。

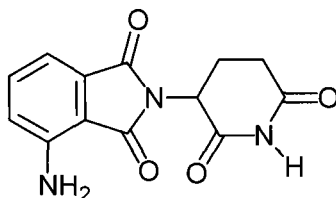
20. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 5 mg。

21. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 10 mg。

22. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 25 mg 的量。

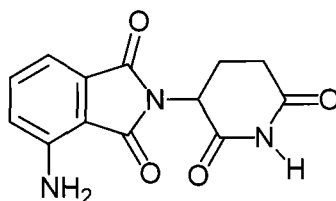
23. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 50 mg 的量。

24. 具有如下结构的 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮化合物:—



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体在制备用于在有需要的患者中治疗脊髓发育不良综合征的、适于与第二活性试剂共给药的药物中的用途。

25. 具有如下结构的 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮化合物:—



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体在制备用于在有需要的患者中治疗脊髓发育不良综合征的药物或试剂盒中的用途，其中所述药物或试剂盒还包括治疗有效量的第二活性试剂。

26. 如权利要求 24 或 25 所述的用途，其中所述 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮的剂量为每日 0.1 至 10 mg。

27. 如权利要求 24 或 25 所述的用途，其中所述第二活性试剂能改善血细胞生成。

28. 如权利要求 24 或 25 所述的用途, 其中所述第二活性试剂是细胞因子、造血生长因子、抗癌剂、抗生素、蛋白酶体抑制剂或免疫抑制剂。

29. 如权利要求 28 所述的用途, 其中所述第二活性试剂是依那西普、伊马替尼、抗-TNF- α 抗体、英夫利昔单抗、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、托泊替康、己酮可可碱、环丙沙星、伊立替康、长春碱、地塞米松、白细胞介素 2(IL2)、白细胞介素 8(IL8)、白细胞介素 18(IL18)、阿糖胞苷、长春瑞滨、异维 A 酸、13-顺式维生素 A 酸, 或三氧化砷。

30. 如权利要求 29 所述的用途, 其中所述第二活性试剂是地塞米松。

用于治疗和控制脊髓发育不良综合征的含免疫
调节化合物的组合物和使用方法

本申请是国家申请号为 03825567.7 的分案申请。

本申请要求 2002 年 10 月 15 日申请的美国临时专利申请 60/418,468 的优先权，上述申请被结合以作参考。

1. 发明领域

本发明涉及治疗、预防和/或控制脊髓发育不良和相关综合征的方法，它包括单独或与已知疗法联合给予免疫调节化合物。本发明还涉及药用组合物和给药方案。具体说来，本发明包括免疫调节化合物与脊髓发育不良综合征的移植治疗和/或其它常规治疗的联合用药。

2. 发明背景

2.1 MDS 的病理生物学

脊髓发育不良综合征(“MDS”)指各种造血干细胞疾病。MDS 的特征在于具有被损坏的形态学和成熟的骨髓细胞(dysmyelopoiesis)、外周血细胞减少和发展成急性白血病的不确定的风险，无效血细胞的生成导致的白血病。*The Merck Manual* 953 (第 17 版, 1999)和 List 等, 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424。

最初的造血干细胞损伤可起因于，但不限于，例如细胞毒素化疗、放射、病毒、化学暴露和遗传素质。克隆突变主导骨髓，抑制健康干细胞。在 MDS 的早期，血细胞减少的主要原因在于程序性细胞死亡(细胞凋亡)的增加。随着所述疾病发展和转化成白血病，基因突变很少发生，白血病细胞的增殖击溃所述健康骨髓。所述疾病的过程各不相同，有些情况下表现为缓慢发展的疾病，其它情况下表现为极短的临床过程的侵袭性而转化为

急性形式的白血病。

仍未知 MDS 在美国的实际发病率。1976 年 MDS 首次被认为是一种特殊疾病,估计每年发生 1500 个新病例。当时,只有低于 5% 髓细胞的患者才被认为患有此病。在西半球,1999 年的统计估计每年 13,000 个新病例,每年约 1000 个病例发生在儿童中,超过了最常见的白血病形式慢性淋巴细胞白血病。对正在增加的发病率的理解可归因于鉴别和诊断标准的改进。所述疾病发现于世界范围内。

血液学家的国际组织,法-美-英(FAB)合作组织将 MDS 从急性髓性白血病中分出五种亚型。*The Merck Manual* 954 (1999 年第 17 版); Bennett J. M. 等, *Ann. Intern. Med.* 1985 年 10 月, 103(4): 620-5; 和 Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 1992 年 5 月, 76(3): 599-617。在所有亚型中发现所述患者的骨髓细胞中基本的三个谱系的发育异常变化。

有顽固性贫血的两种亚型,其特征在于,在骨髓中只有 5% 或更少的成髓细胞: (1) 顽固性贫血(RA) 和; (2) 带环状铁粒幼红细胞的 RA (RARS), 形态学上定义为具有带异常的环状铁粒幼红细胞的 15% 红细胞,它反映线粒体中的铁积聚异常。二者都有延长的临床过程,向急性白血病的发展的可能性低。Besa E. C, *Med. Clin. North Am.* 1992 年 5 月, 76(3): 599-617。

存在具有多于 5% 成髓细胞的顽固性贫血的两种亚型: (1) 具有定义为 6-20% 成髓细胞的过量髓细胞的 RA(RAEB), 和 (2) 具有 21-30% 成髓细胞的转化中的 RAEB(RAEB-T)。成髓细胞的百分比越高,临床过程越短,所述疾病越接近于急性髓性白血病。患者从初期向更晚期阶段的转变表明,这些亚型只不过是疾病的阶段,而不是不同的本质。具有三谱系发育异常和多于 30% 成髓细胞的老年 MDS 患者(他们发展成急性白血病)通常被认为有差的预后,因为他们对化疗的应答速度低于新的急性髓性白血病患者。世界卫生组织(WHO)分类(1999)建议,在急性白血病分类方面,包括所有 RAEB-T 病例或具有多于 20% 成髓细胞的患者,因为这些患者有相似的预

后结果。然而他们对治疗的应答比新的或更典型的急性髓性白血病或急性非淋巴细胞白血病(ANLL)患者更差。出处同上。

最难分类的第五种类型的 MDS 被称着慢性骨髓单核细胞白血病 (CMML)。这种亚型可具有任何百分比的成髓细胞, 但出现 1000/dL 或更多的单核细胞增多。这可能与脾肿大有关。该亚型与脊髓发育不良病相重叠, 可以有中等的临床过程。它区别于特征在于阴性 Ph 染色体的典型的慢性粒细胞白血病(CML)。最新的 WHO 分类(1999)建议, 将少年和增殖性 CMML 单独从 FAB 中列入具有脾肿大和大于 13,000 总 WBC 的 MDS/脊髓发育不良病(MPD)。CMML 限于少于 13,000/mm³ 的总白细胞的单核细胞增多, 并要求三谱系发育异常。出处同上。Harris N. L.等, *J. Clin. Oncol.* 1999 Dec., 17(12): 3835-49。最后, 某些其它国际组织, 包括 WHO, 提出第六种 MDS 患者, 其特征存在于 del (5q)异常。

MDS 最初是一种中位数始于生命的第七个十年的老年人的疾病。这些患者的中位数年龄是 65 岁, 年龄分布在生命前期的第三个十年到老至 80 岁或更老龄之间。所述综合征可发生于任何年龄段, 包括小儿科群体。用烷基化剂, 伴有或没有化疗的恶性疾病治疗中幸存的患者有很大比例发展成 MDS 或继发性急性白血病。约 60-70%的患者无明显的 MDS 暴露或病因, 它们被分类为原发性 MDS 患者。

MDS 的最常见病例是原发性的或自发的。然而, 在疾病开始前的 10-15 年, 约 50%的患者可有暴露于无法确定的化学品或辐射的不明确的历史。发病机制的这种关系仍未证实。化合物例如, 但不限于, 苯、杀虫剂、除草剂和杀真菌剂是 MDS 的可能成因。Goldberg H.,等, *Cancer Res.* 1990 年 11 月 1 日; 50(21): 6876-81。继发性 MDS 描述了已知暴露于可造成骨髓损伤的化疗药物后的 MDS 或急性或急性白血病的发展。这些药物与暴露后和 MDS 或急性白血病诊断时的染色体异常的高发生率有关。

而且, MDS 与严重血细胞减少症有关的并发症相关。其它并发症是骨髓纤维化的发展, 它可加速减少血细胞计数, 增加输血需求。向急性白

血病的转化加速并发症例如贫血、出血和感染的发展。

最近，国际 MDS 风险分析(IMRA)专题讨论会提出国际预后评分系统 (IPSS)，以减少在预测 MDS 患者的幸存者和 AML 风险方面的不准确性。所述 IPSS 基于血细胞减少的数量、BM 胚细胞的百分比和细胞遗传异常的类型(表 1)。Greenberg 等, *Blood* 1997, 89:2079-88。后者分成良好(正常, -Y, del (5q), del (20 g)), 中等和差的亚型(复合体或染色体 7 异常)。

表 1.MDS 的国际预后评分系统					
	分值				
预后变量	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓胚细胞(%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
染色体组型*	良好	中等	差		
血细胞减少	0/1	2/3			
*良好, 正常, del (5q), del (20q), -Y; 差, 复合体(>3)或染色体 7 异常; 中间值, +8, 其它单或双异常。					

2.2 MDS 治疗

目前对 MDS 的治疗基于支配所述疾病过程的特殊时期的所述疾病的阶段和机理。骨髓移植已用于预后差或晚期 MDS 的患者。Epstein 和 Slease, 1985, *Surg. Ann.* 17:125。但是, 由于涉及侵入步骤, 这种类型的治疗令提供者和接受者都痛苦, 并它可令接受者产生严重甚至是致命的并发症, 尤其是伴有同种异基因的移植和相关的移植物抗宿主疾病(GVHD)的后果。因此, GVHD 的风险限制了骨髓移植对患有其它致命疾病的患者的使用。而且, 由于大部分患者是年长者, 只有少数年青的 MDS 患者会有匹配的提供者, 骨髓移植的使用受到限制。

治疗 MDS 的另一种方法是用造血生长因子或细胞因子刺激受体的血细胞成长。Dexter, 1987, *J. Cell Sci.* 88:1; Moore, 1991, *Annu. Rev. Immunol.* 9:159; 和 Besa E.C., *Med. Clin. North Am.* 1992 年 5 月, 76(3):

599-617。通过少量自更新干细胞产生谱系特殊的祖代细胞,接着它们经过增殖和分化生成成熟的循环血细胞,血细胞的形成过程已经表明被特定的激素至少部分调节。这些激素被统称为造血生长因子。Metcalf, 1985, *Science* 229:16; Dexter, 1987, *J. Cell Sci.* 88:1; Golde 和 Gasson, 1988, *Scientific American*, 7 月:62; Tabbara 和 Robinson, 1991, *Anti-Cancer Res.* 11:81; Ogawa, 1989, *Environ. Health Persp.* 80:199; 和 Dexter, 1989, *Br. Med. Bull.* 45:337。最有特征的生长因子包括红细胞生成素(EPO)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。除了诱发定向造血干细胞增殖和分化外,还表明这类细胞因子可激活成熟血细胞的多种功能,包括影响成熟造血细胞的迁移。Stanley 等, 1976, *J. Exp. Med.* 143:631; Schrader 等, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:323; Moore 等, 1980, *J. Immunol.* 125:1302; Kurland 等, 1979, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 76:2326; Handman 和 Burgess, 1979, *J. Immunol.* 122:1134; Vadas 等, 1983, *Blood* 61:1232; Vadas 等, 1983, *J. Immunol.* 130:795; 和 Weibart 等, 1986, *J. Immunol.* 137:3584。

不幸地,在许多临床环境下造血生长因子的作用未经证实。用重组人 GM-CSF 和 G-CSF 治疗 MDS 患者的临床试验已经表明,虽然这些细胞因子可恢复所治疗的患者的粒细胞生成,但它们的功效受到粒细胞或单核细胞系的限制,在血红蛋白或血小板数量方面没有多少或完全没有改善。Schuster 等, 1990, *Blood* 76 (Suppl.1):318a。当用重组人 EPO 治疗这类患者时,只有不超过 25% 的患者的血红蛋白得到持续的改善或减少对输血的需求。Besa 等, 1990, 76 (Suppl.1):133a; Hellstrom 等, 1990, 76 (Suppl.1):279a; Bowen 等, 1991, *Br. J. Haematol.* 77:419。因此,仍需要安全和有效的治疗和控制 MDS 的方法。

2.3 用于治疗所述疾病的沙利度胺和其它化合物

沙利度胺是以商品名 Thalomid® 出售的外消旋化合物,其化学名称为

α -(N-苯二酰亚氨基)戊二酰亚胺或 2-(2,6-二氧化-3-嘧啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮。20 世纪 50 年代最初开发沙利度胺以治疗早孕反应,但由于它的致畸形作用而不再使用。美国已批准沙利度胺用于麻风的麻风性结节性红斑的皮肤表现的急性治疗。Physicians' Desk Reference, 1154-1158 (2002 年第 56 版)。由于它给予孕妇会引起出生缺陷,所以严格控制沙利度胺的销售。出处同前。据报道,沙利度胺已被研究用来治疗其它疾病,例如慢性移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、结节病、严重炎性皮肤病和炎性肠病。通常参见 Koch, H.P., Prog. Med. Chem. 22:165-242 (1985)。也可参见, Moller, D. R.等, J. Immunol. 159:5157-5161 (1997); Vasiliauskas, E. A.等, Gastroenterology 117:1278-1287 (1999); Ehrenpreis, E. D.等, Gastroenterology 117:1271-1277 (1999)。还声称沙利度胺可与其它药物联合以治疗与冠状动脉和大脑闭塞有关的局部缺血/消肿。参见美国专利号 5,643,915, 通过引用结合到本文中。

最近,在多种疾病状态、AIDS 的恶病质和 AIDS 的机会性感染中,发现沙利度胺起到免疫调节和抗炎作用。在确定沙利度胺的生理学目标的研究中,发现所述药物除了它的镇静作用外,还有大量的生理活性,包括神经毒性、致畸性、通过单核细胞/巨噬细胞抑制 TNF- α 生成、伴有与高水平 TNF- α 有关的炎性毒性和抑制血管生成和新血管形成。

此外,在大量皮肤病、溃疡性结肠炎、Crohn's 病、贝赫切特氏综合征、系统性红斑狼疮、口腔溃疡和狼疮中,已观察到有益的效果。已报道沙利度胺在体内模型中的抗血管源性。D'Amato 等, *Thalidomide Is An Inhibitor Of Angiogenesis*, 1994, PNAS, USA 91: 4082-4085。

沙利度胺的最有治疗意义的潜在用途之一是治疗癌症。已研究所述化合物治疗各种癌症,例如顽固性多发性骨髓瘤、脑癌、乳房癌、结肠癌、前列腺癌、黑素瘤、间皮瘤和肾细胞癌。参见例如, Singhal, S.等, *New England J. Med.* 341(21):1565-1571 (1999); 和 Marx, G. M.等, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncology* 18:454a (1999)。据报道,沙利度胺也可用于预防由多柔比

星引起的大鼠的慢性心肌病的发展。Costa, P. T, 等, *Blood* 92(10:suppl.1):235b (1998)。其它报道涉及用沙利度胺治疗特殊的癌症, 包括它与卡铂联合治疗多形性成胶质细胞瘤。McCann, J., *Drug Topics* 41-42 (1999 年 6 月 21 日)。据报道, 使用沙利度胺与地塞米松联合用药能有效治疗多发性骨髓瘤患者, 作为支持性治疗, 所述患者还接受人粒细胞集落刺激因子(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, *Blood* 94(10 part 1):578a (1999)。包括沙利度胺的其它联合化疗公开于 R. Govindarjan 和 A. Zeitlan 的国际申请号 PCT/US01/15326 和 J. B. Zeldis 等的国际申请号 PCT/US01/15327 中。

为努力提供比沙利度胺有更大治疗安全性和效果的化合物, 研究者们已经研究了大量的其它化合物, 其中一些是沙利度胺的衍生物。参见例如, Marriott, J. B.等, *Expert Opin. Biol. Ther.* 1(4):1-8 (2001); G. W. Muller 等, *Journal of Medicinal Chemistry* 39(17): 3238-3240 (1996); 和 G. W. Muller 等, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8: 2669-2674 (1998)。实例包括, 但不限于, 描述于 G. W. Muller 等的两件美国专利 6,281,230 和 6,316,471 号的取代的 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)苯邻二甲酰亚胺和取代的 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚。

已经研究根据它们的经 LPS 刺激的 PBMC 而有效地抑制 TNF- α 生成的能力选出的一组化合物。L. G. Corral,等, *Ann. Rheum. Dis.* 58: (Suppl I) 1107-1113 (1999)。称为 IMiDs™或免疫调节药物的这些化合物显示不仅有效地抑制 TNF- α , 而且还显著抑制 LPS 诱发的单核细胞 IL1 β 和 IL12 生成。IMiDs™也抑制(即使是部分地抑制)LPS 诱导的 IL6。这些化合物是 LPS 诱发的 IL10 的有效刺激剂, 可提高 IL10 水平 200-300%。出处同前。

尽管许多这类化合物已经表现出作为治疗药物的前景, 但它们的作用机理和效果仍在研究中。此外, 仍需要治疗 MDS 及其相关疾病的治疗药物。

3. 发明概述

本发明包括治疗或预防脊髓发育不良综合征(“MDS”)的方法,它包括给予有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上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。本发明还包括控制 MDS(例如,延长缓解时间)的方法,它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上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

本发明的一个实施方案包括一种或多种免疫调节化合物与目前所用的常规疗法例如造血生长因子、细胞因子、癌症的化疗、干细胞移植和其它移植联合使用,以治疗、预防或控制 MDS。

本发明还包括适用于治疗、预防和/或控制 MDS 的药用组合物、单一单位剂型和药剂盒,其包含本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、包合物或前药。

4. 发明详述

本发明的第一个实施方案包括治疗或预防 MDS 的方法,它包括向需要这种治疗或预防的患者提供治疗或预防有效量的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。所述实施方案包括治疗、预防或控制特殊亚型的 MDS,例如顽固性贫血、带环状铁粒幼红细胞的顽固性贫血、带过量胚细胞的顽固性贫血、带过量转化中的胚细胞的顽固性贫血和慢性骨髓单核细胞白血病。

本文所用的术语“脊髓发育不良综合征”或“MDS”指造血干细胞疾病,它有下列一个或多个特征:无效血细胞生成、进行性血细胞减少症、向急性白血病发展的风险或带损坏形态的和成熟(dysmyelopoiesis)的骨髓细胞。除非另有说明,术语“脊髓发育不良综合征”或“MDS”包括:顽固性贫血、带环状铁粒幼红细胞的顽固性贫血、带过量胚细胞的顽固性贫

血、带过量转化中的胚细胞的顽固性贫血和慢性骨髓单核细胞白血病。

本发明的另一实施方案包括控制 MDS 的方法，它包括给予需要此种控制的患者预防有效量的免疫化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

本发明的另一实施方案包括药用组合物，它包含免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

本发明还包括单一单位剂型，它包含免疫调节化合物其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

本发明的另一实施方案包括药剂盒，它包括：含有免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药的药用组合物和第二种活性药物或地塞米松或使用说明。本发明还包括包含单一单位剂型的药剂盒。

本发明的一个实施方案包括治疗、预防和/或控制 MDS 的方法，它包括给予需要此种治疗、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，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药，和治疗或预防有效量的第二种活性药物。

第二种活性药物优选造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、抗真菌剂、抗炎剂、免疫抑制剂例如环孢素、MDS 的常用药物或例如 Physician's Desk Reference 2002 中发现的其它化疗药物。优选的抗癌或癌化疗剂为细胞凋亡诱引剂、拓扑异构酶抑制剂、抗血管生成化合物、微管稳定剂、烷基化剂和其它已知常用的癌症化疗药物。最优选的第二种活性药物是能影响或改善血生成的那些药物。第二种活性药物可为大分子(例如蛋白)或小分子(例如合成无机分子、有机金属分子或有机分子)。第二种活性药物的具体实例包括，但不限于，依那西普(Enbrel®)、伊马替尼(Glivec®)、抗 TNF- α 抗体、英夫利昔单抗(Remicade®)、G-CSF、GM-CSF、EPO、托泊替康、伊立替康、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、IL2、IL8、IL18、阿糖胞苷、长春碱、长春瑞滨、异维 A 酸和 13-顺式维

生素 A 酸。本发明还包括使用天然的、天然存在的和重组的蛋白。本发明还包括天然存在的蛋白的突变体和衍生物(例如经修饰的形式), 它们在体内表现出它们所基于的蛋白的至少某些药理学活性。突变体的实例包括, 但不限于, 有不同于蛋白的天然存在的形式中相应残基的一个或多个氨基酸残基的蛋白。术语“突变体”还包括无通常出现于它们的天然存在形式中的糖类部分的蛋白(例如非糖基化形式)。衍生物的实例包括, 但不限于, 聚乙二醇化的衍生物和融合蛋白, 例如将 IgG1 或 IgG3 融合到所述蛋白或所述蛋白的活性部分形成的蛋白。参见, 例如, Penichet, M. L. 和 Morrison, S. L., *J. Immunol. Methods* 248: 91-101 (2001)。引起本文所公开的蛋白的分泌的菌苗及其药理学活性的突变体、衍生物和它们的融合也包括在本发明中。

不囿于理论, 认为某些免疫调节化合物和蛋白可以互补或协同的方式在治疗或控制 MDS 中起作用。还认为某些蛋白可减少或消除与某些免疫调节化合物有关的特殊副作用, 从而允许给予患者更大量的免疫调节化合物和/或增加患者的依从性。又认为某些免疫调节化合物可降低或消除与某些基于蛋白的 MDS 疗法有关的特殊副作用, 从而允许给予患者更大量的蛋白和/或增加患者的依从性。

本发明的另一实施方案包括逆转、减少或避免与用于治疗癌症或患有 MDS 的患者的 MDS 的化疗药物或治疗剂的给药有关的副作用的方法, 它包括给予有需要的患者治疗或预防有效量的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

由于 MDS 的某些阶段中不可避免的白血病的转化发展, 外周血干细胞、造血干细胞制剂或骨髓移植也许是必要的。认为免疫调节化合物和干细胞转殖的联合使用于患有 MDS 的患者引起异常和未预料到的协同作用。具体说来, 不囿于理论, 相信免疫化合物表现出免疫调节活性, 当同时进行移植治疗时, 它会引起叠加的或协同的作用。免疫调节化合物可与移植治疗联合起作用, 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)的风险。因此,本发明包括治疗、预防和/或控制MDS的方法,它包括在移植治疗前、期间或之后,给予患者(例如人)免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。

本发明还包括药用组合物、单一单位剂型和药剂盒,它们包含一种或多种免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药,第二种活性成分,和/或移植治疗的血液或细胞。例如,所述药剂盒包含一种或多种本发明化合物、移植的干细胞和免疫抑制剂、抗生素或其它药物,它们各用于治疗MDS患者。

4.1 免疫调节化合物

用于本发明的化合物包括免疫调节化合物,它们是外消旋、立体异构富集或立体异构纯的和其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。用于本发明的优选化合物是分子量低于约1000 g/mol的小有机分子,且不是蛋白、肽、低聚核苷酸、寡糖或其它大分子。

除非另有说明,用于本文的术语“立体异构纯”指含化合物的一种立体异构体且基本不含该化合物的其它立体异构体的组合物。例如,有一个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物基本不含该化合物的相反对映体。有两个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物基本不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构体纯化合物含有大于约80%重量的所述化合物的一种立体异构体和小于约20%重量的该化合物的其它立体异构体,更优选大于约90%重量的所述化合物的一种立体异构体和小于约10%重量的该化合物的其它立体异构体,甚至更优选大于约95%重量的所述化合物的一种立体异构体和小于约5%重量的该化合物的其它立体异构体,最优选大于约97%重量的所述化合物的一种立体异构体和小于约3%重量的该化合物的其它立体异构体。除非另有说明,用于本文的术语“立体异

构体富集”指含有大于约 60%重量的化合物的一种立体异构体，优选大于约 70%重量，更优选大于 80%重量的化合物的一种立体异构体。除非另有说明，用于本文的术语“对映体纯”指有一个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物。同样地，术语“立体异构体富集”指有一个手性中心的化合物的立体异构体富集的组合物。

除非另有说明，用于本文的术语“免疫调节化合物”或用于本文的“IMiDs™”(Celgene 公司)含有小有机分子，它显著地抑制 TNF- α 、LPS 诱发的单核细胞 IL1 β 和 IL12，并部分抑制 IL6 生成。本发明的具体免疫调节化合物下面讨论。

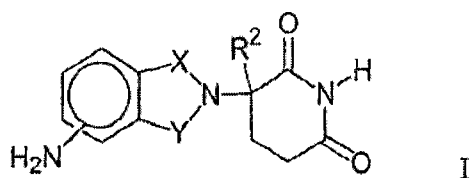
TNF- α 是急性炎症期间由巨噬细胞和单核细胞产生的炎性细胞因子。TNF- α 引起细胞内的不同的范围的信号活动。TNF- α 可在癌症中起病理作用。不囿于特殊理论，本发明的免疫调节化合物所发挥的生物学作用之一是减少 TNF- α 的合成。本发明的免疫调节化合物加强了 TNF- α mRNA 的降解。

而且，不囿于特殊理论，本发明所用的免疫调节化合物也是 T-细胞的有效共同刺激剂，并以剂量依赖的方式显著地增加细胞增殖。本发明的免疫调节化合物也对 CD8+ T 细胞亚群比对 CD4+T 细胞亚群有更大的共同刺激剂作用。而且，所述化合物优选有抗炎性质，并有效地共同刺激 T 细胞。

本发明的免疫调节化合物的具体实例包括，但不限于，取代苯乙烯的氰基和羧基衍生物，例如公开于美国专利号 5,929,117 的那些化合物；1-氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟代哌啶-3-基)异吡啶啉和 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代-3-氟代哌啶-3-基)异吡啶啉，例如描述于美国专利号 5,874,448 中的那些化合物；描述于美国专利号 5,798,368 的四取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉；1-氧代和 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉(例如，沙利度胺的 4-甲基衍生物和 EM-12)，包括但不限于，公开于美国专利号 5,635,517 的那些化合物；和公开于美国专利号 5,698,579 和 5,877,200

的非多肽环酰胺；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 D'Amato 的美国专利号 5,593,990、5,629,327 和 6,071,948 中所述的那些化合物；氨基沙利度胺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)苯邻二甲酰亚胺和取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚，例如美国专利号 6,281,230 和 6,316,471 中所述的那些化合物；异吲哚-酰亚胺化合物，例如于 2001 年 10 月 5 日提交的美国专利申请号 09/972,487、于 2001 年 12 月 21 日提交的美国专利申请号 10/032,286 和国际申请号 PCT/US01/ 50401(国际公布号 WO 02/059106)中所述的那些化合物。通过引用将本文所述的各项专利的全文结合到本文中。本发明的免疫调节化合物不包括沙利度胺。

本发明的其它具体免疫调节化合物包括但不限于，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)异吲哚啉，它描述于结合到本文中的美国专利号 5,635,517 中。这些化合物有结构式 I：



其中 X 和 Y 之一是 C=O，X 和 Y 中的另一个是 C=O 或 CH₂，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，但不限于：

1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉；

1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氨基异吲哚啉；

1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氨基异吲哚啉；

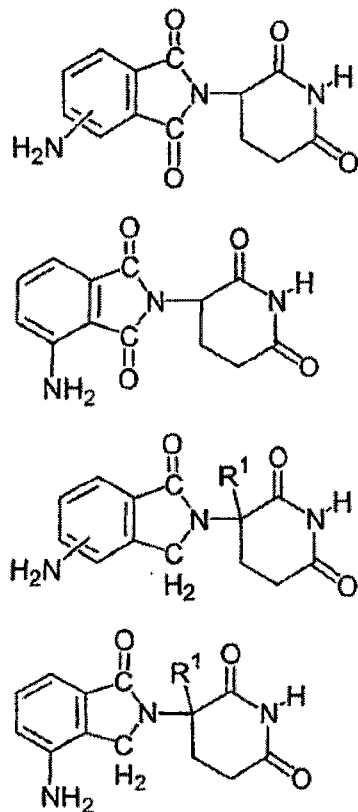
1-氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氨基异吲哚啉；

1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氨基异吲哚啉；

和 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氨基异吲哚啉。

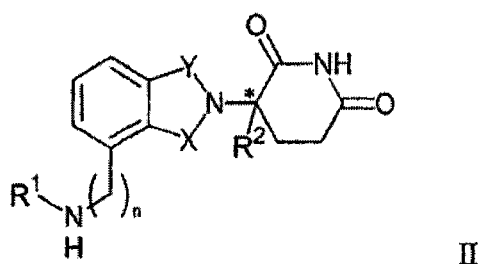
本发明的其它具体免疫调节化合物属于一类取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯邻二甲酰亚胺和取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚，

例如分别被结合到本文中的美国专利号 6,281,230、6,316,471、6,335,349、6,476,052 和国际专利申请号 PCT/US97/13375(国际公布号 WO 98/03502)所述的那些化合物。这类化合物的代表性化合物具有下式:



其中 R^1 是氢或甲基。在各实施方案中, 本发明包括这些化合物的对映体纯形式(例如光学纯(R)或(S)对映体)的使用。

本发明的其它具体免疫调节化合物属于一类异吲哚-酰亚胺, 它们公开于通过引用分别结合到本文中的美国专利申请号 10/032,286、09/972,487 和国际申请号 PCT/US01/50401(国际公布号 WO 02/059106)。代表性的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、包合物、对映异构体、非对映异构体、外消旋体和立体异构体的混合物具有式 II:



II

其中：

X 和 Y 之一是 C=O，而另一个是 CH₂ 或 C=O；

R¹ 是 H、(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、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)NHR⁵、C(S)NHR³、C(O)NR³R^{3'}、C(S)NR³R^{3'}或(C₁-C₈)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'} 独立为(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；

R⁶ 在每次出现时独立为 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 R⁶ 基团可结合形成杂环烷基；

n 是 0 或 1；和

*表示手性碳中心。

在式 II 的具体化合物中，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；

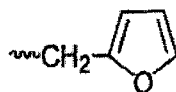
R² 是 H 或(C₁-C₈)烷基；和

R^3 是 (C_1-C_8) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_2-C_8) 链烯基、 (C_2-C_8) 炔基、苄基、芳基、 (C_0-C_4) 烷基- (C_1-C_6) 杂环烷基、 (C_0-C_4) 烷基- (C_2-C_5) 杂芳基、 (C_5-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_0-C_8) 烷基- $NH-C(O)O-R^5$ 、 (C_1-C_8) 烷基- OR^5 、 (C_1-C_8) 烷基- $C(O)OR^5$ 、 (C_1-C_8) 烷基- $O(CO)R^5$ 或 $C(O)OR^5$ ；其它变量有相同的定义。

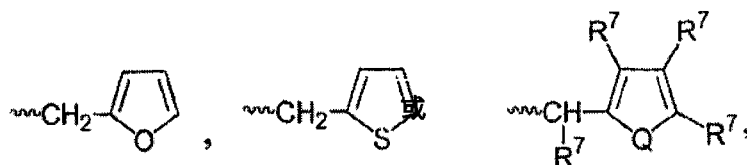
在其它具体式 II 化合物中， R^2 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基。

在其它具体式 II 化合物中， R^1 是 (C_1-C_8) 烷基或苄基。

在其它具体式 II 化合物中， R^1 是 H、 (C_1-C_8) 烷基、苄基、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ ，或



在式 II 化合物的另一个实施方案中， R^1 是



其中 Q 是 O 或 S， R^7 在每次出现时独立为 H、 (C_1-C_8) 烷基、苄基、 CH_2OCH_3 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

在其它具体式 II 化合物中， R^1 是 $C(O)R^3$ 。

在其它具体式 II 化合物中， R^3 是 (C_0-C_4) 烷基- (C_2-C_5) 杂芳基、 (C_1-C_8) 烷基、芳基或 (C_0-C_4) 烷基- OR^5 。

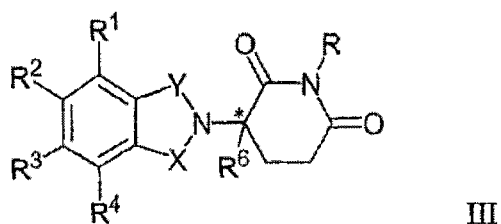
在其它具体式 II 化合物中，杂芳基是吡啶基、呋喃基或噻吩基。

在其它具体式 II 化合物中， R^1 是 $C(O)OR^4$ 。

在其它具体式 II 化合物中， $C(O)NHC(O)$ 的 H 可被 (C_1-C_4) 烷基、芳基或苄基代替。

本发明的其它具体免疫调节化合物属于通过引用分别结合到本文中的美国专利申请号 09/781,179、国际公布号 WO 98/54170 和美国专利号 6,395,754 所公开的一类异吲哚-酰亚胺。代表性的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、包合物、对映体、非对映异构体、外消旋体

和立体异构体的混合物具有式 III:



其中:

X 和 Y 之一是 C=O, 另一个是 CH₂ 或 C=O;

R 是 H 或 CH₂OCOR';

(i) R¹、R²、R³ 或 R⁴ 相互独立, 各自是卤代基、1-4 个碳原子的烷基或 1-4 个碳原子的烷氧基, 或(ii) R¹、R²、R³ 或 R⁴ 之一是硝基或-NHR⁵, 而余下的 R¹、R²、R³ 或 R⁴ 是氢;

R⁵ 是氢或 1-8 个碳原子的烷基

R⁶ 是氢、1-8 个碳原子的烷基、苯并基(benzo)、氯代基或氟代基;

R' 是 R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹);

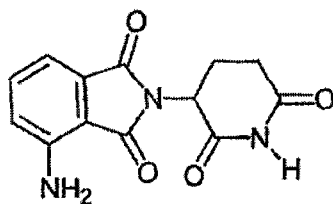
R⁷ 是间亚苯基或对亚苯基或-(C_nH_{2n})-, 其中 n 的值为 0-4;

R⁸ 和 R⁹ 相互独立, 各为氢或 1-8 个碳原子的烷基, 或 R⁸ 和 R⁹ 接合在一起为四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基或-CH₂CH₂[X]X₁CH₂CH₂-, 其中 [X]X₁-O-、-S-或-NH-;

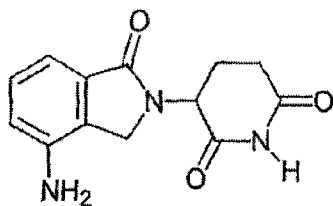
R¹⁰ 是氢、1-8 个碳原子的烷基或苯基; 和

*表示手性碳中心。

本发明最优选的免疫调节化合物是 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮和 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。通过常规的合成方法可得到所述化合物(参见, 例如通过引用结合到本文的美国专利号 5,635,517)。所述化合物可从 Celgene Corporation、Warren、NJ 购得。4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮 (ACTIMID™) 有下列化学结构:



3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮(REVIMID™)有下列化学结构:



本发明的化合物可市售获得或根据本专利或公开于本文的专利出版物中所述的方法制备。而且,用已知的拆分试剂或手性柱和其它常规合成有机化学技术,可不对称合成或拆分光学纯化合物。

除非另有说明,用于本文的术语“药学上可接受的盐”包含所述术语所涉及化合物的无毒的酸和碱的加成盐。可接受的无毒酸加成盐包括衍生自本领域已知的那些有机和无机酸或碱的加成盐,它们包括,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、苯二甲酸、恩贝酸(embolic acid)、庚酸等。

实际上酸性化合物可与各种药学上可接受的碱形成盐。可用于制备这类酸性化合物的药学上可接受的碱加成盐的碱是形成无毒碱加成盐的那些碱,即含有药理学上可接受的阳离子的盐,例如,但不限于,碱金属或碱土金属盐,尤其是钙盐、镁盐、钠盐或钾盐。适用的有机碱包括,但不限于,N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡胺)、赖氨酸和普鲁卡因。

除非另有说明,用于本文的术语“前药”指可水解、氧化或在生物条件下(体外或体内)反应生成所述化合物的化合物的衍生物。前药的实例包括,但不限于,本发明的免疫调节化合物的衍生物,它包括可生物水解的

部分,例如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物。前药的其它实例包括本发明的免疫调节化合物的衍生物,它含有-NO、-NO₂、-ONO 或-ONO₂基团。一般用 1 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 编辑, 1995 年第五版), 和 *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard 编辑, Elsevier, New York 1985) 所述的那些熟知的方法可制备前药。

除非另有说明,用于本文的术语“可生物水解的酰胺”、“可生物水解的酯”、“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、

“可生物水解的酰脲”、“可生物水解的磷酸酯”各指化合物的酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、磷酸酯,它或者: 1)不干扰所述化合物的生物学活性,却能体内给予该化合物有益特性,例如,摄取、持续作用或起效作用;或者 2)是无生物学活性的,却在体内转化为生物活性化合物。可生物水解的酯的实例包括,但不限于,低级烷基酯、低级酰氧基烷基酯(例如乙酰氧基甲基酯、乙酰氧基乙基酯、氨基羰基氧基甲基酯、新戊酰氧基甲基酯和新戊酰氧基乙基酯)、内酯(例如 2-苯并[c]呋喃酮基酯和硫代 2-苯并[c]呋喃酮基酯)、低级烷氧基乙酰氧基烷基酯(例如甲氧基羰基氧基甲基酯、乙氧基羰基氧基乙基酯和异丙氧基羰基氧基乙基酯)、烷氧基烷基酯、胆碱酯和酰氨基烷基酯(例如乙酰氨基甲基酯)。可生物水解的酰胺的实例包括,但不限于,低级烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括,但不限于,低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羧基烷基胺、杂环基和杂芳基胺和聚醚胺。

应注意到,如果在所述结构和对该结构给定的名称之间有矛盾时,那么所述结构更为重要。另外,如果结构或部分结构的立体化学没有用例如粗线或虚线标出,则结构或部分结构应被解释为包括它的所有结构。

4.2 第二种活性药物

一种或多种第二种活性成分可与本发明的免疫调节化合物一起用于本发明的方法和组合物中。在优选实施方案中，第二种活性药物能够影响或改善血细胞生成的过程。特定的第二种活性药物也在体外或体内刺激细胞中涉及到红细胞系祖代的分裂和分化。

第二种活性药物可为大分子(例如，蛋白)或小分子(例如，合成无机物分子、有机金属分子或有机分子)。第二种活性药物包括，但不限于，造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂和本文所讨论的其它治疗剂。具体药物包括，但不限于，G-CSF、GM-CSF、EPO、地塞米松、托泊替康、己酮可可碱、伊立替康、环丙沙星、长春碱、IL2、IL8、IL18、阿糖胞苷、异维A酸(isotretinoin)和13-顺式维生素A酸、12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)、5-AZA2'-脱氧胞苷、9-硝基喜树碱、反式视黄酸、氨磷汀、两性霉素B和脂质体两性霉素B、抗-CD-20单克隆抗体、抗即复宁(ATG)、三氧化二砷、氮杂胞苷、贝伐单抗、铋单克隆抗体、苔藓抑素、白消安、醋酸卡泊芬净、celecoxib、克拉屈滨、环磷酰胺、环孢素、阿糖胞苷、胞嘧啶、柔红霉素、缩肽、依托泊苷、farresy、转移酶抑制剂、flavopiridol、Flt3配体、氟达拉滨、gentuzumab、奥佐米星(mylotarg)、依那西普(Enbrel®)、伊马替尼(Glivec®)、抗-TNF- α 抗体、英夫利昔单抗(Remicade®)、人源化单克隆抗-VEGF抗体、伊达比星、亚叶酸、美法仑、米托蒽醌、单克隆抗体ABX-CBL、单克隆抗体CD52、麦考酚酸吗乙酯、oblimersen、 Ω -3脂肪酸、喷司他丁、丁酸苯酯、PR1白血病肽疫苗、montanide、蛋白酶体抑制剂、苯基丁酸钠、水杨酸钠、替莫唑胺、即复宁、troxatyl、肿瘤坏死因子受体IgG嵌合体、钇Y90人源化单克隆抗体M195。在本发明的具体实施方案中，本发明的免疫调节化合物与己酮可可碱、环丙沙星和/或地塞米松联合使用。

本发明还包括天然的、自然存在的和重组蛋白的用途。本发明也包括在体内表现出它们所基于的蛋白的至少部分药理学活性的天然存在的蛋白

的突变体和衍生物(例如经修饰的形态)。突变体的实例包括,但不限于,有一种或多种区别于天然存在的蛋白形式的相应残基的氨基酸残基的蛋白。术语“突变体”还包括一般不存在于其天然存在形式中的糖类部分的蛋白(例如,非糖基形式)。衍生物的实例包括,但不限于,聚乙二醇化的衍生物和融合蛋白,例如将 IgG1 或 IgG3 融合到所述蛋白或所述蛋白的活性部分所形成的蛋白。参见,例如, Penichet, M. L. 和 Morrison, S. L., *J. Immunol. Methods* 248: 91-101 (2001)。

可根据通过引用全部结合到本文中的美国专利号 4,810,643、4,999,291、5,528,823 和 5,580,755 所述的方法,制备 G-CSF 的重组和突变形式。可根据通过引用全部结合到本文中的美国专利号 5,391,485、5,393,870 和 5,229,496 所述的方法,制备 GM-CSF 的重组和突变形式。事实上,目前在美国出售 G-CSF 和 GM-CSF 重组形式以治疗与特定的化疗有关的症状。在美国称作非格司亭的 G-CSF 的重组形式以商品名 Neupogen® 出售。已知 Neupogen® 与 EPO 联合刺激 MDS 患者的粒细胞(主要是中性粒细胞)的分裂和成熟,增强红细胞系的应答。*Physicians' Desk Reference*, 587-592 (2002 年第 56 版)。在美国还以商品名 Leukine® 出售称为沙格司亭的 GM-CSF 的重组形式。已知 Leukine® 刺激早期的骨髓和巨噬细胞母体细胞的分裂和成熟,并据称增加粒细胞。*Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (2002 年第 56 版)。在美国称为阿法依泊汀的 EPO 的重组形式以商品名 Epogen® 出售。Epogen® 用于通过刺激所涉及的红细胞母体细胞的分裂和成熟,刺激红细胞生成。据称 Epogen® 可自身原样给药,对 20-26% 的 MDS 患者有效,当与 G-CSF 或 GM-CSF 联合给予,对多达 48% 的患者有效。*Physicians' Desk Reference*, 582-587 (2002 年第 56 版)。

生长因子或细胞因子例如 G-CSF、GM-CSF 和 EPO 也可以疫苗的形式给药。例如,分泌细胞因子例如 G-CSF 和 GM-CSF 或产生其分泌物的疫苗可用于本发明的方法、药用组合物和药剂盒中。参见,例如 Emens,

L.A.等, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1): 77-84 (2001)。

可给予的或与本发明免疫调节化合物联合使用的其它化合物包括于2002年5月17日提交的美国临时专利申请号60/380,842、于2002年5月17日提交的美国临时专利申请号60/380,843中所公开的那些化合物,通过引用将二者结合到本文中。

4.3 治疗和控制方法

本发明的方法包括预防、治疗和/或控制各种类型的MDS的方法。除非另有说明,用于本文的术语“预防”包括,但不限于,抑制或防止与MDS有关的症状。与MDS有关的症状包括,但不限于,贫血、血小板减少、中性白细胞减少、血细胞减少、双血细胞减少(两种有缺陷的细胞系)和各类血细胞减少(三种有缺陷的细胞系)。除非另有说明,用于本文的术语“治疗”指MDS症状出现后组合物的给药,而“预防”指尤其对有MDS风险的患者而言,在症状出现前的给药。除非另有说明,用于本文的术语“控制”包括防止已患过MDS的患者的MDS复发,延长患过MDS的患者保持缓解的时间和/或预防有患上MDS风险的患者MDS的发生。

本发明包括患有原发性和继发性MDS的患者的治疗或预防方法。它还包括曾经治疗过MDS的患者和此前从未治疗过MDS的患者的治疗方法。因为MDS患者有各种不同的临床表现和不同的临床结果,所以根据严重性和阶段显然有必要按照他们的预后和采用的治疗对所述患者分阶段。实际上,本发明的方法和组合物可用于患有一种或多种类型的MDS的患者各个阶段的治疗,包括但不限于,顽固性贫血(RA)、带环状铁粒幼红细胞的RA(RARS)、带过量胚细胞的RA(RAEB)、转化中的RAEB(RAEB-T)和慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)。本发明也打算治疗用IPSS诊断出上述MDS的患者。Greenberg等, *Blood* 1997 (89): 2079-88。

本发明所包括的方法包括向患有或可能患有MDS的患者(例如,人)

提供本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。具体的患者群包括年长者，即 60 岁或以上的及超过 35 岁的那些患者。有 MDS 或白血病家族史的患者也是预防计划的优选人选。

本发明的一个实施方案中，本发明的免疫调节化合物以约 0.10-约 150 mg/日的量单一或细分的日剂量口服给药。在具体实施方案中，4-(氨基)-2-(2,6-二氧化(3-哌啶基)-异吲哚啉-1,3-二酮(Actimid™)以每日约 0.1-约 1 mg，或每隔一日约 5 mg 的量给药。可优选以每日约 5-25 mg，或每隔一日约 25-50 mg 的量给予 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮(Revimid™)。

4.3.1 与第二种活性药物的联合

本发明的具体方法包括给予 1)本发明免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药，和 2)第二种活性药物或活性成分。本发明的免疫调节化合物的实例公开于本文(参见例如，第 4.1 节)；所述第二种活性药物的实例公开于本文(见，例如第 4.2 节)中。

可同时或相继，经相同或不同的给药途径，向患者给予所述的免疫调节化合物和第二种活性药物。具体活性药物所用的具体给药途径的适用性取决于所述活性药物本身(例如，它是否能口服给药而不会在进入血液前分解)和要治疗的疾病。免疫调节化合物的优选给药途径是口服。本发明的第二种活性药物或成分的优选给药途径是本领域一般技术人员已知的那些途径。参见，例如，*Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (2002 年第 56 版)。

在一个实施方案中，所述第二种活性药物经静脉或皮下，以约 1-约 1000 mg、约 5-约 500 mg、约 10-约 350 mg 或约 50-约 200 mg 的量，每天一次或两次给药。第二种活性药物的特定量应取决于所用的具体药物、

要治疗式控制的 MDS 的类型、MDS 的严重性和阶段和同时给予患者的本发明的免疫调节化合物和任何任选的其它活性药物的量。在具体实施方案中，所述的第二种活性药物是 GM-CSF、G-CSF、EPO、反式视黄酸、地塞米松、托泊替康、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、IL2、IL8、IL18、阿糖胞苷、长春瑞滨或它们的组合。GM-CSF 以约 60-约 500 mcg/m² 的量用 2 小时经静脉或以约 5-约 12mcg/m²/日的量经皮下给药。G-CSF 最初以约 1 mcg/kg/日的量皮下给药，再根据总粒细胞计数的升高作调整。皮下用药的维持剂量是 300(对较小的患者)或 480 mcg。EPO 以每周三次，每次 10,000 单位的量皮下给药。

4.3.2 与移植疗法的联合使用

在另一个实施方案中，本发明包括治疗、预防和/或控制 MDS 的方法，它包括，和移植疗法一起，联合给予本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。在本文其它地方讨论过，MDS 的治疗是基于所述疾病所处的阶段和机理。由于某些阶段的 MDS 不可避免的白血病的转化发展，外周血干细胞、造血干细胞制剂或骨髓移植可以是必须的。本发明的免疫调节化合物和移植疗法的联合使用提供了独特的和未料到的协同作用。尤其是当同时对 MDS 患者进行移植疗法时，本发明的免疫调节化合物表现出可提供附加的或协同作用的免疫调节活性。本发明的免疫调节化合物可与移植疗法联合起作用，以减少与移植疗法的侵入过程有关的并发症和相关的移植物抗宿主疾病(GVHD)的风险。本发明包括治疗、预防和/或控制 MDS 的方法，该方法包括在脐带血液、胎盘血液、外周血干细胞、造血干细胞制剂或骨髓移植之前、期间或之后，向患者(例如，人)提供本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。适合用于本发明方法的干细胞实例公开于 R. Hariri 等于 2002 年 4 月 12 日提交的美国临时专利申请号 60/372,238 中，其通过引用全文结合到本文

中。

4.3.3 周期治疗

在某一实施方案中，向患者周期给予本发明的预防药物或治疗药物。周期治疗涉及第一种药物给药一段时间，接着该药物/或第二种药物给药一段时间，再重复该顺序给药。周期治疗可减少对一种或多种所述疗法的抗药性的发展，避免或减少所述疗法之一的副作用和/或改善所述治疗的效果。

在具体实施方案中，在约16周的周期中，每天约一次或两次给予预防药物或治疗剂。一个周期可包括治疗剂或预防药物的给药，和至少一(1)周或三(3)周的停药。给药周期数从约1-约12个周期，更典型地从约2-约10个周期和更典型地从约2-约8个周期。

4.4 药用组合物和单一单位剂型

药用组合物可以单个的、单一的单位剂型使用。本发明的药用组合物和剂型包含本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。本发明的药用组合物和剂型还包含一种或多种赋形剂。

本发明的药用组合物和剂型还可包含一种或多种其它活性成分。因此，本发明的药用组合物和剂型包含本文所公开的活性成分(例如，本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药，和第二种活性成分)。任选的其它活性成分的实例公开于本文(参见，例如4.2节)。

本发明的单一单位剂型适用于对患者口服、粘膜(例如，鼻、舌下、阴道、口腔或直肠)或胃肠外(例如，皮下、静脉、大剂量注射、肌肉或动脉内)、经皮或透皮给药。剂型的实例包括，但不限于：片剂；胶囊形片剂；胶囊，例如软弹性明胶胶囊；扁囊剂；药片；锭剂；分散剂；栓剂；

粉剂；气雾剂(例如，鼻喷雾剂或吸入剂)；凝胶剂；适用于患者口服或粘膜给药的液体剂型，包括悬液(例如，含水或不含水液体悬液、水包油乳液或油包水液体乳剂)、溶液和酞剂；适用于患者胃肠外给药的液体剂型；和可重新配制成适用于向患者胃肠外给药的液体剂型的无菌固体(例如，晶体或非晶型固体)。

本发明的组合物、形状和剂型类型一般应随其用途而变。例如，与用于相同疾病的慢性治疗的剂型相比，用于疾病的急性治疗的剂型可含有更大量的一种或多种其所含的活性成分。同样地，与用于治疗相同疾病的口服剂型相比，胃肠外的剂型可含更少量的一种或多种其所含有的活性成分。本发明所包含的相互不同的具体剂型的这些和其它方式，对本领域的技术人员而言是显而易见的。参见，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA (1990)。

典型的药用组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。适用的赋形剂为药学领域的技术人员所熟知，本文提供适用的赋形剂的非限定性实例。具体赋形剂是否适于结合到药用组合物或剂型中，取决于本领域熟知的各种因素，它包括，但不限于，所述剂型向患者的给药剂型。例如，口服剂型例如片剂可含有不适于胃肠外剂型使用的赋形剂。具体赋形剂的适用性也可取决于所述剂型中的具体活性成分。例如，某些赋形剂例如乳糖，或暴露于水中时，可加速某些活性成分的分解。含有伯胺或仲胺的活性成分尤其易于如此加速分解。因此，本发明所包含的药用组合物和剂型仅含极少(如果有的话)不同于单或双糖类的乳糖。本文所用的术语“无乳糖的”指所存在的乳糖的量，如果有的话，不足以持续地增加活性成分的降解速度。

无乳糖的本发明组合物可包含本领域所熟知并列于例如 *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002) 中的赋形剂。一般说来，无乳糖的组合物包含药学上可配伍的和药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。优选的无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉和硬脂酸镁。

由于水能促进某些化合物的降解，本发明还包括含有活性成分的无水药用组合物和剂型。例如，药学领域广泛接受加水(例如，5%)作为刺激长期贮存的方式，以确定性质例如制剂的货架期或规定时间之外的稳定性。参见，例如，Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第二版，Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第 379-80 页。实际上，水和热量加速某些化合物的分解。由于在制剂的制备、处理、包装、贮存、装运和使用过程中往往会遇到水分和/或湿度，因此，水对制剂的影响是非常大的。

用不含水或含低水分的成分或在低水分或低湿度条件下可制备本发明的无水药用组合物和剂型。如果预料到制备、包装和/或贮存过程中实际接触水分和/或湿度，那么，含乳糖和至少一种含伯或仲胺的活性成分的药用组合物和剂型优选是无水的。

无水药用组合物的制备和贮存应该保持其无水性质。因此，优选已知防止暴露于水的原料包装无水组合物，以使它们可被包含于适用的配制药剂盒中。适用的包装包括，但不限于，密封的铝箔、塑料、单位剂量容器(例如，小瓶)、泡眼包装和对开压盖包装(strip packs)。

本发明还包括含有一种或多种降低活性成分分解速度的化合物的药用组合物和剂型。在本文中称作“稳定剂”的这类化合物包括，但不限于，抗氧化剂例如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂。

如同赋形剂的量和类型，剂型中的活性成分的量 and 具体类型可随各种因素例如，但不限于，对患者的给药途径而不同。然而，本发明的典型剂型包含约 0.10-约 150 mg 的量的本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。典型剂型包含约 0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150 或 200 mg 的量的本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、包合物或前药。在具体实施方案中，优选剂型含有约 1、2、5、10、25 或 50 mg 的量的 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吡啶啉-1,3-二酮(Actimid™)。在具体实施方案中，优选剂型含有约

5、10、25 或 50 mg 的剂量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮(Revimid™)。典型剂型含有 1-约 1000 mg、约 5-约 500 mg、约 10-约 350 mg 或约 50-约 200 mg 的量的第二种活性成分。当然，第二种活性成分的具体剂量应取决于所用的具体治疗剂、要治疗或控制的 MDS 类型及本发明的免疫调节化合物的量和同时向患者给药的任何任选的其它活性药物。

4.4.1 口服剂型

适用于口服给药的本发明的药用组合物可呈现为分散剂型，例如，但不限于，片剂(例如，咀嚼片)、胶囊形片剂、胶囊和液体剂(例如，香味糖浆剂)。这类剂型含有预定量的活性成分，并可用本领域技术人员熟知的制药方法制备。一般参见，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版，Mack Publishing, Easton PA (1990)。

根据常规药学上的混合技术，通过使活性成分与至少一种赋形剂密切混合来制备本发明的典型口服剂型。根据所希望的给药制剂的形式，赋形剂可采取多种形式。例如，适用于口服液体或气雾剂型的赋形剂包括，但不限于，水、二醇、油、醇、增香剂、防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型(例如，粉剂、片剂、胶囊和胶囊形片剂)的赋形剂的实例包括，但不限于，淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

由于其易于给药，片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式，其中使用固体赋形剂。如需要，可用标准含水或不含水技术对片剂包衣。可用任何制药方法制备这类剂型。总之，通过使所述活性成分与液体载体、细分散的固体载体或二者均匀和密切地混合，如需要再使所述产物成型为所需呈现的形状，制备药用组合物和剂型。

例如，通过挤压或模塑可制备片剂。通过于适用设备中将与赋形剂任选混合的呈自由流动形式例如粉末或颗粒的所述活性成分挤压中，可制备

压制片剂。通过使成粉末的湿润化合物与惰性液体稀释剂的混合物在适用设备中模塑，可制备模制片剂。

可用于本发明的口服剂型的赋形剂的实例包括，但不限于，粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适合用于药用组合物和剂型的粘合剂包括，但不限于，玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然或合成树胶例如，阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其它藻酸盐、黄芪胶粉、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(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)、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如 Nos. 2208, 2906, 2910)、微晶纤维素及它们的混合物。

微晶纤维素的适用形式包括，但不限于，以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、以 AVICEL-PH-105(从 FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PA 购得)出售的原料及其混合物。具体的粘合剂是以 AVICEL RC-581 出售的微晶纤维素和羧甲基纤维素的混合物。适用的无水或低水分赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103TM和淀粉 1500 LM。

适合用于本文所公开的药用组合物和剂型中的填充剂包括，但不限于，滑石、碳酸钙(例如，粒状或粉状)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、白陶土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及它们的混合物。本发明药用组合物中的粘合剂或填充剂一般占所述药用组合物或剂型的约 50%-约 99%重量。

崩解剂用于本发明组合物以制备暴露于含水环境时崩解的片剂。含过多崩解剂的片剂会于贮存时崩解，而含太少崩解剂不会以希望的速度或在希望的条件下崩解。因此，既不太多又不太少的足量崩解剂决定性地改变用于形成本发明口服剂型的活性成分的释放。所用的崩解剂的量随制剂的剂型而变，这是本领域的普通技术人员易于明确的。典型的药用组合物含有约 0.5%-约 15%重量的崩解剂，优选约 1%-约 5%重量的崩解剂。

可用于本发明药用组合物和剂型的崩解剂包括，但不限于，琼脂-琼

脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚克立林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻酸钠、其它纤维素、树胶和它们的混合物。

用于本发明的药用组合物和剂型的润滑剂包括，但不限于，硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如，花生油、棉子油、葵花油、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、琼脂和它们的混合物。其它润滑剂包括，例如，syloid silica gel(AEROSIL200，由 MD，Baltimore 的 W. R. Grace Co 制备)、合成二氧化硅的凝结气溶胶(由 TX，Plano 的 Degussa Co.销售)、CAB-O-SIL(由 MA. Boston 的 Cabot Co.出售的热源二氧化硅产物)及它们的混合物。既然要用，一般以低于它们要掺入的药用组合物或剂型的约 1% 重量的量使用润滑剂。

本发明的优选固体口服剂型包括本发明的免疫调节化合物、无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、硬脂酸、无水硅胶和明胶。

4.4.2 缓释剂型

本发明的活性成分可经控释方法或经传递装置给药，这是本领域的普通技术人员所熟知的。实例包括，但不限于，美国专利号：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123 和 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 所述的那些方法，其通过引用分别结合到本文中。不同比例地采用例如，羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质(matrices)、凝胶、可渗透膜、等渗系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或它们的结合，以提供所希望释放模式，这类剂型可用来提供一种或多种活性成分的缓慢或控制释放。可容易地选出包括本文所述的那些缓释制剂在内的本领域普通技术人员已知的适

用控释制剂与本发明的活性成分合用。因此，本发明包括适于控释的适于口服的单一单位剂型，例如，但不限于，片剂、胶囊、凝胶胶囊和胶囊形片剂。

所有缓释药品都有一个共同的目标，使药物疗效超过它们的非控释相应物所达到的。理论上，最佳设计的缓释制剂在医学治疗上的使用特征在于，用最少量的药物物质在最短的时间内治愈或控制病症。控释制剂的优点包括扩大所述药物的活性、减少用药次数和增加患者的依从性。除此之外，控释制剂可用于影响开始作用的时间或其它性质，例如所述药物的血液水平，从而可影响副(例如不利的)作用的发生。

大部分的控释制剂被设计成：最初释放的药物(活性成分)量迅速产生所需疗效，再在延长的时间段内逐渐和继续地释放其余量的药物，以维持该治疗或预防效果的水平。为维持体内稳定的药物水平，以可代替被从体内代谢和排泄的药物的量的速度，必须从所述剂型中释放药物。可用各种条件包括，但不限于，pH、温度、酶、水或其它生理学条件或化合物刺激活性成分的控释。

4.4.3 胃肠外剂型

可通过各种途径包括，但不限于，皮下、静脉(包括大剂量注射)、肌肉和动脉内向患者提供胃肠外剂型。因为它们的给药往往避开患者的对污染物的天然防御，所以胃肠外剂型优选是无菌的或在给予患者前可灭菌的。胃肠外剂型的实例包括，但不限于，为注射所备用的溶液、为注射而准备溶解或悬浮于药学上可接受的溶媒中的干制品、为注射所备的悬液和乳液。

可用于提供本发明的胃肠外剂型的适用溶媒为本领域的技术人员所熟知。实例包括，但不限于：USP 注射用水；含水溶媒例如，但不限于氯化钠注射液、复方氯化钠(Ringer's)注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和复方乳酸化(Lactated)氯化钠(Ringer's)注射液；可与水混溶的溶媒

例如,但不限于,乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和不含水溶媒例如,但不限于,玉米油、棉子油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙基酯和苯甲酸苄基酯。

可增加本文所公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物也可加入到本发明的胃肠外剂型中。例如,环糊精及其衍生物可用于增加本发明的免疫调节化合物及其衍生物的溶解度。参见,例如,通过引用结合到本文的美国专利号 5,134,127。

4.4.4 局部和粘膜用剂型

本发明的局部和粘膜用剂型包括,但不限于,喷雾剂、气雾剂、溶液、乳液、悬液或本领域的技术人员已知的其它形式。参见, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 16 版和第 18 版, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); 和 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 第 4 版, Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。适用于治疗口腔内粘膜组织的剂型可配制成漱口剂或口部凝胶剂(oral gel)。

可用于提供本发明所包括的局部和粘膜剂型的适用的赋形剂(例如,载体和稀释剂)和其它原料为制药领域的技术人员所熟知,它们取决于给定药用组合物或剂型将应用的具体组织。典型的赋形剂包括,但不限于,水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油和它们的混合物以形成溶液、乳液或凝胶,考虑到这一事实,它们应是无毒的且药学上可接受的。如需要,增湿剂或湿润剂也可被加到药用组合物和剂型中。这类添加成分的实例为本领域所熟知。参见,例如, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 16 版和第 18 版, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)。

也可调节药用组合物或剂型的 pH, 以增加一种或多种活性成分的传递。同样地,可调节溶剂载体的极性、它的离子强度或张力以增进传递。化合物例如硬脂酸酯也可加到药用组合物或剂型中,有利地改变一种或多

种活性成分的亲水性或亲油性以增进传递。关于这一点，硬脂酸酯可用作所述制剂的脂质载体、乳化剂或表面活性药物和传递增强剂或渗透增强剂。所述活性成分的不同的盐、水合物或溶剂合物可用来进一步地调节所生成的组合物的性质。

4.4.5 药剂盒

一般说来，优选不同时或以不同的给药途径向患者提供本发明的活性成分。因此，本发明包括医疗专业人士使用的药剂盒，它便于向患者提供合适量的活性成分。

本发明的典型药剂盒包含本发明的免疫调节化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、立体异构体、前药或包合物的剂型。本发明包括的药剂盒还可含有其它活性成分例如 G-CSF、GM-CSF、EPO、托泊替康、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、IL2、IL8、IL18、阿糖胞苷、长春碱、异维 A 酸、13-顺式维生素 A 酸或它们的药理学活性的突变体或衍生物，或它们的组合。其它活性成分的实例包括，但不限于，本文所公开的那些成分(参见，例如，4.2 节)。

本发明的药剂盒还可包括用于所述活性成分给药的装置。这类装置的实例包括，但不限于，注射器、滴注袋、贴剂和吸入器。

本发明的药剂盒还可包含用于移植的细胞或血液和可用于一种或多种活性成分给药的药学上可接受的载体。例如，如果必须以重新配制成胃肠外给药的固体剂型提供活性成分，那么，药剂盒可包括适用溶媒的密封容器，所述活性成分可溶解于溶媒中，以形成适于胃肠外给药的、无颗粒的无菌溶液。药学上可接受的溶媒的实例包括，但不限于，氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和复方乳酸化氯化钠注射液；可与水混溶的溶媒例如，但不限于，乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；和不含水的溶媒例如，但不限于，玉米油、棉子油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙基酯和苯甲酸苄基酯。

5. 实施例

下列研究打算进一步说明本发明，而不限制其范围。

所述生长抑制的细胞因子 TNF- α 的过量产生出现于 MDS 患者的骨髓血浆中，表明 TNF- α 是所述疾病中的红细胞系祖代存活的关键的负调节剂。因此，用本发明的免疫调节化合物进行研究。

5.1 药理学和毒理学研究

已进行了一系列非临床药理学和毒理学研究，以支持本发明免疫调节化合物对受治疗人的临床评估。除非另有说明，按照研究设计的国际认可的指导原则并符合 Good Laboratory Practice (实验室工作规范)(GLP)的要求进行这些研究。

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，已经在体外研究中确定。研究测定 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对各种细胞因子产生的影响。在所有研究中，3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮比沙利度胺有效至少 50 倍。另外，已对狗进行了 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，3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮对 ECG 参数的作用作为对灵长目动物三次重复剂量毒性研究的一部分被进一步检验。这些研究的结果描述如下。

5.2 细胞因子生成的调节

体外研究人 PBMC 和人全血的 LPS-刺激后，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 TNF- α 的生成(Muller 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:1625-1630, 1999)。人 PBMC 和人全血的 LPS-刺激后，抑制 TNF- α 生成的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-

2,6-二酮的 IC_{50} 's 分别为约 100 nM(25.9 ng/mL)和约 480 nM (103.6 ng/mL)。相比之下, 在 PBMC 的 LPS-刺激后, 沙利度胺抑制 TNF- α 生成的 IC_{50} 为约 194 μ M (50.2 μ g/ mL)。

体外研究表明, 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的药理学活性模式相似于, 但强于沙利度胺 50-2000 倍。3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的药理学作用, 衍生自它作为对受体诱发的营养信号的细胞应答的抑制剂的作用(例如, IGF-1, VEGF, 环加氧酶-2)和其它活性。因此, 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮抑制炎性细胞因子的生成, 下调粘附分子和细胞凋亡抑制蛋白(例如, cFLIP、cIAP)、提高对死亡受体诱发的程序性细胞死亡的敏感性和抑制血管生成应答。该研究表明通过消除配体诱导的 Akt-磷酸化作用, 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮消除 AML 细胞中 VEGF 促有丝分裂的应答, 并在预临床模型中, 选择性地抑制 MDS 对抗正常骨髓祖代的形成。

5.3 MDS 患者的临床研究

方案

16 周内, 每日以约 0.1-约 25 mg 的量向 MDS 患者提供本发明的免疫调节化合物, 例如 4-(氨基)-2-(2,6-二氧代(3-哌啶基))-异吲哚啉-1,3-二酮和 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮, 连续评估患者的血液学应答。在分层的各组中, 根据国际预后评分系统(IPSS)-确定风险组, 评估被 MDS 亚型转化为白血病的可能性的应答速度(即, IPSS 低和中间值 I; 与 IPSS 中间值 II 和高的比较)。

例如, 参加的 15 位患者为第一组, 每天接受 25 mg 的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的治疗。评估 16 周内连续经历红细胞系的应答(主要或次要的应答)的患者的数量。如果没观察到应答, 则由于缺乏效果而中止该研究。然而, 如果 4 位或更多的患者应答, 那么由

于有前景的临床活性终止该研究。在中间情况下, (例如, 1 位、2 位或 3 位患者应答), 将 10 位患者列入第二组。如果对第二组的治疗完成后, 25 位治疗过的患者中有 4 位或更多位患者应答, 得出结论, 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮表现出有前景的临床活性。

临床研究

对红血细胞输血依赖性(>4 单位/8 周)或症状性贫血(Hgb<10g/dl)的 MDS 患者进行 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的缓解效力的临床研究。患者每天接受 25 mg 的口服剂量用 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮连续的治疗。根据 IWG 标准在治疗 16 周后评估应答。在 15 位接受治疗的患者中, 可评价 11 位患者的毒性, 评价 9 位患者的应答(>8 周治疗), 由于胆囊炎、自身免疫性溶血性贫血或患者拒绝, 3 位患者过早地中断了治疗(<2 周)。51-82 岁范围的患者的年龄中位数是 78 岁。MDS 患者的 FAB 类型包括 RA [4 位患者]、RARS [4 位患者]、RAEB [6 位患者]和 RAEB-T [1 位患者], 涉及 11 位患者的低/中-1 和 4 位患者的中-2/高的相应的 IPSS 分类。特征在于高于 3 级普通毒性标准或白细胞和血小板计数降低 50%[9 位患者]和 3 级疲劳[1 位患者]的骨髓抑制, 迫使最初的 10 位患者的剂量降低到 10 mg。所有后来的患者以每日 10 mg 剂量开始口服给药。与 1、2 级药物相关的副作用被限制于 25 mg 剂量, 并包括瘙痒或头皮瘙痒[6 位患者]和肌痛[1 位患者]。9 位可评估的患者中的 6 位(66%)得到血液学益处(双谱系, 1 位患者), 包括 6/7(86%)的 IPSS 低/中-1 的患者。血液学应答包括 RBC 输血依赖[4 位患者]、RBC 输血减少 50%以上[1 位患者]、Hgb 增加超过 1.5 g[1 位患者]和一个少量的血小板应答(增加 30,000/ μ L 以上)。可评估细胞遗传应答的 5 位患者中, 3 位患者达到完全或部分(异常中期减少超过 50%)缓解。应答与胚细胞百分率的正常化[1 位患者]、BM 细胞学的发育异常的程度降低和在 BM 多能性祖代(CFU-GEMM)和突发性红细胞(BFU-E)生成方面的 50%-超过 40 倍的改

善有关。与细胞凋亡指数、血管源性(细胞/血浆 VEGF, 微脉管密度)、细胞因子生成和增生部分(Ki67)的变化的相关性研究正在进行中。该研究的结果表明, 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮对低/中-1风险的 MDS 患者有显著的红细胞生成和细胞遗传的缓解活性。与细胞学发育异常的消退有关的临床益处对低/中-1 疾病或 5q-综合征患者似乎最大。细胞凋亡指数的增加、CFC 的恢复和核型异常的抑制表明, 所述化合物促使脊髓发育不良异常克隆的灭绝。基于这些数据, 所述研究已经扩大到治疗其它患者。用最小的骨髓抑制, 以 10 mg 作为连续口服的日剂量治疗是完全可以耐受的。

扩大研究

对另外 16 位 MDS 患者扩大临床研究至少 8 周。根据 IPSS, 这些患者中的 13 位患者被分类为低-或中-1-风险患者, 3 位患者被分组为中-2-或高-风险患者。根据 FAB 分类, 有 11 位患者患有顽固性贫血(RA)或带环状铁粒幼红细胞的 RA(RARS), 5 位 RA 患者具有过量胚细胞(RAEB)、转化中的 RAEB(RAEB-T)。对前 13 位患者, 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的开始剂量是每日 25 mg, 对其余 3 位患者的开始剂量是每日 10 mg。到完成 8 周治疗时, 要求开始剂量为 25 mg 的所有患者减少剂量。在完成至少 8 周监测的这 16 位患者中, 按照国际 MDS 工作组标准评估, 9 位患者获得红细胞系应答。在 7 位先前有输血依赖的患者中的红细胞系应答构成输血自主性, 在 1 位输血自主性贫血(transfusion-independent anemia)的患者中的血红蛋白浓度上升>2 g/dL, 1 位输血依赖患者的 RBC 输血需求下降>50%。因此, 在 16 位患者中的 8 位患者中产生主要的红细胞系应答, 观察到 1 位患者的次要的红细胞系应答。表现出红细胞系应答的所有 9 位患者都是低-或中-1-风险的患者。1 位患者也有较弱的血小板应答。另外, 在基线完全细胞遗传应答出现于 8 位有异常核型的患者中的 5 位中。有完全细胞遗传应答的这 5 位患者都有 Del5q31-33 异常

性，已发现这是 MDS 的良好的预后因素。事实上，参加该研究的所有这 5 位 5q-综合征患者实现了完全的细胞遗传应答和主要的红细胞系应答。所述研究也说明，该治疗与脊髓发育不良异常祖代细胞的细胞凋亡指数的增加和正常生血祖代细胞的恢复相关。

5.4 MDS 患者的周期治疗

如上所述，本发明的免疫调节化合物可周期性地向 MDS 患者给药。周期治疗涉及用第一种药物给药一段时间，接着用所述治疗剂和/或第二种药物给药一段时间，并重复该顺序给药。周期治疗可减少对一种或多种治疗的抗性的发展，避免或减少所述治疗之一的副作用，和/或改善所述治疗的效果。

实施例 1

在具体实施方案中，以约 16 周为一周期以预防药物或治疗剂每日给药约一次或两次。一个周期可包括治疗剂或预防药物的给药和至少一(1)、二(2)或三(3)周的停药期。给药周期数为约 1-约 12 个周期，更典型地约 2-约 10 个周期，更典型地约 2-约 8 个周期。

实施例 2

本研究的目的是要评估 MDS 患者口服 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的效果和安全性。每 4 周 28 天的一个周期中，患者接受 10 mg/d 或 15 mg/d 的量的化合物 21 天，共 16 周(4 个周期)或 24 周(6 个周期)。患者群体包括低-或中-1-风险的红血细胞输血依赖性贫血的 MDS(国际预后评分系统)患者，在基线(研究治疗的第一天)的 8 周内，所述患者接受至少 2 个单位的 RBCs。除血液学实验室监测外，在完成 3 个周期之后和完成 6 个周期之后，获得经细胞发生分析的基线骨髓抽吸/活组织检查。总结骨髓、安全性和效果数据，评估整个研究中的利益与风险的

考虑。根据国际 MDS 工作组标准，所述研究总结红血细胞输血自主性和主要的红细胞系应答。而且，经 8 周时间的所述研究观察到患有 5q 缺失细胞遗传异常；血小板、中性白细胞、骨髓和细胞遗传应答；红血细胞输血需求降低 $\geq 50\%$ 但 $<100\%$ 的次要红细胞系应答的患者的亚型的红血细胞输血自主性。所述研究还监测不利事件、血液学试验、血清化学、TSH、尿液分析、尿、或血清妊娠测试、生命迹象、ECG 和物理检验。

实施例 3

所述研究目标是比较 MDS 患者口服 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮和安慰剂加标准护理的效果和安全性。患者接受 4 周一周期的 16 周(4 个周期)或 24 周(6 个周期)治疗。患者群体包括低-或中-1-风险 MDS(国际预后评分系统)的患有红血细胞输血依赖性贫血的患者，其在底线(研究治疗的第一天)的 8 周内接受至少两个单位的 RBCs。所述研究常去评估每 4 周出现的安全性和效果，每 2 周进行血液学实验室监测。在完成 3 个周期之后和完成 6 个周期之后，在基线获得经细胞遗传分析的骨髓抽吸/活组织检查。总结骨髓结果、安全性和效果数据，评估整个研究的利益与风险考虑。可以采用用对从 6 个周期治疗中得到临床益处的患者连续给予所述化合物的扩大研究，对整个治疗期间随机用安慰剂的患者提供一个机会。

本文所述的本发明的实施方案只是本发明范围的示例。参考所附权利要求书，可更好地理解本发明的全部范围。