



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 19 967 T2** 2009.04.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 487 461 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 19 967.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/11323**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 726 262.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/035064**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.04.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **29.04.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.04.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 7/06** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**418468 P 15.10.2002 US**

(73) Patentinhaber:

**Celgene Corp., Summit, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Jones Day Rechtsanwälte Patentanwälte, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**ZELDIS, Jerome B., Princeton, NJ 08540, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR VERWENDUNG VON UND ZUSAMMENSETZUNGEN MIT IMMUNOMODULATORISCHEN VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG UND VERSORGUNG VON MYELOYDYSPLASTISCHEN SYNDROMEN**

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

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

**Beschreibung****1. GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung, die durch die Formel (I) gemäß Anspruch 1 definiert wird, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines myelodysplastischen Syndroms. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden in den abhängigen Ansprüchen 2 bis 62 definiert.

**2. HINTERGRUND DER ERFINDUNG****2.1 PATHOBIOLOGIE VON MDS**

**[0002]** Das myelodysplastische Syndrom („MDS“) bezieht sich auf eine mannigfaltige Gruppe von hämopoetischen Stammzell-Erkrankungen. MDS ist durch ein zelluläres Mark mit beeinträchtigter Morphologie und Reifung (Dysmyelopoese), Zytopenien des peripheren Bluts und ein variables Risiko einer Weiterentwicklung zu akuter Leukämie, welche aus einer ineffektiven Produktion von Blutzellen resultiert, gekennzeichnet. The Merck Manual 953 (17. Aufl. 1999) und List et al., 1990, J. Clin. Oncol. 8: 1424.

**[0003]** Die anfängliche Schädigung der hämopoetischen Stammzellen kann aus solchen Ursachen, wie einer zytotoxischen Chemotherapie, Bestrahlung, Viren, einer Exposition gegenüber Chemikalien und einer genetischen Veranlagung, herrühren, ist aber nicht darauf beschränkt. Eine klonale Mutation herrscht innerhalb des Knochenmarks vor, wodurch gesunde Stammzellen unterdrückt werden. In den frühen Stadien von MDS ist die hauptsächliche Ursache von Zytopenien ein verstärkter programmierter Zelltod (Apoptose). Wenn die Krankheit fortschreitet und sich in eine Leukämie umwandelt, tritt eine Genmutation selten auf und eine Proliferation von leukämischen Zellen überwältigt das gesunde Mark. Der Krankheitsverlauf ist unterschiedlich mit einigen Fällen, die sich wie eine langsam fortschreitende Krankheit verhalten, und anderen, die sich aggressiv verhalten mit einem sehr kurzen klinischen Verlauf, der sich in eine akute Form von Leukämie umwandelt.

**[0004]** Die aktuelle Inzidenz von MDS in den U. S. A. ist unbekannt. MDS wurde erstmals 1976 als eine eigenständige Erkrankung angesehen und das Auftreten wurde auf 1500 neue Fälle jedes Jahr geschätzt. Zu jener Zeit wurden nur Patienten mit weniger als fünf Prozent Blasten als an dieser Krankheit leidend angesehen. Statistiken aus 1999 schätzten 13000 neue Fälle pro Jahr und etwa 1000 Fälle pro Jahr bei Kindern, was die chronische lymphozytische Leukämie als die häufigste Form von Leukämie in der westlichen Halbkugel überflügelte. Das Empfinden, dass die Inzidenz zunimmt, kann auf Verbesserungen bei der Erkennung und den Kriterien für eine Diagnose zurückzuführen sein. Die Krankheit wird weltweit gefunden.

**[0005]** Eine internationale Gruppe von Hämatologen, die French-American-British (FAB) Cooperative Group, stufte MDS-Erkrankungen in fünf Untergruppen ein, welche diese von akuter myeloischer Leukämie unterscheiden. The Merck Manual 954 (17. Aufl. 1999); Gennett, J. M., et al., Ann. Intern. Med. Okt. 1985, 103(4): 620–5; und Besa, E. C., Med. Clin. North Am. Mai 1992, 76(3): 599–617. Bei allen Subtypen wird eine zugrunde liegende dysplastische „Trilineage“-Veränderung in den Knochenmarkszellen der Patienten gefunden.

**[0006]** Es gibt zwei Untergruppen von refraktärer (aplastischer) Anämie, die durch fünf Prozent oder weniger Myeloblasten im Knochenmark gekennzeichnet sind: (1) refraktäre Anämie (RA) und (2) RA mit einem Ring aufweisenden Sideroblasten (RARS; „refractory anemia with ringed sideroblasts“), die morphologisch so definiert ist, dass bei ihr 15% erythrozytäre Zellen mit abnormalen, einen Ring aufweisenden Sideroblasten, welche eine abnormale Eisen-Anhäufung in den Mitochondrien widerspiegeln, vorkommen. Beide haben einen länger andauernden klinischen Verlauf und eine geringe Inzidenz einer Weiterentwicklung zu akuter Leukämie. Besa, E. C., Med. Clin. North Am. Mai 1992, 76(3): 599–617.

**[0007]** Es gibt zwei Untergruppen von refraktären Anämien mit mehr als fünf Prozent Myeloblasten: (1) RA mit einem Überschuss von Blasten (RAEB), definiert als 6–20% Myeloblasten, und (2) RAEB in Transformation (RAEB-T) mit 21–30% Myeloblasten. Je höher der Prozentsatz von Myeloblasten ist, umso kürzer ist der klinische Verlauf und umso näher befindet sich die Erkrankung an akuter myeloischer Leukämie. Der Übergang von Patienten von frühen zu weiter fortgeschrittenen Stadien zeigt an, dass diese Subtypen lediglich Stadien einer Krankheit anstelle von eigenständigen Entitäten sind. Bei älteren Patienten mit MDS mit „Trilineage“-Dysplasie und mehr als 30% Myeloblasten, die eine Weiterentwicklung zu akuter Leukämie zeigen, besteht oftmals die Ansicht, dass sie eine schlechte Prognose haben, da ihre Rate des Ansprechens auf eine Chemotherapie geringer ist als bei Patienten mit de novo akuten myeloischen Leukämien. Die Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (1999) schlägt vor, alle Fälle von RAEB-T oder von Patienten mit mehr als 20% My-

eloblasten in die Kategorie von akuter Leukämie aufzunehmen, da diese Patienten ähnliche prognostische Resultate aufweisen. Jedoch ist ihr Ansprechen auf eine Therapie schlechter als bei de novo- oder typischeren akute myeloische Leukämie- oder akute nicht-lymphozytäre Leukämie (ANLL)-Patienten.

(Ebenda.)

**[0008]** Die fünfte Art von MDS, die am schwierigsten zu klassifizieren ist, wird als chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) bezeichnet. Dieser Subtyp kann einen beliebigen Prozentsatz von Myeloblasten aufweisen, tritt aber mit einer Monozytose von 1000/dl oder mehr auf. Er kann mit einer Splenomegalie assoziiert sein. Dieser Subtyp überlappt mit einer myeloproliferativen Erkrankung und kann einen intermediären klinischen Verlauf haben. Er wird von der klassischen chronischen myeloischen Leukämie (CML), die durch ein negatives Ph-Chromosom gekennzeichnet ist, unterschieden. Die unlängst veröffentlichte WHO-Klassifizierung (1999) schlägt vor, dass juvenile und proliferative CMML getrennt von FAB unter MDS/myeloproliferativer Erkrankung (MPD) mit Splenomegalie und mehr als 13.000 Gesamt-Leukozyten aufgelistet wird. CCML ist auf Monozytosen mit weniger als 13.000/mm<sup>3</sup> Gesamt-Leukozyten beschränkt und erfordert eine „Trilineage“-Dysplasie. Ebenda. Harris, N. L., et al., J. Clin. Oncol., Dez. 1999, 17(12): 3835–49. Schließlich haben einige andere internationale Organisationen, einschließlich der WHO, eine sechste Klasse von MDS-Patienten, die durch eine del(5q)-Abnormalität gekennzeichnet sind, vorgeschlagen.

**[0009]** MDS ist primär eine Erkrankung von älteren Menschen mit dem mittleren Ausbruch im siebten Lebensjahrzehnt. Das mittlere Alter von diesen Patienten ist 65 Jahre, wobei Alter vom frühen dritten Lebensjahrzehnt bis hin zu 80 Jahre oder älter reichen. Das Syndrom kann in einer jeglichen Altersgruppe, einschließlich der im Rahmen der Pädiatrie versorgten Population, auftreten. Bei Patienten, die eine Malignitätsbehandlung mit alkylierenden Mitteln mit oder ohne Strahlentherapie überleben, besteht eine hohe Inzidenz, MDS oder eine sekundäre akute Leukämie zu entwickeln. Etwa 60–70% der Patienten weisen keine offensichtliche Exposition oder Ursache für MDS auf und werden als primäre MDS-Patienten eingestuft.

**[0010]** Die häufigsten Fälle von MDS sind primär oder idiopathisch. Jedoch könnte eine nicht-spezifische Vorgeschichte einer Exposition gegenüber unbestimmbaren Chemikalien oder Strahlung 10–15 Jahre vor dem Ausbruch der Krankheit bei etwa 50% der Patienten vorhanden sein. Diese Beziehung zur Pathogenese bleibt unbewiesen. Verbindungen, wie Benzol, Insektizide, Unkrautvernichtungsmittel und Fungizide, aber nicht darauf beschränkt, sind mögliche Ursachen von MDS. Goldberg, H., et al., Cancer Res. 1. Nov. 1990; 50(21): 6876–81. Sekundäre MDS beschreibt die Entwicklung von MDS oder einer akuten Leukämie nach bekannten Expositionen gegenüber chemotherapeutischen Arzneimitteln, die eine Knochenmarksschädigung bewirken können. Diese Arzneimittel sind mit einer hohen Inzidenz von chromosomalen Abnormalitäten in der Folge einer Exposition und zu dem Zeitpunkt der Diagnose von MDS oder einer akuten Leukämie assoziiert.

**[0011]** Ferner ist MDS mit mit schweren Zytopenien verbundenen Komplikationen assoziiert. Andere Komplikationen sind die Entwicklung von Myelofibrose, die die Abnahme der Blutzellzahlen beschleunigen kann und den Bedarf von Transfusionen erhöhen kann. Die Transformation zu akuter Leukämie beschleunigt die Entwicklung von Komplikationen, wie Anämie, Blutungen und Infektionen.

**[0012]** Unlängst hat der International MDS Risk Analysis (IMRA) Workshop ein „International Prognosis Scoring System“ (IPSS; internationales Prognose-Bewertungssystem) vorgeschlagen, um Ungenauigkeiten bei der Vorhersage des Überlebens und des AML-Risikos bei MDS-Patienten zu verringern. Das IPSS basiert auf der Anzahl von Zytopenien, dem Prozentsatz von BM-Blasten (Knochenmarksblasten) und der Art von zytogenetischen Abnormalitäten (Tabelle 1). Greenberg et al., Blood 1997, 89: 2079–88. Die Letztgenannten werden in gute (normal, -Y, del (5q), del (20q)), intermediäre und schlechte Untergruppen (komplex oder Chromosom 7-Abnormalitäten) eingestuft.

Tabelle 1. „Inter national Prognostic Scoring System“ für MDS					
	„Score Value“ (Einstufungswert)				
Prognostische Variable	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Knochenmarksblasten (%)	< 5	5–10	-	11–20	21–30
Karyotyp*	Gut	Intermediär	Schlecht		
Zytopenien	0/1	2/3			
* Gut, normal, del (5q), del (20q), -Y; Schlecht, komplexe (> 3) oder Chromosom 7-Abnormalitäten; Intermediär, +8 und andere einzelne oder doppelte Abnormalitäten.					

## 2.2. MDS-BEHANDLUNG

**[0013]** Die gegenwärtige Behandlung von MDS basiert auf dem Stadium und dem Mechanismus der Erkrankung, der in der jeweiligen Phase des Krankheitsprozesses vorherrscht. Bei Patienten mit einer schlechten Prognose oder MDS im Spätstadium ist eine Knochenmarkstransplantation angewendet worden. Epstein und Slease, 1985, Surg. Ann. 17: 125. Diese Art von Therapie ist jedoch schmerzhaft sowohl für Spender als auch Empfänger aufgrund der Beteiligung von invasiven Prozeduren und kann schwere und sogar tödliche Komplikationen für den Empfänger hervorrufen, insbesondere bei allogenen Transplantaten und damit in Zusammenhang stehenden Graft-versus-Host-Reaktionen (GVHD)-Ergebnissen. Dementsprechend beschränkt das Risiko einer GVHD die Anwendung einer Knochenmarkstransplantation auf Patienten mit einer ansonsten tödlich verlaufenden Erkrankung. Da ferner die meisten Patienten ältere Menschen sind und nur einige wenige junge MDS-Patienten einen übereinstimmenden Spender haben werden, ist die Anwendung einer Knochenmarkstransplantation beschränkt.

**[0014]** Ein alternativer Ansatz für eine MDS-Therapie ist die Verwendung von hämopoetischen Wachstumsfaktoren oder Zytokinen, um die Blutzellentwicklung in einem Empfänger zu stimulieren. Dexter, 1987, J. Cell Sci. 88: 1; Moore, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9: 159; und Besa, E. C., Med. Clin. North Am., Mai 1992, 76(3): 599–617. Es ist gezeigt worden, dass der Prozess der Blutzellbildung, durch welchen eine geringe Anzahl von sich selbst erneuernden Stammzellen linienspezifische Vorläuferzellen bilden, die nachfolgend eine Proliferation und Differenzierung durchlaufen, um die reifen zirkulierenden Blutzellen zu erzeugen, zumindest teilweise durch spezifische Hormone reguliert wird. Diese Hormone sind kollektiv als hämopoetische Wachstumsfaktoren bekannt. Metcalf, 1985, Science 229–16; Dexter, 1987, J. Cell Sci. 88: 1; Golde und Gasson, 1988, Scientific American, Juli: 62; Tabbara und Robinson, 1991, Anti-Cancer Res. 11: 81; Ogawa, 1989, Environ. Health Persp. 80: 199; und Dexter, 1989, Br. Med. Bull. 45: 337. Die am besten charakterisierten Wachstumsfaktoren umfassen Erythropoietin (EPO), den Granulozyten-Makrophagen-kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) und den Granulozyten-kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF). Abgesehen von einem Induzieren von Proliferation und Differenzierung von hämopoetischen Vorläuferzellen ist auch gezeigt worden, dass solche Zytokine eine Anzahl von Funktionen von reifen Blutzellen aktivieren, einschließlich der Beeinflussung der Wanderung von reifen hämopoetischen Zellen. Stanley et al., 1976, J. Exp. Med. 143: 631; Schrader et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78: 323; Moore et al., 1980, J. Immunol. 125: 1302; Kurland et al., 1979, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 76: 2326; Handman und Burgess, 1979, J. Immunol. 122: 1134; Vadas et al. 1983, Blood 61: 1232; Vadas et al., 1983, J. Immunol. 130: 795; und Weibart et al., 1986, J. Immunol. 137: 3584.

**[0015]** Unglücklicherweise haben sich hämopoetische Wachstumsfaktoren in vielen klinischen Situationen als nicht wirksam erweisen. Klinische Versuche von MDS-Patienten, die mit rekombinantem humanem GM-CSF und G-CSF behandelt worden sind, haben gezeigt, dass, obwohl diese Zytokine die Granulozytopenie in behandelten Patienten wiederherstellen können, ihre Wirksamkeit auf die Granulozyten- oder Monozyten-Linie beschränkt ist mit wenig oder gar keiner Verbesserung bei den Hämoglobin- oder Thrombozytenzahlen. Schuster et al., 1990, Blood 76 (Suppl.1): 318a. Wenn solche Patienten mit rekombinantem humanem EPO behandelt wurden, wurde eine anhaltende Verbesserung beim Hämoglobin oder eine Abnahme des Erfordernisses von Transfusionen bei nur weniger als 25% der Patienten erzielt. Besa et al., 1990, 76 (Suppl.1): 133a; Hellstrom et al., 1990, 76 (Suppl.1): 279a; Bowen et al., 1991, Br. J. Haematol. 77: 419. Dementsprechend besteht weiterhin ein Bedarf an sicheren und wirksamen Verfahren zum Behandeln und Kontrollieren von MDS.

## 2.3 THALIDOMID UND ANDERE VERBINDUNGEN, DIE BEI DER KRANKHEITSBEHANDLUNG NÜTZLICH SIND

**[0016]** Thalidomid ist eine racemische Verbindung, die unter dem Handelsnamen Thalomid® vertrieben und chemisch als  $\alpha$ -(N-Phthalimido)glutarimid oder 2-(2,6-Dioxo-3-piperidiny)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion bezeichnet wird. Thalidomid war ursprünglich in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt worden, um morgendliche Übelkeit bei Schwangeren zu behandeln, wurde aber aufgrund seiner teratogenen Wirkungen vom Markt genommen. Thalidomid ist in den Vereinigten Staaten für die akute Behandlung der kutanen Manifestationen von Erythema nodosum leprosum bei Lepra zugelassen worden. Physicians' Desk Reference, 1154–1158 (56. Aufl., 2002). Da dessen Verabreichung an schwangere Frauen konnatale Defekte hervorrufen kann, wird der Verkauf von Thalidomid streng kontrolliert. Ebenda. Es ist darüber berichtet worden, dass Thalidomid im Rahmen der Behandlung von anderen Erkrankungen, wie chronischen Graft-versus-Rost-Reaktionen, rheumatoider Arthritis, Sarkoidose, schweren entzündlichen Hauterkrankungen und entzündlicher Darmerkrankung, untersucht worden ist. Siehe allgemein Koch, H. P., Prog. Med. Chem. 22: 165–242 (1985). Siehe auch Moller, D. R., et al., J. Immunol. 159: 5157–5161 (1997); Vasiliauskas, E. A., et al., Gastroenterology 117: 1278–1287 (1999); Ehrenpreis, E. D., et al., Gastroenterology 117: 1271–1277 (1999). Es ist des Weiteren behauptet worden, dass Thalidomid mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden kann, um Ischämie/Reperkussion, die mit koronarem und zerebralem Verschluss assoziiert sind, zu behandeln. Siehe U. S.-Patent Nr. 5,643,915.

**[0017]** Vor kürzerer Zeit war festgestellt worden, dass Thalidomid immunmodulatorische und entzündungshemmende Wirkungen bei verschiedenen Krankheitszuständen, Kachexie bei AIDS und opportunistischen Infektionen bei AIDS ausübt. In Untersuchungen, um die physiologischen Ziele von Thalidomid zu definieren, war herausgefunden worden, dass das Arzneimittel abgesehen von seiner sedativen Wirkung ein breites Spektrum von biologischen Aktivitäten aufweist, einschließlich Neurotoxizität, Teratogenität, Unterdrückung der TNF- $\alpha$ -Produktion durch Monozyten/Makrophagen und der begleitenden entzündlichen Toxizitäten, die mit hohen Spiegeln von TNF- $\alpha$  verbunden sind, und Inhibition von Angiogenese und Neovaskularisierung.

**[0018]** Zusätzlich sind nützliche Wirkungen bei verschiedenen dermatologischen Zuständen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Rechet-Syndrom, systemischen Lupus erythematodes, aphthösen Ulcerationen und Lupus beobachtet worden. Es ist in in vivo-Modellen über die antiangiogenen Eigenschaften von Thalidomid berichtet worden. D'Amato et al., Thalidomid Is An Inhibitor Of Angiogenesis, 1994, PNAS, USA 91: 4082–4085.

**[0019]** Eine der therapeutisch signifikantesten potentiellen Verwendungen von Thalidomid besteht in der Behandlung von Krebs. Die Verbindung ist bei der Behandlung von verschiedenen Krebsarten, wie refraktäres multiples Myelom, Hirn-, Brust-, Kolon- und Prostatakrebs, Melanom, Mesotheliom und Nierenzellkarzinom, untersucht worden. Siehe z. B. Singhal, S., et al., New England J. Med. 341(21): 1565–1571 (1999); und Marx, G. M., et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncology 18: 454a (1999). Thalidomid kann, wie berichtet worden ist, auch verwendet werden, um die Entwicklung von chronischer Kardiomyopathie in Ratten, die durch Doxorubicin hervorgerufen wird, zu verhindern. Costa, P. T., et al., Blood 92 (10: Suppl. 1): 235b (1998). Andere Berichte, welche die Verwendung von Thalidomid bei der Behandlung von speziellen Krebserkrankungen betreffen, umfassen dessen Kombination mit Carboplatin bei der Behandlung von Glioblastoma multiforme. McCann, J., Drug Topics 41–42 (21. Juni 1999). Die Verwendung von Thalidomid in Kombination mit Dexamethason war, wie berichtet wurde, wirksam bei der Behandlung von Patienten, die unter Kahler-Krankheit litten, die auch als unterstützende Maßnahme humanen Granulozyten-kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF), Ciprofloxacin und nicht-absorbierbare antifungale Mittel erhielten. Kropff, M. H., Blood 96 (11 Teil 1): 168a (2000); siehe auch Munshi, N., et al., Blood 94 (10 Teil 1): 578a (1999). Andere Chemotherapie-Kombinationen, die Thalidomid umfassen, werden in der Internationalen Anmeldung Nr. PCT/US01/15326 von R. Govindarjan und A. Zeitlan und in der Internationalen Anmeldung Nr. PCT/US01/15327 von J. B. Zeldis et al. offenbart.

**[0020]** Im Bemühen, Verbindungen bereitzustellen, die größere therapeutische Sicherheit und Wirksamkeit als Thalidomid aufweisen, haben Forscher begonnen, eine große Anzahl von anderen Verbindungen, von denen einige Derivate von Thalidomid sind, zu untersuchen. Siehe Marriott, J. B., et al., Expert Opin. Biol. Ther. 1 (4): 1–8 (2001); G. W. Muller et al., Journal of Medicinal Chemistry 39 (17): 3238–3240 (1996); und G. W. Muller et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8: 2669–2674 (1998). Beispiele umfassen, sind aber nicht beschränkt auf die substituierten 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-phthalimide und substituierten 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindole, die in den U. S.-Patenten Nr. 6,281,230 und 6,316,471, beide von G. W. Muller et al., beschrieben werden.

**[0021]** Es ist eine Gruppe von Verbindungen, die aufgrund ihrer Fähigkeit, die TNF- $\alpha$ -Produktion durch

LPS-stimulierte PBMC stark zu hemmen, ausgewählt worden ist, untersucht worden. L. G. Corral et al., Ann. Rheum. Dis. 58: (Suppl. 1) 1107–1113 (1999). Diese Verbindungen, die als IMiDs™ oder „Immunomodulatory Drugs“ bezeichnet werden, zeigen nicht nur eine starke Hemmung von TNF- $\alpha$ , sondern auch eine ausgeprägte Hemmung der IL1 $\beta$ - und IL12-Produktion durch LPS-induzierte Monozyten. LPS-induziertes IL6 wird durch IMiDs™ auch gehemmt, obgleich partiell. Diese Verbindungen sind starke Stimulatoren von LPS-induziertem IL10, wobei IL10-Spiegel um 200 bis 300% erhöht werden. Ebenda

**[0022]** Es ist bekannt, dass Thalidomid Wirksamkeit bei Myelodysplasie aufweist (Alan F. List: „New approaches to the treatment of myelodysplasia“, Oncologist, Alphamed Press, Vereinigte Staaten, Band 7, Nr. Suppl. 1, 2002, Seiten 39–49).

**[0023]** Die inhibierende Aktivität von Thalidomid-Analoga hinsichtlich TNF- $\alpha$  ist bekannt (Corral, L. G., et al.: „Differential cytokine modulation and T cell proliferation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha“, Journal of Immunology, Williams & Wilkins CO, Vereinigte Staaten, Band 163, Nr. 1, 1999, Seiten 380–386).

**[0024]** Es war darüber berichtet worden, dass amino-substituierte Thalidomid-Analoga möglicherweise die TNF- $\alpha$ -Produktion inhibieren (Muller, G. W., et al.: „Amino-substituted thalidomide analogs: Potent inhibitors of TNF-alpha production“, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Band 9, Nr. 11, 07. Juni 1999, Seiten 1625–1630).

**[0025]** Obwohl viele solche Verbindungen sich als aussichtsreiche Kandidaten für therapeutische Mittel erwiesen haben, werden ihre Wirkungs- und Wirksamkeitsmechanismen derzeit noch untersucht. Darüber hinaus besteht weiterhin ein Bedarf an therapeutischen Mitteln, um MDS und die damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen bzw. Störungen zu behandeln.

### 3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0026]** Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung, die durch Formel (I) gemäß Anspruch 1 definiert wird, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines myelodysplastischen Syndroms

**[0027]** Eine Ausführungsform der Erfindung umfasst die Verwendung von einer oder mehreren immunmodulatorischen Verbindungen, wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit herkömmlichen Therapien, die gegenwärtig verwendet werden, um MDS zu behandeln, wie hämopoetischen Wachstumsfaktoren, Zytokinen, gegen Krebs eingesetzten Chemotherapeutika, Stammzelltransplantation und anderen Transplantationen.

**[0028]** Die Erfindung umfasst des Weiteren pharmazeutische Zusammensetzungen, eine einzelne Einheit umfassende Dosierungsformen und Kits, die für eine Verwendung beim Behandeln von MDS geeignet sind, die eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon umfassen.

### 4. DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0029]** Eine erste Ausführungsform der Erfindung umfasst die Verwendung, wie in Anspruch 1 definiert, welche umfasst, an einen Patienten, welcher eine solche Behandlung benötigt, eine therapeutisch wirksame Menge einer immunmodulatorischen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Solvats, Hydrats, Stereoisomers oder Clathrats davon zu verabreichen. Die Ausführungsform umfasst die Behandlung von speziellen Unterarten von MDS, wie refraktärer (aplastischer) Anämie, refraktärer Anämie mit einem Ring aufweisenden Sideroblasten, refraktärer Anämie mit einem Überschuss von Blasten, refraktärer Anämie mit einem Überschuss von Blasten in Transformation und chronischer myelomonozytärer Leukämie.

**[0030]** Wie hier verwendet, bezeichnet der Begriff „myelodysplastische Syndrome“ oder „MDS“ hämopoetische Stammzellerkrankungen, die durch ein oder mehrere der folgenden Merkmale gekennzeichnet sind: ineffektive Blutzellproduktion, progressive Zytopenien, Risiko einer Weiterentwicklung zu akuter Leukämie oder zelluläres Mark mit beeinträchtigter Morphologie und Reifung (Dysmyelopoese). Der Begriff „myelodysplastisches Syndrom“ oder „MDS“ umfasst, sofern nicht anders angegeben: refraktäre (aplastische) Anämie, refraktäre Anämie mit einem Ring aufweisenden Sideroblasten, refraktäre Anämie mit einem Überschuss von Blasten, refraktäre Anämie mit einem Überschuss von Blasten in Transformation und chronische myelomonozytäre Leukämie.

**[0031]** Eine andere Ausführungsform der Erfindung umfasst eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine immunmodulatorische Verbindung, wie durch Formel (I) definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon umfasst.

**[0032]** Von der Erfindung werden auch eine einzelne Einheit umfassende Dosierungsformen, welche eine immunmodulatorische Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon umfassen, umfasst.

**[0033]** Eine andere Ausführungsform der Erfindung umfasst einen Kit, umfassend: eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine immunmodulatorische Verbindung, wie durch Formel (I) definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon und einen zweiten Wirkstoff oder Dexamethason oder Anweisungen zur Verwendung. Die Erfindung umfasst des Weiteren Kits, welche eine einzelne Einheit umfassende Dosierungsformen umfassen.

**[0034]** Eine Ausführungsform der Erfindung umfasst die Verwendung, wie in Anspruch 1 definiert, welche umfasst, an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, eine therapeutisch wirksame Menge einer immunmodulatorischen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Solvats, Hydrats, Stereoisomers oder Clathrats davon und eine therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Menge eines zweiten Wirkstoffs zu verabreichen.

**[0035]** Der zweite Wirkstoff ist vorzugsweise ein hämopoetischer Wachstumsfaktor, ein Zytokin, ein Antikrebsmittel, ein Antibiotikum, ein Antipilzmittel, ein entzündungshemmendes Mittel, ein immunsuppressives Mittel, wie ein Cyclosporin, eine herkömmliche Therapie für MDS oder ein anderes chemotherapeutisches Mittel, das beispielsweise in der Physician's Desk Reference 2002 gefunden wird. Bevorzugte Antikrebsmittel oder bei Krebserkrankungen zum Einsatz kommende Chemotherapeutika sind Apoptose-induzierende Mittel, Topoisomerase-Inhibitoren, Anti-Angiogenese-Verbindungen, Mikrotubuli stabilisierende Mittel, alkylierende Mittel und andere bekannte herkömmliche Krebs-Chemotherapien. Die am meisten bevorzugten zweiten Wirkstoffe sind jene, die in der Lage sind, die Blutproduktion zu beeinflussen oder zu verbessern. Zweite Wirkstoffe können große Moleküle (z. B. Proteine) oder kleine Moleküle (z. B. synthetische anorganische, metallorganische oder organische Moleküle) sein. Die Beispiele von speziellen zweiten Wirkstoffen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Etanercept (Enbrel®), Imatinib (Glivec®), anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, Infliximab (Remicade®), G-CSF, GM-CSF, EPO, Topotecan, Irinotecan, Pentoxifyllin, Ciprofloxacin, Dexamethason, IL2, IL8, IL18, Ara-C, Vinorelbin, Vinblastin, Isotretinoin und 13-cis-Retinsäure. Diese Erfindung umfasst auch die Verwendung von nativen, in der Natur vorkommenden und rekombinanten Proteinen. Die Erfindung umfasst ferner Mutanten und Derivate (z. B. modifizierte Formen) von in der Natur vorkommenden Proteinen, die in vivo wenigstens einen Teil der pharmakologischen Aktivität der Proteine, auf welchen sie basieren, zeigen. Beispiele von Mutanten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Proteine, die einen oder mehrere Aminosäurereste aufweisen, die sich von den entsprechenden Resten in den in der Natur vorkommenden Formen der Proteine unterscheiden. Von dem Begriff „Mutanten“ werden auch Proteine umfasst, denen Kohlenhydrat-Gruppierungen fehlen, die normalerweise in ihren in der Natur vorkommenden Formen vorhanden sind (z. B. nicht-glycosylierte Formen). Beispiele von Derivaten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf pegylierte Derivate und Fusionsproteine, wie Proteine, die durch Fusionieren von IgG1 oder IgG3 mit dem Protein oder aktiven Abschnitt des Proteins von Interesse gebildet werden. Siehe z. B. Penichet, M. L., und Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248: 91–101 (2001). Impfstoffe, die eine Sekretion von Proteinen, die hier offenbart werden, wie auch von pharmakologisch aktiven Mutanten, Derivaten und Fusionen davon bewirken, werden von der Erfindung ebenfalls umfasst.

**[0036]** Ohne durch Theorie eingeschränkt werden zu wollen, wird angenommen, dass bestimmte immunmodulatorische Verbindungen und Proteine bei der Behandlung oder Kontrolle von MDS in komplementären oder synergistischen Weisen wirken können. Es wird auch angenommen, dass bestimmte Proteine bestimmte abträgliche Wirkungen, die mit einigen immunmodulatorischen Verbindungen verbunden sind, verringern oder eliminieren können, wodurch die Verabreichung von größeren Mengen einer immunmodulatorischen Verbindung an Patienten und/oder eine Erhöhung der Bereitschaft der Patienten, eine Therapie einzuhalten, ermöglicht wird. Es wird weiter angenommen, dass einige immunmodulatorische Verbindungen bestimmte abträgliche Wirkungen, die mit einigen auf Proteinen basierenden MDS-Therapien verbunden sind, verringern oder eliminieren können, wodurch die Verabreichung von größeren Mengen von Protein an Patienten und/oder eine Erhöhung der Bereitschaft der Patienten, eine Therapie einzuhalten, ermöglicht wird.

**[0037]** Da sich in bestimmten Stadien von MDS eine unvermeidbare leukämische Transformation entwickelt, kann eine Transplantation von Stammzellen des peripheren Bluts, eines hämopoetischen Stammzellpräparats

oder von Knochenmark erforderlich sein. Es wird angenommen, dass die kombinierte Verwendung einer immunmodulatorischen Verbindung und einer Transplantation von Stammzellen bei einem Patienten, der an MDS leidet, einen einzigartigen und unerwarteten Synergismus bereitstellt. Insbesondere, ohne durch eine Theorie eingeschränkt zu werden, wird angenommen, dass eine immunmodulatorische Verbindung immunmodulatorische Aktivität zeigt, die additive oder synergistische Wirkungen bereitstellen kann, wenn sie gleichzeitig mit einer Transplantationstherapie verabreicht wird. Immunmodulatorische Verbindungen können in Kombination mit einer Transplantationstherapie ihre Wirkung entfalten, wodurch Komplikationen, die mit der invasiven Transplantationsprozedur und dem Risiko einer damit in Zusammenhang stehenden Graft-versus-Rost-Reaktion (GVHD) verbunden sind, verringert werden. Dementsprechend betrifft diese Erfindung die Verwendung, wie in Anspruch 1 definiert, welche umfasst, an einen Patienten (z. B. einen Menschen) eine immunmodulatorische Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon vor, während oder nach einer Transplantationstherapie zu verabreichen.

**[0038]** Die Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, eine einzelne Einheit umfassende Dosierungsformen und Kits, die eine oder mehrere immunmodulatorische Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon, einen zweiten Wirkstoff und/oder Blut oder Zellen für eine Transplantationstherapie umfassen. Der Kit kann beispielsweise eine oder mehrere Verbindungen der Erfindung, Stammzellen für eine Transplantation und ein immunsuppressives Mittel, Antibiotikum oder anderes Arzneimittel, von denen jedes verwendet werden soll, um den MDS-Patienten zu behandeln, enthalten.

#### 4.1. IMMUNMODULATORISCHE VERBINDUNGEN

**[0039]** Verbindungen, die in der Erfindung gemäß Anspruch 1 verwendet werden, sind racemisch, stereomerangereichert oder stereomerenrein.

**[0040]** Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bedeutet der Begriff „stereomerenrein“ eine Zusammensetzung, die ein Stereoisomer einer Verbindung umfasst und im Wesentlichen frei ist von anderen Stereoisomeren jener Verbindung. Beispielsweise wird eine stereomerenreine Zusammensetzung einer Verbindung, die ein chirales Zentrum aufweist, im Wesentlichen frei von dem entgegengesetzten Enantiomer der Verbindung sein. Eine stereomerenreine Zusammensetzung einer Verbindung, die zwei chirale Zentren aufweist, wird im Wesentlichen frei von anderen Diastereomeren der Verbindung sein. Eine typische stereomerenreine Verbindung umfasst mehr als 80 Gew.-% von einem Stereoisomer der Verbindung und weniger als 20 Gew.-% von anderen Stereoisomeren der Verbindung, mehr bevorzugt mehr als 90 Gew.-% von einem Stereoisomer der Verbindung und weniger als 10 Gew.-% von den anderen Stereoisomeren der Verbindung, sogar noch mehr bevorzugt mehr als 95 Gew.-% von einem Stereoisomer der Verbindung und weniger als 5 Gew.-% von den anderen Stereoisomeren der Verbindung und am meisten bevorzugt mehr als 97 Gew.-% von einem Stereoisomer der Verbindung und weniger als 3 Gew.-% von den anderen Stereoisomeren der Verbindung. Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bedeutet der Begriff „stereomerangereichert“ eine Zusammensetzung, die mehr als 60 Gew.-% von einem Stereoisomer einer Verbindung, vorzugsweise mehr als 70 Gew.-%, mehr bevorzugt mehr als 80 Gew.-% von einem Stereoisomer einer Verbindung umfasst. Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bedeutet der Begriff „enantiomerenrein“ eine stereomerenreine Zusammensetzung einer Verbindung, die ein chirales Zentrum aufweist. In ähnlicher Weise bedeutet der Begriff „stereomerangereichert“ eine stereomerangereicherte Zusammensetzung einer Verbindung, die ein chirales Zentrum aufweist.

**[0041]** Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, umfasst der Begriff „immunmodulatorische Verbindungen“ oder „IMiDs™“ (Celgene Corporation), der hier verwendet wird, kleine organische Moleküle, die TNF $\alpha$ , durch LPS induziertes Monozyten-IL1 $\beta$  und -IL12 ausgeprägt inhibieren und die IL6-Produktion teilweise inhibieren und die in Anspruch 1 durch Formel (I) definiert werden.

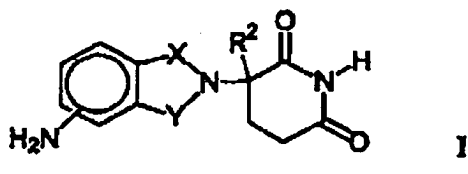
**[0042]** TNF $\alpha$  ist ein inflammatorisches Zytokin, das durch Makrophagen und Monozyten während einer akuten Entzündung produziert wird. TNF $\alpha$  ist für ein vielgestaltiges Spektrum von Signalisierungsereignissen innerhalb von Zellen verantwortlich. TNF $\alpha$  kann eine pathologische Rolle bei Krebs spielen. Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, ist eine der biologischen Wirkungen, die durch die immunmodulatorischen Verbindungen der Erfindung der Formel (I) ausgeübt werden, die Verringerung der Synthese von TNF $\alpha$ . Immunmodulatorische Verbindungen der Erfindung verstärken den Abbau von TNF $\alpha$ -mRNA.

**[0043]** Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, können des Weiteren immunmodulatorische Verbindungen, die im Rahmen der Erfindung verwendet werden, auch starke Co-Stimulatoren von T-Zel-



len sein und die Zellproliferation dramatisch in einer dosisabhängigen Weise erhöhen. Immunmodulatorische Verbindungen der Erfindung können auch eine größere co-stimulatorische Wirkung auf die CD8+ T-Zell-Untergruppe als auf die CD4+ T-Zell-Untergruppe haben. Zusätzlich weisen die Verbindungen vorzugsweise entzündungshemmende Eigenschaften auf und co-stimulieren T-Zellen effizient.

**[0044]** Die immunmodulatorischen Verbindungen der Erfindung sind 1-Oxo- und 1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-isoindoline, die in dem Benzo-Ring mit Amino substituiert sind, wie in dem U. S.-Patent Nr. 5,635,517 beschrieben. Diese Verbindungen werden durch die Formel (I) definiert:

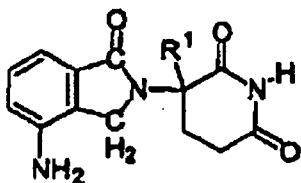
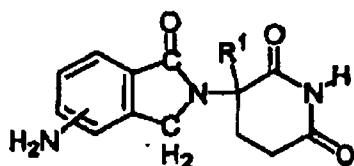
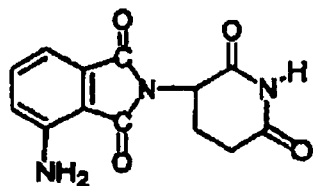
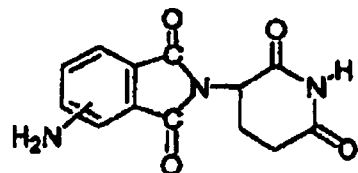


in welcher eines von X und Y C=O ist, das andere von X und Y C=O oder CH<sub>2</sub> ist, und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl ist. Spezielle immunmodulatorische Verbindungen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf:

1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-aminoisoindolin;  
 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-aminoisoindolin;  
 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-aminoisoindolin;  
 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-7-aminoisoindolin;  
 1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-aminoisoindolin;  
 und 1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-aminoisoindolin.

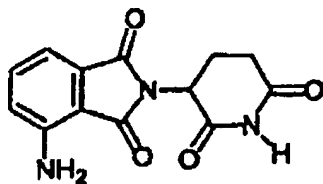
**[0045]** Andere spezielle immunmodulatorische Verbindungen der Erfindung gehören zu einer Klasse von substituierten 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)phthalimiden und substituierten 2-(2,6-Dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolen, wie jene, die in den U. S.-Patenten Nr. 6,281,230; 6,316,471; 6,335,349; und 6,476,052 und der Internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/US97/13375 (Internationale Veröffentlichung Nr. WO 98/03502) beschrieben werden.

**[0046]** Für diese Klasse repräsentative Verbindungen haben die Formeln:

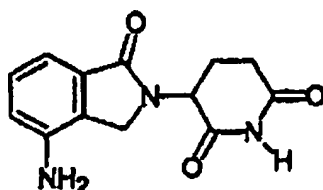


worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl ist. In einer separaten Ausführungsform umfasst die Erfindung die Verwendung von enantiomerenreinen Formen (z. B. optisch reinen (R)- oder (S)-Enantiomeren) von diesen Verbindungen.

**[0047]** Die am meisten bevorzugten immunmodulatorischen Verbindungen der Erfindung sind 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo-(3-piperidyl))-isoindolin-1,3-dion und 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion. Die Verbindungen können über Standard-Syntheseverfahren erhalten werden (siehe z. B. U. S.-Patent Nr. 5,635,517). Die Verbindungen sind von Celgene Corporation, Warren, NJ, erhältlich. 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo-(3-piperidyl))-isoindolin-1,3-dion (ACTIMID™) hat die folgende chemische Struktur:



3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (REVIMID™) hat die folgende chemische Struktur:



**[0048]** Die Verbindungen der Erfindung können entweder kommerziell erworben oder gemäß den Verfahren, die in den Patenten oder Patentveröffentlichungen, die hier offenbart werden, beschrieben werden, hergestellt werden. Ferner können optisch reine Verbindungen asymmetrisch synthetisiert oder unter Verwendung von bekannten Auftrennungsgagentien oder chiralen Säulen wie auch von anderen Standard-Synthesetechniken der organischen Chemie aufgetrennt werden.

**[0049]** Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, umfasst der Begriff "pharmazeutisch verträgliches Salz" nicht-toxische Säure- und Basenadditionssalze der Verbindung, auf welche sich der Begriff bezieht. Verträgliche nicht-toxische Säureadditionssalze umfassen jene, die abgeleitet sind von organischen und anorganischen Säuren oder Basen, die in diesem Fachgebiet bekannt sind, welche beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Maleinsäure, Sorbinsäure, Aconitsäure, Salicylsäure, Phthalsäure, Embolsäure (Embonsäure), Önanthsäure und dergleichen umfassen.

**[0050]** Verbindungen, die von saurer Natur sind, sind in der Lage, Salze mit verschiedenen pharmazeutisch verträglichen Basen zu bilden. Die Basen, die verwendet werden können, um pharmazeutisch verträgliche Basenadditionssalze von solchen sauren Verbindungen herzustellen, sind jene, die nicht-toxische Basenadditionssalze bilden, d. h. Salze, welche pharmakologisch verträgliche Kationen enthalten, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze und insbesondere die Calcium-, Magnesium-, Natrium- oder Kaliumsalze, aber nicht darauf beschränkt. Geeignete organische Basen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf N,N-Dibenzylethylen-diamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumain (N-Methylglucamin), Lysin und Procain.

**[0051]** Es sollte angemerkt werden, dass, wenn es eine Diskrepanz zwischen einer gezeigten Struktur und einem Namen, der jener Struktur gegeben wird, gibt, der gezeigten Struktur mehr Gewicht zugestanden werden soll. Zusätzlich soll, wenn die Stereochemie einer Struktur oder eines Abschnitts einer Struktur nicht beispielsweise mit fettgedruckten oder gestrichelten Linien angegeben ist, die Struktur oder der Abschnitt der Struktur so interpretiert werden, dass sie bzw. er alle Stereoisomere davon umfasst.

#### 4.2. ZWEITE WIRKSTOFFE

**[0052]** In den Verfahren und Zusammensetzungen der Erfindung können zusammen mit einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung ein oder mehrere zweite Wirkstoffe verwendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die zweiten Wirkstoffe in der Lage, den Prozess der Produktion von Blutzellen zu beeinflussen oder zu verbessern. Spezielle zweite Wirkstoffe stimulieren auch die Teilung und Differenzierung von determinierten erythrozytären Vorläuferzellen zu Zellen in vitro oder in vivo.

**[0053]** Zweite Wirkstoffe können große Moleküle (z. B. Proteine) oder kleine Moleküle (z. B. synthetische an-

organische, metallorganische oder organische Moleküle) sein. Die zweiten Wirkstoffe umfassen, sind aber nicht beschränkt auf hämopoetische Wachstumsfaktoren, Zytokine, Antikrebsmittel, Antibiotika, Proteasom-Inhibitoren, immunsuppressive Mittel und andere Therapeutika, die hier diskutiert werden. Besondere Mittel umfassen, sind aber nicht beschränkt auf G-CSF, GM-CSF, EPO, Dexamethason, Topotecan, Pentoxifyllin, Irinotecan, Ciprofloxacin, Vinorelbin, IL2, IL8, IL18, Ara-C, Isotretinoin, 13-cis-Retinsäure, 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA), 5-AZA-2'-desoxycytidin, 9-Nitrocamp-tothecin, Transretinsäure, Amifostin, Amphotericin B, und liposomales Amphotericin B, monoklonalen anti-CD-20-Antikörper, Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), Arsentrioxid, Azacytidin, Bevacizumab, monoklonalen Bismuth-Antikörper, Bryostatin, Busulfan, Caspofunginacetat, Celocoxib, Cladribin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cytarabin, Cytosin, Daunorubicin, Depsipeptid, Etoposid, Farresytransferaseinhibitor, Flavopiridol, Flt3-Ligand, Fludarabin, Gentuzumab, Ozogomicin (Mylotarg), Etanercept (Enbrel®), Imatinib (Glivec®), anti-TNF $\alpha$ -Antikörper, Infliximab (Remicade®), humanisierten monoklonalen anti-VEGF-Antikörper, Idarubicin, Leucovorin, Melphalan, Mitoxantron, den monoklonalen Antikörper ABX-CBL, den monoklonalen Antikörper CD52, Mycophenolat, Mofetil, Oblimersen, omega-3-Fettsäuren, Pentostatin, Phenylbutyrat, PR1-Leukämie-Peptid-Impfstoff, Montanid, Proteasom-Inhibitor, Natriumphe-nylbutyrat, Natriumsalicylat, Temozolomid, Thymoglobulin, Troxatyl, Tumornekrosefaktor-Rezeptor-IgG-Chimäre, den humanisierten monoklonalen Yttrium Y 90-Antikörper M195. In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung wird eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung in Kombination mit Pentoxifyllin, Ciprofloxacin und/oder Dexamethason verwendet.

**[0054]** Diese Erfindung umfasst auch die Verwendung von nativen, in der Natur vorkommenden und rekombinanten Proteinen. Die Erfindung umfasst des Weiteren Mutanten und Derivate (z. B. modifizierte Formen) von in der Natur vorkommenden Proteinen, die in vivo zumindest einen Teil der pharmakologischen Aktivität der Proteine, auf welchen sie basieren, zeigen. Beispiele von Mutanten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Proteine, die einen oder mehrere Aminosäurereste aufweisen, die sich von den entsprechenden Resten in den in der Natur vorkommenden Formen der Proteine unterscheiden. Auch von dem Begriff „Mutanten“ umfasst werden Proteine, denen Kohlenhydrat-Gruppierungen fehlen, die normalerweise in ihren in der Natur vorkommenden Formen vorhanden sind (z. B. nicht-glycosylierte Formen). Beispiele von Derivaten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf pegylierte Derivate und Fusionsproteine, wie Proteine, die gebildet werden, indem IgG1 oder IgG3 mit dem Protein oder aktiven Abschnitt des Proteins von Interesse fusioniert werden. Siehe z. B. Penichet, M. L., und Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248: 91–101 (2001).

**[0055]** Rekombinante und mutierte Formen von G-CSF können hergestellt werden, wie in den U. S.-Patenten Nr. 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; und 5,580,755 beschrieben. Rekombinante und mutierte Formen von GM-CSF können hergestellt werden, wie in den U. S.-Patenten Nr. 5,391,485; 5,393,870; und 5,229,496 beschrieben. Tatsächlich werden rekombinante Formen von G-CSF und GM-CSF gegenwärtig in den Vereinigten Staaten für die Behandlung von Symptomen, die mit spezifischen Chemotherapien assoziiert sind, vertrieben. Eine rekombinante Form von G-CSF, die als Filgrastim bekannt ist, wird in den Vereinigten Staaten unter dem Handelsnamen NEUPOGEN® vertrieben. NEUPOGEN® ist dafür bekannt, die Teilung und Reifung von Granulozyten, hauptsächlich Neutrophilen, bei MDS-Patienten zu stimulieren und die erythrozytäre Antwort in Kombination mit EPO zu verstärken. Physician's Desk Reference, 587–592 (56. Aufl., 2002). Eine rekombinante Form von GM-CSF, die als Sargramostim bekannt ist, wird ebenfalls in den Vereinigten Staaten unter dem Handelsnamen LEUKINE® vertrieben. LEUKINE® ist dafür bekannt, die Teilung und Reifung von früheren Knochenmarks- und Makrophagen-Vorläuferzellen zu verstärken, und es ist berichtet worden, dass es Granulozyten erhöht. Physician's Desk Reference, 1755–1760 (56. Aufl., 2002). Eine rekombinante Form von EPO, die als Epoetin alfa bekannt ist, wird in den Vereinigten Staaten unter dem Handelsnamen EPOGEN® vertrieben. EPOGEN® wird verwendet, um die Produktion der roten Blutkörperchen zu stimulieren, indem Teilung und Reifung von determinierten Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen stimuliert werden. Es ist berichtet worden, dass EPOGEN® bei 20–26% der MDS-Patienten, wenn es für sich allein verabreicht wird, und bei bis zu 48% der Patienten, wenn es mit G-CSF oder GM-CSF kombiniert wird, wirksam ist. Physician's Desk Reference, 582–587 (56. Aufl., 2002).

**[0056]** Ein Wachstumsfaktor oder Zytokin, wie G-CSF, GM-CSF und EPO, kann auch in Form eines Impfstoffs verabreicht werden. Beispielsweise können Impfstoffe, die Zytokine, wie G-CSF und GM-CSF, sekretieren oder die Sekretion davon bewirken, in der Verwendung der Erfindung verwendet werden. Siehe z. B. Emens, L. A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3 (1): 77–84 (2001).

**[0057]** Andere Verbindungen, die in Kombination mit einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung verabreicht oder verwendet werden können, umfassen jene, die in der „U. S. provisional patent application“ Nr. 60/380,843, eingereicht am 17. Mai 2002, offenbart werden.

## 4.3. VERWENDUNG DER VERBINDUNGEN DER FORMEL (I)

**[0058]** Die Erfindung betrifft die Verwendung, wie in Anspruch 1 definiert. Die mit MDS assoziierten Symptome umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Zytopenie, Bizytopenie (zwei defiziente Zelllinien) und Panzytopenie (drei defiziente Zelllinien). Wie hier verwendet, sofern nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff „Behandeln“ auf die Verabreichung einer Zusammensetzung nach der Manifestation von Symptomen von MDS.

**[0059]** Die Erfindung gemäß der Verwendung, wie in Anspruch 1 definiert, umfasst, Patienten mit primärem und sekundärem MDS zu behandeln. Sie umfasst des Weiteren, Patienten zu behandeln, die zuvor aufgrund eines MDS behandelt worden sind, wie auch jene, die nicht zuvor aufgrund eines MDS behandelt worden sind. Da Patienten mit MDS heterogene klinische Manifestationen und variierende klinische Folgen aufweisen, ist ersichtlich geworden, dass ein Staging der Patienten gemäß ihrer Prognose und Einführungstherapie abhängig von der Schwere und dem Stadium erforderlich ist. Tatsächlich kann die Verwendung dieser Erfindung in verschiedenen Stadien von Behandlungen für Patienten mit einer oder mehreren Arten von MDS verwendet werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf refraktäre Anämie (RA), RA mit einen Ring aufweisenden Sideroblasten (RARS), RA mit einem Überschuss von Blasten (RAEB), RA mit einem Überschuss von Blasten in Transformation (RAEB-T) oder chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML). Die Erfindung zieht auch in Betracht, Patienten zu behandeln, bei denen die Diagnose unter Verwendung der IPSS für MDS, die oben diskutiert worden sind, erstellt worden ist. Greenberg et al., Blood 1997 (89): 2079–88.

**[0060]** Die Verwendung dieser Erfindung umfasst ein Verabreichen einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Solvats, Hydrats, Stereoisomers oder Clathrats davon an einen Patienten (z. B. einen Menschen), der an MDS leidet oder wahrscheinlich leidet. Spezielle Patientenpopulationen umfassen die älteren Menschen, d. h. mit einem Alter von 60 und darüber, wie auch jene mit einem Alter über 35 Jahre. Patienten mit einer familiären Vorgeschichte von MDS oder Leukämie sind auch bevorzugte Kandidaten für präventive Behandlungspläne.

**[0061]** In einer Ausführungsform der Erfindung wird eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oral und in einer einzelnen oder aufgeteilten täglichen Dosen in einer Menge von 0,10 bis 150 mg/Tag verabreicht. In einer besonderen Ausführungsform wird 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo-(3-piperidyl))-isoindolin-1,3-dion (Actimid™) in einer Menge von 0,1 bis 1 mg pro Tag oder alternativ 5 mg jeden zweiten Tag verabreicht. 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (Revimid™) kann vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 25 mg pro Tag oder alternativ 25 bis 50 mg jeden zweiten Tag verabreicht werden.

## 4.3.1. Kombinationstherapie mit einem zweiten Wirkstoff

**[0062]** Eine besondere Verwendung der Erfindung umfasst ein Verabreichen 1) einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung gemäß Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Solvats, Hydrats, Stereoisomers oder Clathrats davon und 2) eines zweiten Wirkstoffs oder aktiven Bestandteils. Beispiele von immunmodulatorischen Verbindungen der Erfindung werden hier offenbart (siehe z. B. Abschnitt 4.1); und Beispiele der zweiten Wirkstoffe werden ebenfalls hier offenbart (siehe z. B. Abschnitt 4.2).

**[0063]** Eine Verabreichung der immunmodulatorischen Verbindungen und der zweiten Wirkstoffe an einen Patienten kann gleichzeitig oder sequentiell über die gleiche oder unterschiedliche Verabreichungsrouten erfolgen. Die Eignung einer bestimmten Verabreichungsrouten, die für einen bestimmten Wirkstoff eingesetzt wird, wird von dem Wirkstoff selbst (z. B. ob er oral verabreicht werden kann, ohne zu zerfallen, bevor er in den Blutstrom eintritt) und der Erkrankung, die behandelt wird, abhängen. Eine bevorzugte Verabreichungsrouten für eine immunmodulatorische Verbindung ist oral. Bevorzugte Verabreichungsrouten für die zweiten Wirkstoffe oder aktiven Bestandteile der Erfindung sind den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt. Siehe z. B. Physician's Desk Reference, 1755–1760 (56. Aufl., 2002).

**[0064]** In einer Ausführungsform wird der zweite Wirkstoff intravenös oder subkutan und einmal oder zweimal täglich in einer Menge von 1 bis 1000 mg, 5 bis 500 mg, 10 bis 350 mg oder 50 bis 200 mg verabreicht. Die spezielle Menge des zweiten Wirkstoffs wird von dem speziellen Mittel, das verwendet wird, der Art von MDS, die behandelt wird, der Schwere und dem Stadium des MDS und der bzw. den Menge(n) von immunmodulatorischen Verbindungen der Erfindung und jeglichen optionalen zusätzlichen Wirkstoffen, die dem Patienten gleichzeitig verabreicht werden, abhängen. In einer bestimmten Ausführungsform ist der zweite Wirkstoff GM-CSF, G-CSF, EPO, Transretinsäure, Dexamethason, Topotecan, Pentoxifyllin, Ciprofloxacin, Dexamethason, IL2, IL8, IL18, Ara-C, Vinorelbin oder eine Kombination davon. GM-CSF wird in einer Menge von 60 bis

500 µg/m<sup>2</sup> intravenös über 2 h oder von 5 bis 12 µg/m<sup>2</sup>/Tag subkutan verabreicht. G-CSF wird subkutan zu Beginn in einer Menge von 1 µg/kg/Tag verabreicht und kann abhängig von dem Anstieg der gesamten Granulozytenzahlen angepasst werden. Die Aufrechterhaltungsdosis ist 300 (bei kleineren Patienten) oder 480 µg subkutan. EPO wird subkutan in einer Menge von 10000 Einheiten dreimal wöchentlich verabreicht.

#### 4.3.2. Verwendung mit einer Transplantationstherapie

**[0065]** In noch einer anderen Ausführungsform umfasst diese Erfindung, die immunmodulatorische Verbindung der Erfindung, wie durch Formel (I) definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon in Verbindung mit einer Transplantationstherapie zu verabreichen. Wie hier anderswo diskutiert, basiert die Behandlung von MDS auf den Stadien und Mechanismen der Erkrankung. Da sich in bestimmten Stadien eines MDS eine unvermeidbare leukämische Transformation entwickelt, kann eine Transplantation von Stammzellen des peripheren Bluts, eines hämopoetischen Stammzellpräparats oder von Knochenmark erforderlich werden. Die kombinierte Verwendung der immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung und einer Transplantationstherapie stellt einen einzigartigen und unerwarteten Synergismus bereit. Insbesondere zeigt eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung eine immunmodulatorische Aktivität, die additive oder synergistische Wirkungen bereitstellen kann, wenn sie gleichzeitig mit einer Transplantationstherapie bei Patienten mit MDS verabreicht wird. Eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung kann in Kombination mit einer Transplantationstherapie Wirkung entfalten, um Komplikationen, die mit dem invasiven Transplantationsverfahren und dem Risiko einer damit in Zusammenhang stehenden Graftversus-Rost-Reaktion (GVHD) verbunden sind, zu verringern. Diese Erfindung nach Anspruch 1 umfasst, an einen Patienten (z. B. einen Menschen) eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon vor, während oder nach der Transplantation von Nabelschnurblut, plazentarem Blut, Stammzellen des peripheren Bluts, eines Präparats von hämopoetischen Stammzellen oder Knochenmark zu verabreichen. Beispiele von Stammzellen, die für eine Verwendung in den Verfahren der Erfindung geeignet sind, werden in der „U. S. provisional patent application“ Nr. 60/372,348, eingereicht am 12. April 2002, von R. Hariri et al., offenbart.

#### 4.3.3. Zyklische Therapie

**[0066]** In bestimmten Ausführungsformen werden die therapeutischen Mittel der Erfindung an einen Patienten zyklisch verabreicht. Eine zyklische Therapie umfasst die Verabreichung eines ersten Mittels für eine Zeitspanne, gefolgt von der Verabreichung des Mittels und/oder des zweiten Mittels für eine Zeitspanne, und ein Wiederholen dieser sequentiellen Verabreichung. Eine zyklische Therapie kann die Entwicklung von Resistenz gegen eine oder mehrere der Therapien verringern, die Nebenwirkungen von einer der Therapien vermeiden oder verringern und/oder verbessert die Wirksamkeit der Behandlung.

**[0067]** In einer besonderen Ausführungsform werden therapeutische Mittel in einem Zyklus von 16 Wochen, etwa einmal oder zweimal täglich, verabreicht. Ein Zyklus kann die Verabreichung eines therapeutischen oder prophylaktischen Mittels und mindestens eine (1) oder drei (3) Wochen Ruhe umfassen. Die Anzahl von Zyklen, die verabreicht werden, beträgt 1 bis 12 Zyklen, typischerweise 2 bis 10 Zyklen und noch typischer 2 bis 8 Zyklen.

#### 4.4. PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN UND EINE EINZELNE EINHEIT UMFASSENDE DOSIERUNGSFORMEN

**[0068]** Pharmazeutische Zusammensetzungen können bei der Herstellung von individuellen, eine einzelne Einheit umfassenden Dosierungsformen verwendet werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen umfassen eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon. Pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen können des Weiteren ein oder mehrere Hilfsstoffe umfassen.

**[0069]** Pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen können auch einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe umfassen. Folglich umfassen pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen die hier offenbarten Wirkstoffe (z. B. eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon und einen zweiten Wirkstoff). Beispiele von optionalen zusätzlichen Wirkstoffen werden hier offenbart (siehe z. B. Abschnitt 4.2).

**[0070]** Eine einzelne Einheit umfassende Dosierungsformen sind für eine orale, mukosale (z. B. nasale, sublinguale, vaginale, bukkale oder rektale) oder parenterale (z. B. subkutane, intravenöse, über eine Bolus-Injektion)

tion erfolgende, intramuskuläre oder intraarterielle), transdermale oder transkutane Verabreichung an einen Patienten geeignet. Beispiele von Dosierungsformen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf: Tabletten, Capletten, Kapseln, wie weiche elastische Gelatine-Kapseln, Oblatenkapseln, Trochisken, Pastillen, Dispersionen, Zäpfchen, Pulver, Aerosole (z. B. Nasensprays oder Inhalatoren), Gele, flüssige Dosierungsformen, die für eine orale oder mukosale Verabreichung an einen Patienten geeignet sind, einschließlich Suspensionen (z. B. wässrige oder nicht-wässrige flüssige Suspensionen, Öl-in-Wasser-Emulsionen oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsionen), Lösungen und Elixire; flüssige Dosierungsformen, die für eine parenterale Verabreichung an einen Patienten geeignet sind, und sterile Feststoffe (z. B. kristalline oder amorphe Feststoffe), die rekonstituiert werden können, um flüssige Dosierungsformen, die für eine parenterale Verabreichung an einen Patienten geeignet sind, bereitzustellen.

**[0071]** Die Zusammensetzung, Gestalt und Art der Dosierungsformen wird typischerweise abhängig von deren Verwendung variieren. Beispielsweise kann eine Dosierungsform, die bei der akuten Behandlung einer Erkrankung verwendet wird, größere Menge von einem oder mehreren der Wirkstoffe, die diese enthält, enthalten als eine Dosierungsform, die bei der chronischen Behandlung derselben Erkrankung verwendet wird. In ähnlicher Weise kann eine parenterale Dosierungsform geringere Mengen von einem oder mehreren der Wirkstoffe, die diese enthält, enthalten als eine orale Dosierungsform, die verwendet wird, um dieselbe Krankheit zu behandeln. Diese und andere Arten und Weisen, in welchen spezielle Dosierungsformen, die durch diese Erfindung umfasst werden, sich voneinander unterscheiden werden, werden den Fachleuten auf diesem Gebiet leicht ersichtlich sein. Siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Aufl., Mack Publishing, Easton PA (1990).

**[0072]** Typische pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen umfassen einen oder mehrere Hilfsstoffe. Geeignete Hilfsstoffe sind den Fachleuten auf dem Gebiet der Pharmazie wohl bekannt und nicht-einschränkende Beispiele von geeigneten Hilfsstoffen werden hier angegeben. Ob ein bestimmter Hilfsstoff für ein Einbringen in eine pharmazeutische Zusammensetzung oder Dosierungsform geeignet ist, hängt von verschiedenen Faktoren, die in diesem Fachgebiet wohl bekannt sind, ab, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Art und Weise, auf welche die Dosierungsform an einen Patienten verabreicht werden wird. Beispielsweise können orale Dosierungsformen, wie Tabletten, Hilfsstoffe enthalten, die für eine Verwendung in parenteralen Dosierungsformen nicht geeignet sind. Die Eignung eines bestimmten Hilfsstoffs kann auch von den speziellen Wirkstoffen in der Dosierungsform abhängen. Beispielsweise kann die Zersetzung von einigen Wirkstoffen durch einige Hilfsstoffe, wie Lactose, oder wenn sie gegenüber Wasser exponiert werden, beschleunigt werden. Wirkstoffe, die primäre oder sekundäre Amine umfassen, sind hinsichtlich einer solchen beschleunigten Zersetzung besonders empfindlich. Folglich umfasst diese Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen, die wenig, wenn überhaupt, Lactose oder andere Mono- oder Disaccharide enthalten. Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „Lactose-frei“, dass die Menge von Lactose, die vorhanden ist, wenn überhaupt, nicht ausreichend ist, um die Abbaurate eines Wirkstoffs substantiell zu erhöhen.

**[0073]** Lactose-freie Zusammensetzungen können Hilfsstoffe umfassen, die in diesem Fachgebiet wohl bekannt sind und beispielsweise in der U. S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) aufgelistet sind. Allgemein umfassen Lactose-freie Zusammensetzungen Wirkstoffe, ein(en) Bindemittel/Füllstoff und ein Gleitmittel in pharmazeutisch kompatiblen und pharmazeutisch verträglichen Mengen. Bevorzugte Lactose-freie Dosierungsformen umfassen Wirkstoffe, mikrokristalline Cellulose, vorgelierte Stärke und Magnesiumstearat.

**[0074]** Diese Erfindung umfasst weiter wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen, welche Wirkstoffe umfassen, da Wasser den Abbau von einigen Verbindungen vereinfachen kann. Beispielsweise ist die Zugabe von Wasser (z. B. 5%) in dem Fachgebiet der Pharmazie weithin akzeptiert als ein Mittel, um eine Langzeitaufbewahrung zu simulieren, um Merkmale, wie die Lagerbeständigkeit oder die Stabilität von Formulierungen über die Zeit zu bestimmen. Siehe z. B. Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2. Aufl., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, S. 379–80. Tatsächlich beschleunigen Wasser und Wärme die Zersetzung von einigen Verbindungen. Dementsprechend kann die Einwirkung von Wasser auf eine Formulierung von großer Signifikanz sein, da man üblicherweise während Herstellung, Handhabung, Verpackung, Aufbewahrung, Versand und Verwendung von Formulierungen mit Nässe und/oder Feuchtigkeit konfrontiert wird.

**[0075]** Wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen können hergestellt werden unter Verwendung von wasserfreien oder geringe Feuchtigkeit enthaltenden Bestandteilen und von Bedingungen von geringer Nässe oder geringer Feuchtigkeit. Pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen, die Lactose und wenigstens einen Wirkstoff, der ein primäres oder sekundäres Amin umfasst,

umfassen, sind vorzugsweise wasserfrei, wenn ein substantieller Kontakt mit Nässe und/oder Feuchtigkeit während Herstellung, Verpackung und/oder Aufbewahrung erwartet wird.

**[0076]** Eine wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung sollte derart hergestellt und aufbewahrt werden, dass ihre wasserfreie Natur beibehalten wird. Dementsprechend werden wasserfreie Zusammensetzungen vorzugsweise unter Verwendung von Materialien verpackt, die bekanntermaßen eine Exposition gegenüber Wasser verhindern, so dass sie in geeignete Pharmakopöe-Kits aufgenommen werden können. Beispiele für eine geeignete Verpackung umfassen, sind aber nicht beschränkt auf hermetisch versiegelte Folien, Kunststoffe, Einheitsdosis-Behälter (z. B. Ampullen), Blisterpackungen und Streifenpackungen.

**[0077]** Die Erfindung umfasst ferner pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen, die eine oder mehrere Verbindungen umfassen, die die Rate, mit welcher ein Wirkstoff sich zersetzen wird, verringern. Solche Verbindungen, die hier als „Stabilisatoren“ bezeichnet werden, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Antioxidationsmittel, wie Ascorbinsäure, pH-Puffer oder Salz-Puffer.

**[0078]** Wie die Mengen und Arten von Hilfsstoffen können die Mengen und speziellen Arten von Wirkstoffen in einer Dosierungsform abhängig von Faktoren, wie der Route, über welche sie an Patienten verabreicht werden soll, aber nicht darauf beschränkt, variieren. Jedoch umfassen typische Dosierungsformen der Erfindung eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon in einer Menge von 0,10 bis 150 mg. Typische Dosierungsformen umfassen eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat, Hydrat, Stereoisomer oder Clathrat davon in einer Menge von 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150 oder 200 mg. In einer besonderen Ausführungsform umfasst eine bevorzugte Dosierungsform 4-(Amino-2-(2,6-dioxo-(3-piperidyl))-isoindolin-1,3-dion (Actimid™) in einer Menge von 1, 2, 5, 10, 25 oder 50 mg. In einer speziellen Ausführungsform umfasst eine bevorzugte Dosierungsform 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (Revimid™) in einer Menge von 5, 10, 25 oder 50 mg. Typische Dosierungsformen umfassen den zweiten Wirkstoff in einer Menge von 1 bis 1000 mg, von etwa 5 bis 500 mg, von 10 bis 350 mg oder von 50 bis 200 mg. Selbstverständlich wird die spezielle Menge des zweiten Wirkstoffs von dem speziellen verwendeten Mittel, dem Typ von MDS, der behandelt wird, und der bzw. den Menge(n) von immunmodulatorischen Verbindungen der Erfindung und jeglichen optionalen zusätzlichen Wirkstoffen, die an den Patienten gleichzeitig verabreicht werden, abhängen.

#### 4.4.1. ORALE DOSIERUNGSFORMEN

**[0079]** Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Dosierungsformen, wie, aber nicht beschränkt auf Tabletten (z. B. Kautabletten), Capletten, Kapseln und Flüssigkeiten (z. B. aromatisierte Sirupe), angeboten werden. Solche Dosierungsformen enthalten vorher festgelegte Mengen von Wirkstoffen und können durch Verfahren der Pharmazie, die den Fachleuten auf diesem Gebiet wohl bekannt sind, hergestellt werden. Siehe allgemein Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Aufl., Mack Publishing, Easton PA (1990).

**[0080]** Typische orale Dosierungsformen werden hergestellt, indem die Wirkstoffe in einer innigen Mischung mit wenigstens einem Hilfsstoff gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Vermischungstechniken zusammengebracht werden. Hilfsstoffe können ein breites Spektrum von Formen abhängig von der Form von Präparat, die für eine Verabreichung gewünscht wird, aufweisen. Beispielsweise umfassen Hilfsstoffe, die für eine Verwendung in oralen flüssigen oder Aerosol-Dosierungsformen geeignet sind, Wasser, Glykole, Öle, Alkohole, Geschmackstoffe, Konservierungsmittel und Färbemittel, sind aber nicht darauf beschränkt. Beispiele von Hilfsstoffen, die für eine Verwendung in festen oralen Dosierungsformen (z. B. Pulvern, Tabletten, Kapseln und Capletten) geeignet sind, umfassen Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel und Abbaumittel, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0081]** Aufgrund der Leichtigkeit ihrer Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhaftesten oralen Dosierungs-Einheitsformen dar, in welchem Falle feste Hilfsstoffe eingesetzt werden. Sofern gewünscht, können Tabletten durch wässrige oder nicht-wässrige Standardtechniken überzogen werden. Solche Dosierungsformen können durch ein jegliches der Verfahren der Pharmazie hergestellt werden. Im Allgemeinen werden pharmazeutische Zusammensetzungen und Dosierungsformen hergestellt, indem die Wirkstoffe mit flüssigen Trägern, fein verteilten festen Trägern oder beiden gleichförmig und innig vermischt werden und das Produkt dann zu der gewünschten Präsentationsform geformt wird, sofern erforderlich.

**[0082]** Beispielsweise kann eine Tablette durch Verdichten oder Gießen in Formen hergestellt werden. Ver-

dichtete Tabletten können hergestellt werden, indem in einer geeigneten Maschine die Wirkstoffe in einer rieselfähigen Form, wie Pulver oder Körnchen, gegebenenfalls mit einem Hilfsstoff gemischt, verdichtet werden. In einer Form gegossene Tabletten können hergestellt werden, indem in einer geeigneten Maschine eine Mischung der pulverförmigen Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet ist, mittels Formen geformt wird.

**[0083]** Beispiele von Hilfsstoffen, die in oralen Dosierungsformen verwendet werden können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Bindemittel, Füllstoffe, Abbaumittel und Gleitmittel Bindemittel, die für eine Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen geeignet sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Maisstärke, Kartoffelstärke oder andere Stärken, Gelatine, natürliche und synthetische Gummis, wie Akaziengummi, Natriumalginat, Alginsäure, andere Alginat, pulverförmiger Traganth, Guar Gum, Cellulose und deren Derivate (z. B. Ethylcellulose, Celluloseacetat, Calciumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, vorgelierte Stärke, Hydroxypropylmethylcellulose (z. B. Nr. 2208, 2906, 2910), mikrokristalline Cellulose und Mischungen davon.

**[0084]** Geeignete Formen von mikrokristalliner Cellulose umfassen, sind aber nicht beschränkt auf die Materialien, die als AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 vertrieben werden (erhältlich von der FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), und Mischungen davon. Ein spezielles Bindemittel ist eine Mischung von mikrokristalliner Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose, die als AVICEL RC-581 vertrieben wird. Geeignete wasserfreie oder einen geringen Feuchtigkeitsgehalt aufweisende Hilfsstoffe oder Additive umfassen AVICEL-PH-103<sup>TM</sup> und Starch 1500 LM.

**[0085]** Beispiele von Füllstoffen, die für eine Verwendung in den pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen, die hier offenbart werden, geeignet sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Talkum, Calciumcarbonat (z. B. Körnchen oder Pulver), mikrokristalline Cellulose, pulverförmige Cellulose, Dextrate, Kaolin, Mannitol, Kieselsäure, Sorbitol, Stärke, vorgelierte Stärke und Mischungen davon. Das Bindemittel oder der Füllstoff in pharmazeutischen Zusammensetzungen macht typischerweise 50 bis 99 Gew.-% der pharmazeutischen Zusammensetzung oder Dosierungsform aus.

**[0086]** Abbaumittel werden in den Zusammensetzungen verwendet, um Tabletten bereitzustellen, die zerfallen, wenn sie einer wässrigen Umgebung ausgesetzt werden. Tabletten, die zu viel Abbaumittel enthalten, können während der Lagerung zerfallen, während jene, die zu wenig enthalten, möglicherweise nicht mit einer gewünschten Rate oder unter den gewünschten Bedingungen zerfallen. Dementsprechend sollte eine ausreichende Menge von Abbaumittel, die weder zu viel noch zu wenig ist, um die Freisetzung der Wirkstoffe in abträglicher Weise zu verändern, verwendet werden, um feste orale Dosierungsformen der Erfindung herzustellen. Die Menge von verwendetem Abbaumittel variiert basierend auf der Art der Formulierung und kann durch die Fachleute auf diesem Gebiet leicht bestimmt werden. Typische pharmazeutische Zusammensetzungen umfassen 0,5 bis 15 Gew.-% Abbaumittel, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% Abbaumittel.

**[0087]** Abbaumittel, die in pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen verwendet werden können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Agar-Agar, Alginsäure, Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Natriumcroscarmellose, Crospovidon, Kaliumpolacrilin, Natriumstärkeglycolat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, andere Stärken, vorgelierte Stärke, andere Stärken, Tone, andere Algine, andere Cellulosen, Gummis und Mischungen davon.

**[0088]** Gleitmittel, die in pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen verwendet werden können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Calciumstearat, Magnesiumstearat, Mineralöl, leichtes Mineralöl, Glycerin, Sorbitol, Mannitol, Polyethylenglycol, andere Glykole, Stearinsäure, Natriumlaurylsulfat, Talkum, hydriertes pflanzliches Öl (z. B. Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maiskeimöl und Sojabohnenöl), Zinkstearat, Ethyloleat, Ethyllaureat, Agar und Mischungen davon. Zusätzliche Gleitmittel umfassen beispielsweise ein Syloid-Kieselgel (AEROSIL 200, hergestellt von W. R. Grace Co. aus Baltimore, MD), ein koagulierte Aerosol von synthetischem Siliciumdioxid (vertrieben von der Degussa Co. aus Piano, TX), CAB-O-SIL (ein pyrogenes Siliciumdioxid-Produkt, das von der Cabot Co. aus Boston, MA, vertrieben wird) und Mischungen davon. Sofern überhaupt verwendet, werden Gleitmittel typischerweise in einer Menge von weniger als etwa 1 Gew.-% der pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Dosierungsformen, in welche sie eingebracht werden, verwendet.

**[0089]** Eine bevorzugte feste orale Dosierungsform umfasst eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung, wasserfreie Lactose, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Stearinsäure, kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid und Gelatine.



## 4.4.2. DOSIERUNGSFORMEN MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG

**[0090]** Wirkstoffe der Erfindung können durch Mittel mit verzögerter Freisetzung oder durch Abgabevorrichtungen, die den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt sind, verabreicht werden. Beispiele umfassen, sind aber nicht beschränkt auf jene, die in den U. S.-Patenten Nr. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; und 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 und 5,733,566 beschrieben werden. Solche Dosierungsformen können verwendet werden, um eine langsame oder gesteuerte Freisetzung von einem oder mehreren Wirkstoffen zu ermöglichen unter Verwendung von beispielsweise Hydro(xy)propylmethylcellulose, anderen Polymer-Matrices, Gelen, permeablen Membranen, osmotischen Systemen, eine Mehrzahl von Schichten aufweisenden Überzügen, Mikropartikeln, Liposomen, Mikrosphären oder einer Kombination davon, um das gewünschte Freisetzungsprofil bereitzustellen, in variierenden Anteilen. Geeignete Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, die den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt sind, einschließlich jener, die hier beschrieben werden, können für eine Verwendung mit den Wirkstoffen der Erfindung leicht ausgewählt werden. Die Erfindung umfasst folglich eine einzelne Einheit umfassende Dosierungsformen, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, wie Tabletten, Kapseln, Gelcaps (Gelatinekapseln) und Capletten, die für eine gesteuerte Freisetzung angepasst sind, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0091]** Alle pharmazeutischen Erzeugnisse mit gesteuerter Freisetzung haben ein gemeinsames Ziel, die Arzneimitteltherapie über jene, die durch deren nicht-gesteuerte Gegenstücke erzielt wird, hinaus zu verbessern. Idealerweise ist die Verwendung eines optimal gestalteten Präparats mit gesteuerter Freisetzung in einer medizinischen Behandlung gekennzeichnet durch ein Minimum an Arzneimittelsubstanz, das eingesetzt wird, um den Zustand in einem Minimum von Zeit zu heilen oder zu kontrollieren. Vorteile von Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung umfassen länger andauernde Aktivität des Arzneimittels, verringerte Dosierungshäufigkeit und erhöhte Patienten-Compliance. Zusätzlich können Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung verwendet werden, um den Zeitpunkt des Wirkungsbeginns oder andere Merkmale, wie Blutspiegel des Arzneimittels, zu beeinflussen, und können folglich das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. abträglichen Wirkungen) beeinflussen.

**[0092]** Die meisten Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung sind so gestaltet, dass sie anfänglich eine Menge von Arzneimittel (Wirkstoff) freisetzen, die sofort die gewünschte therapeutische Wirkung erzeugt, und schrittweise und kontinuierlich andere Mengen von Arzneimittel freisetzen, um dieses Niveau von therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung über einen längeren Zeitraum hinweg aufrechtzuerhalten. Um diesen konstanten Arzneimittelspiegel im Körper aufrechtzuerhalten, muss das Arzneimittel aus der Dosierungsform freigesetzt werden mit einer Rate, die die Menge an Arzneimittel, die metabolisiert und aus dem Körper ausgeschieden wird, ersetzen wird. Eine gesteuerte Freisetzung eines Wirkstoffs kann durch verschiedene Zustände bzw. Bedingungen stimuliert werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf pH, Temperatur, Enzyme, Wasser oder andere physiologische Bedingungen oder Verbindungen.

## 4.4.3. PARENTERALE DOSIERUNGSFORMEN

**[0093]** Parenterale Dosierungsformen können an Patienten über verschiedene Routen verabreicht werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf subkutan, intravenös (einschließlich Bolus-Injektionen), intramuskulär und intraarteriell. Da deren Verabreichung typischerweise die natürlichen Abwehren von Patienten gegen kontaminierende Stoffe umgeht, sind parenterale Dosierungsformen vorzugsweise steril oder in der Lage, vor einer Verabreichung an einen Patienten sterilisiert zu werden. Beispiele von parenteralen Dosierungsformen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf injektionsfertige Lösungen, trockene Produkte, die bereit sind, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger für eine Injektion gelöst oder suspendiert zu werden, injektionsfertige Suspensionen und Emulsionen.

**[0094]** Geeignete Träger, die verwendet werden können, um parenterale Dosierungsformen der Erfindung bereitzustellen, sind den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt. Beispiele umfassen, sind aber nicht beschränkt auf: „Water for Injection“ (Wasser für die Injektion) USP; wässrige Träger, wie „Sodium Chloride Injection“ (Natriumchlorid-Lösung für die Injektion); „Ringer's Injection“ (Ringer-Lösung für die Injektion), „Dextrose Injection“ (Dextrose-Lösung für die Injektion), „Dextrose and Sodium Chloride Injection“ (Dextrose- und Natriumchlorid-Lösung für die Injektion), und „Lactated Ringer's Injection“ (mit Lactat versetzte Ringer-Lösung für die Injektion), aber nicht darauf beschränkt; mit Wasser mischbare Träger, wie Ethylalkohol, Polyethylenglycol und Polypropylenglycol, aber nicht darauf beschränkt; und nicht-wässrige Träger, wie Maiskeimöl, Baumwollsamöl, Erdnussöl, Sesamöl, Ethyloleat, Isopropylmyristat und Benzylbenzoat, aber nicht darauf beschränkt.

**[0095]** Verbindungen, die die Löslichkeit von einem oder mehreren der hier offenbarten Wirkstoffe erhöhen, können ebenfalls in die parenteralen Dosierungsformen der Erfindung mit aufgenommen werden. Beispielsweise können Cyclodextrin und dessen Derivate verwendet werden, um die Löslichkeit einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung und von deren Derivaten zu erhöhen. Siehe z. B. U. S.-Patent Nr. 5,134,127, das in diese Unterlagen durch Bezugnahme aufgenommen wird.

#### 4.4.4. TOPISCHE UND MUKOSALE DOSIERUNGSFORMEN

**[0096]** Topische und mukosale (über die Schleimhäute zu verabreichende) Dosierungsformen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Sprays, Aerosole, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder andere Formen, die den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt sind. Siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. und 18. Aufl., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); und Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4. Aufl., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Dosierungsformen, die für ein Behandeln von mukosalen Geweben innerhalb der Mundhöhle geeignet sind, können als Mundwässer oder als orale Gele formuliert werden.

**[0097]** Geeignete Hilfsstoffe (z. B. Träger und Verdünnungsmittel) und andere Materialien, die verwendet werden können, um topische und mukosale Dosierungsformen bereitzustellen, sind den Fachleuten auf dem Gebiet der Pharmazie wohl bekannt und hängen von dem jeweiligen Gewebe, auf welches eine gegebene pharmazeutische Zusammensetzung oder Dosierungsform aufgetragen werden wird, ab. Mit jener Tatsache im Gedächtnis umfassen typische Hilfsstoffe Wasser, Aceton, Ethanol, Ethylenglycol, Propylenglycol, Butan-1,3-diol, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Mineralöl und Mischungen davon, um Lösungen, Emulsionen oder Gele, die nicht-toxisch und pharmazeutisch verträglich sind, zu bilden. Feuchthaltemittel oder Benetzungsmittel können auch zu pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen zugesetzt werden, sofern gewünscht. Beispiele von solchen zusätzlichen Inhaltsstoffen sind in diesem Fachgebiet wohl bekannt. Siehe z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. und 18. Aufl., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

**[0098]** Der pH einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder Dosierungsform kann auch eingestellt werden, um die Abgabe von einem oder mehreren Wirkstoffen zu verbessern. In ähnlicher Weise kann die Polarität eines Lösemittelträgers, seine Ionenstärke oder Tonizität angepasst werden, um eine Abgabe zu verbessern. Verbindungen, wie Stearate, können ebenfalls zu pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Dosierungsformen zugegeben werden, um die Hydrophilie oder Lipophilie von einem oder mehreren Wirkstoffen in vorteilhafter Weise zu verändern, um so eine Abgabe zu verbessern. In dieser Hinsicht können Stearate als ein Lipid-Vehikel für die Formulierung, als ein Emulgiermittel oder grenzflächenaktives Mittel und als ein die Abgabe verstärkendes oder die Penetration verstärkendes Mittel dienen. Es können verschiedene Salze, Hydrate oder Solvate der Wirkstoffe verwendet werden, um die Eigenschaften der resultierenden Zusammensetzung weiter anzupassen.

#### 4.4.5. KITS

**[0099]** Typischerweise werden Wirkstoffe an einen Patienten vorzugsweise nicht zum gleichen Zeitpunkt oder über die gleiche Verabreichungsrouten verabreicht. Diese Erfindung umfasst dementsprechend Kits, die, wenn sie durch den praktizierenden Mediziner verwendet werden, die Verabreichung von geeigneten Mengen von Wirkstoffen an einen Patienten vereinfachen können.

**[0100]** Ein typischer Kit umfasst eine Dosierungsform einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, Salzes, Solvats, Hydrats, Stereoisomers oder Clathrats davon. Kits, die durch diese Erfindung umfasst werden, können des Weiteren zusätzliche Wirkstoffe, wie G-CSF, GM-CSF, EPO, Topotecan, Pentoxifyllin, Ciprofloxacin, Dexamethason, IL2, IL8, IL18, Ara-C, Vinorelbin, Isotretinoin, 13-cis-Retinsäure oder eine pharmakologisch aktive Mutante oder ein pharmakologisch aktives Derivat davon oder eine Kombination davon umfassen. Beispiele der zusätzlichen Wirkstoffe umfassen, sind aber nicht beschränkt auf jene, die hier offenbart werden (siehe z. B. Abschnitt 4.2).

**[0101]** Kits können des Weiteren Vorrichtungen umfassen, die verwendet werden, um die Wirkstoffe zu verabreichen. Beispiele von solchen Vorrichtungen umfassen Spritzen, Tropfbeutel (Infusionsbeutel), Pflaster und Inhalatoren, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0102]** Kits können des Weiteren Zellen oder Blut für eine Transplantation wie auch pharmazeutisch verträgliche Träger, die verwendet werden können, um einen oder mehrere Wirkstoffe zu verabreichen, umfassen. Wenn beispielsweise ein Wirkstoff in einer festen Form, die für eine parenterale Verabreichung rekonstituiert werden muss, bereitgestellt wird, kann der Kit einen versiegelten Behälter mit einem geeigneten Träger, in wel-

chem der Wirkstoff gelöst werden kann, um eine teilchenfreie sterile Lösung, die für eine parenterale Verabreichung geeignet ist, zu bilden, umfassen. Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Trägern umfassen, sind aber nicht beschränkt auf: „Water for Injection“ (Wasser für die Injektion) USP; wässrige Träger, wie „Sodium Chloride Injection“ (Natriumchlorid-Lösung für die Injektion); „Ringer's Injection“ (Ringer-Lösung für die Injektion), „Dextrose Injection“ (Dextrose-Lösung für die Injektion), „Dextrose and Sodium Chloride Injection“ (Dextrose- und Natriumchlorid-Lösung für die Injektion), und „Lactated Ringer's Injection“ (mit Lactat versetzte Ringer-Lösung für die Injektion), aber nicht darauf beschränkt; mit Wasser mischbare Träger, wie Ethylalkohol, Polyethylenglycol und Polypropylenglycol, aber nicht darauf beschränkt; und nicht-wässrige Träger, wie Maiskeimöl, Baumwollsaamenöl, Erdnussöl, Sesamöl, Ethyloleat, Isopropylmyristat und Benzylbenzoat, aber nicht darauf beschränkt.

## 5. BEISPIELE

**[0103]** Die folgenden Untersuchungen sollen die Erfindung weiter veranschaulichen, ohne ihren Umfang zu beschränken.

**[0104]** Es wird eine übermäßige Produktion des Wachstums- bzw. Vermehrungs-inhibierenden Zytokins TNF- $\alpha$  in Knochenmark-Plasma von Patienten mit MDS nachgewiesen, was TNF- $\alpha$  als einen kritischen negativen Regulator des Überlebens von erythrozytären Vorläuferzellen bei der Erkrankung impliziert. Als Ergebnis wurde eine Untersuchung mit einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung ausgeführt.

### 5.1. PHARMAKOLOGISCHE UND TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

**[0105]** Es ist eine Reihe von nicht-klinischen pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen ausgeführt worden, um die klinische Auswertung einer immunmodulatorischen Verbindung der Erfindung bei menschlichen Patienten zu unterstützen. Diese Untersuchungen wurden gemäß international anerkannten Richtlinien für die Studiengestaltung und in Übereinstimmung mit den Erfordernissen der Good Laboratory Practice (GLP; Gute Laborpraxis) ausgeführt, sofern nicht anders angegeben.

**[0106]** Die pharmakologischen Eigenschaften von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, einschließlich Aktivitätsvergleichen mit Thalidomid, sind in in vitro-Untersuchungen charakterisiert worden. Untersuchungen untersuchten die Wirkungen von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion oder Thalidomid auf die Produktion von verschiedenen Zytokinen. In allen Untersuchungen war 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion wenigstens 50-mal wirkungsvoller als Thalidomid. Zusätzlich wurde eine pharmakologische Sicherheitsuntersuchung von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion in Hunden ausgeführt und die Wirkungen von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion auf EKG-Parameter wurden des Weiteren untersucht als Teil von drei Wiederholungs-Dosis-Toxizitäts-Untersuchungen in Primaten. Die Ergebnisse von diesen Untersuchungen werden nachfolgend beschrieben.

### 5.2. MODULATION DER ZYTOKINPRODUKTION

**[0107]** Die Inhibition der TNF- $\alpha$ -Produktion nach einer LPS-Stimulation von humanen PBMC (mononuklearen Zellen des peripheren Bluts) und humanem Vollblut durch 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion oder Thalidomid wurde in vitro untersucht (Muller et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 1625–1630, 1999). Die IC<sub>50</sub>-Werte von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion hinsichtlich der Inhibition der Produktion von TNF- $\alpha$  nach LPS-Stimulation von PBMC und humanem Vollblut betrugen ~100 nM (25,9 ng/ml) bzw. ~480 nM (103,6 ng/ml). Thalidomid hatte im Gegensatz dazu eine IC<sub>50</sub> von ~194  $\mu$ M (50,2  $\mu$ g/ml) hinsichtlich der Inhibition der Produktion von TNF- $\alpha$  nach LPS-Stimulation von PBMC.

**[0108]** In vitro-Untersuchungen legen ein pharmakologisches Aktivitätsprofil für 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion nahe, das ähnlich zu Thalidomid, aber 50- bis 2000-mal wirkungsvoller ist. Die pharmakologischen Wirkungen von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion leiten sich aus seiner Wirkung als ein Inhibitor von zellulären Reaktionen auf durch Rezeptoren initiierte trophische Signale (z. B. IGF-1, VEGF, Cyclooxygenase-2) und anderen Aktivitäten ab. Als Ergebnis unterdrückt 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion die Erzeugung von inflammatorischen Zytokinen, reguliert Adhäsionsmoleküle und Apoptose-inhibierende Proteine (z. B. cFLIP, cIAP) herunter, fördert die Empfindlichkeit für einen durch Todesrezeptoren initiierten programmierten Zelltod und unterdrückt angiogene Reaktionen. Die Untersuchungen zeigen, dass 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion die mitogene Reaktion auf VEGF in AML-Zellen aufhebt, indem die Liganden-induzierte Akt-Phosphorylierung

ausgelöscht wird, und selektiv MDS gegenüber einer normalen Bildung von Knochenmarks-Vorläuferzellen in vorklinischen Modellen unterdrückt.

### 5.3. KLINISCHE STUDIEN IN MDS-PATIENTEN

#### Protokoll

**[0109]** Eine immunmodulatorische Verbindung der Erfindung, wie 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo-(3-piperidyl))-isoindolin-1,3-ion und 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, wird in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 25 mg pro Tag an Patienten mit MDS 16 Wochen lang verabreicht, welche nachfolgend hinsichtlich einer hämatologischen Reaktion ausgewertet werden. Reaktionsraten werden bestimmt in Kohorten, die eingestuft werden entsprechend der Wahrscheinlichkeit eines MDS-Subtyps, sich in eine Leukämie umzuwandeln, gemäß den durch das International Prognostic Scoring System (IPSS) definierten Risikogruppen (d. h. IPSS Low (niedrig) and Intermediate I (intermediär I) gegenüber IPSS Intermediate II (intermediär II) und High (hoch))

**[0110]** Beispielsweise werden fünfzehn Patienten in die erste Kohorte aufgenommen und erhalten eine Behandlung mit 25 mg pro Tag von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion. Die Anzahl von Patienten, die nachfolgend in Woche 16 eine erythrozytäre Reaktion erleben (größere oder geringere Reaktion), wird ausgewertet. Wenn keine Reaktionen beobachtet werden, wird die Studie aufgrund von fehlender Wirksamkeit beendet. Wenn jedoch 4 oder mehr Patienten eine Reaktion zeigen, wird die Studie aufgrund von vielversprechender klinischer Aktivität beendet. In dem dazwischen liegenden Falle (z. B. 1, 2 oder 3 Patienten zeigen eine Reaktion) wird eine zweite Kohorte von 10 Patienten gebildet. Wenn nach dem Abschluss der Behandlung durch die zweite Kohorte 4 oder mehr Patienten von den 25 behandelten Patienten eine Reaktion zeigen, wird daraus geschlossen, dass 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion vielversprechende klinische Aktivität zeigt.

#### Klinische Studie

**[0111]** Klinische Studien wurden ausgeführt hinsichtlich des remittierenden Potentials von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion bei MDS-Patienten mit Abhängigkeit von der Transfusion von roten Blutkörperchen (> 4 Einheiten/8 Wochen) oder symptomatischer Anämie (Hgb < 10 g/dl). Patienten erhielten eine kontinuierliche Behandlung mit 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion in einer oralen Dosis von 25 mg täglich. Reaktionen wurden gemäß den IWG-Kriterien nach 16 Wochen Behandlung bestimmt. Unter den 15 Patienten, die die Behandlungen erhielten, waren 11 Patienten auswertbar hinsichtlich Toxizität, neun Patienten waren auswertbar hinsichtlich einer Reaktion (> 8 Wochen Therapie) und drei Patienten brachen die Therapie vorzeitig (< 2 Wochen) aufgrund von Cholezystitis, hämolytischer Autoimmunanämie oder Ablehnung durch den Patienten ab. Das mittlere Alter der Patienten war 78 Jahre mit einem Bereich von 51 bis 82 Jahre. FAB-Typen der MDS-Patienten umfassen RA [4 Patienten], RARS [4 Patienten], RAEB [6 Patienten] und RAEB-T [1 Patient] mit entsprechenden IPSS-Kategorien von Low/Int-1 (niedrig/intermediär 1) bei 11 Patienten und Int-2/High (intermediär 2/hoch) bei vier Patienten. Eine Knochenmarksdepression, die durch übliche Toxizitätskriterien höher als Stufe 3 oder eine 50%-ige Abnahme der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen [9 Patienten] und Müdigkeit der Stufe 3 [1 Patient] gekennzeichnet war, erforderte eine Verringerung der Dosis auf 10 mg bei den anfänglichen zehn Patienten. Alle nachfolgenden Patienten begannen orale Verabreichungen mit 10 mg täglich. Mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende abträgliche Wirkungen der Stufe 1, 2 waren auf die 25 mg-Dosis beschränkt und umfassten Pruritus oder juckende Kopfhaut [6 Patienten] und Myalgie [1 Patient]. Sechs (66%) von neun auswertbaren Patienten erfuhren einen hämatologischen Nutzen (Dual-Lineage, 1 Patient), einschließlich 6/7 (86%) Patienten mit IPSS Low/Int-1. Hämatologische Reaktionen umfassten Unabhängigkeit von einer Transfusion von RBC (roten Blutkörperchen) [4 Patienten], eine Verringerung von RBC-Transfusionen um mehr als 50% [1 Patient], eine Zunahme des Hgb von mehr als 1,5 g [1 Patient] und eine geringfügige Thrombozyten-Reaktion (Zunahme von mehr als 30000/ $\mu$ l). Von fünf Patienten, die hinsichtlich einer zytogenetischen Reaktion auswertbar waren, erzielten drei Patienten entweder eine vollständige oder teilweise (Abnahme der abnormalen Metaphasen um mehr als 50%) Remission. Reaktionen waren mit einer Normalisierung des Prozentsatzes von Blasten [1 Patient], einem verringerten Grad von zytologischer Knochenmarksdysplasie und einer 50%-igen bis zu mehr als 40-fachen Verbesserung der multipotenten Knochenmarksvorläuferzellen (CFU-GEMM) und einem plötzlichen Anstieg („burst“) der Bildung von Zellen der erythrozytären Linie (BFU-E) verbunden. Eine Korrelation mit Veränderungen des apoptotischen Index, von angiogenen Merkmalen (zelluläres/Plasma-VEGF, Dichte von Mikrogefäßen), Zytokinerzeugung und proliferativem Bruchteil (Ki67) ist im Gange. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen an, dass 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion bemerkenswerte erythropoeti-

sche und zytogenetische remittierende Aktivität in Patienten mit einem „low/intermediate-1“-Risiko-MDS aufweist. Der klinische Nutzen erscheint am größten bei Patienten mit einer „low/intermediate-1“-Erkrankung oder dem 5q-Syndrom, assoziiert mit einer Resolution einer zytologischen Dysplasie. Die Zunahme des apoptotischen Index, Wiederherstellung von CFC und Unterdrückung von karyotypischen Abnormalitäten legen nahe, dass die Verbindung die Auslöschung von myelodysplastischen Klonen beschleunigt. Basierend auf diesen Daten ist die Studie verlängert worden, um zusätzliche Patienten zu behandeln. Eine Behandlung mit 10 mg als eine kontinuierliche orale tägliche Dosis wird gut vertragen bei minimaler Knochenmarksdepression.

#### Verlängerte Studie

**[0112]** Die klinische Studie wurde mit zusätzlichen 16 MDS-Patienten um wenigstens acht Wochen verlängert. Gemäß dem IPSS wurden 13 von diesen Patienten als „low“- oder „intermediate-1“-Risiko-Patienten eingestuft und drei Patienten wurden als „intermediate-2“- oder „high“-Risiko-Patienten zusammengefasst. Gemäß der FAB-Klassifizierung gab es 11 Patienten mit refraktärer Anämie (RA) oder RA mit einem Ring aufweisenden Sideroblasten (RARS) und fünf Patienten mit RA mit einem Überschuss von Blasten (RAEB), RAEB in Transformation (RAEB-T). Die Ausgangsdosis von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion betrug 25 mg täglich für die ersten 13 Patienten und 10 mg täglich für die verbleibenden drei Patienten. Bei allen Patienten, die die Ausgangsdosis von 25 mg erhielten, wurde eine Verringerung der Dosis nach Abschluss von acht Wochen Therapie erforderlich. Unter diesen 16 Patienten, die wenigstens 8 Wochen von Überwachung (Monitoring) vollständig abschlossen, erzielten neun Patienten eine erythrozytäre Antwort, wie anhand der International MDS Working Group Criteria bestimmt wurde. Die erythrozytären Antworten bestanden aus einer Unabhängigkeit von Transfusionen bei sieben zuvor von Transplantationen abhängigen Patienten, einem > 2 g/dl-Anstieg der Blut-Hämoglobin-Konzentration bei einem Patienten mit einer Transfusionsunabhängigen Anämie und einer > 50%-igen Abnahme des RBC-Transfusionserfordernisses bei einem Transfusions-abhängigen Patienten. Dementsprechend entwickelte sich bei acht von 16 Patienten eine bedeutende erythrozytäre Reaktion und eine geringfügigere erythrozytäre Reaktion wurde bei einem Patienten beobachtet. Alle der neun Patienten, die eine erythrozytäre Antwort zeigten, waren „low“- oder „intermediate-1“-Risiko-Patienten. Ein Patient zeigte auch eine geringfügige Thrombozyten-Reaktion. Zusätzlich entwickelten sich bei fünf von acht Patienten mit abnormalen Karyotypen an der Grundlinie komplette zytogenetische Reaktionen. Diese fünf Patienten mit kompletten zytogenetischen Reaktionen hatten allesamt die De15q31-33-Abnormalität, bezüglich der entdeckt worden ist, dass sie ein guter prognostischer Faktor für MDS ist. Tatsächlich erzielten alle fünf Patienten, die in diese Studie mit einem 5q-Syndrom aufgenommen worden waren, eine komplette zytogenetische Reaktion und eine bedeutende erythrozytäre Reaktion. Die Studie zeigte auch eine Assoziation von dieser Therapie mit einem erhöhten apoptotischen Index für myelodysplastische Vorläuferzellen und einer Erholung von normalen hämopoetischen Vorläuferzellen an.

#### 5.4. ZYKLISCHE THERAPIE BEI MDS-PATIENTEN

**[0113]** Wie oben erwähnt, können immunmodulatorische Verbindungen der Erfindung zyklisch an Patienten mit MDS verabreicht werden. Eine zyklische Therapie umfasst die Verabreichung eines ersten Mittels für eine Zeitspanne, gefolgt von der Verabreichung des Mittels und/oder des zweiten Mittels für eine Zeitspanne und ein Wiederholen dieser sequentiellen Verabreichung. Eine zyklische Therapie kann die Entwicklung von Resistenz gegenüber einer oder mehreren der Therapien verringern, die Nebenwirkungen von einer der Therapien vermeiden oder verringern und/oder verbessert die Wirksamkeit der Behandlung.

##### Beispiel 1

**[0114]** In einer speziellen Ausführungsform werden prophylaktische oder therapeutische Mittel in einem Zyklus von etwa 16 Wochen, etwa einmal oder zweimal täglich, verabreicht. Ein Zyklus kann die Verabreichung eines therapeutischen oder prophylaktischen Mittels und wenigstens eine (1), zwei (2) oder drei (3) Wochen Ruhe umfassen. Die Anzahl von Zyklen, die verabreicht wird, beträgt etwa 1 bis etwa 12 Zyklen, typischerweise etwa 2 bis etwa 10 Zyklen und noch typischer etwa 2 bis etwa 8 Zyklen.

##### Beispiel 2

**[0115]** Die Ziele der Untersuchung bestehen darin, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Verabreichung von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion bei Patienten mit MDS auszuwerten. Patienten erhalten die Verbindung in einer Menge von 10 mg/Tag oder 15 mg/Tag für 21 Tage von jeweils 28 Tagen in 4-wöchigen Zyklen für 16 Wochen (4 Zyklen) oder 24 Wochen (6 Zyklen). Die gegenwärtige Population umfasst Patienten mit „low“- oder „intermediate-1“-Risiko-MDS (International Prognostic Scoring System)

mit einer von der Transfusion von roten Blutkörperchen abhängigen Anämie, die wenigstens zwei Einheiten von roten Blutkörperchen innerhalb von 8 Wochen ab Grundlinie (erster Tag der Behandlung im Rahmen der Untersuchung) erhalten haben. Zusätzlich zu der hämatologischen Labor-Überwachung werden Knochenmarkspunktate/Biopsien mit Zytogenese-Analysen zum Zeitpunkt der Grundlinienermittlung, nach Abschluss von 3 Zyklen und nach Abschluss von 6 Zyklen erhalten. Die Knochenmarks-, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten werden überprüft, um Nutzen-Risiko-Erwägungen während des Verlaufs der Untersuchung anzustellen. Die Untersuchung überprüft die Unabhängigkeit von der Transfusion von roten Blutkörperchen und eine bedeutende erythrozytäre Reaktion gemäß den International MDS Working Group Criteria. Ferner beobachtet die Untersuchung die Unabhängigkeit von der Transfusion von roten Blutkörperchen in der Untergruppe von Patienten mit der zytogenetischen 5q-Deletions-Abnormalität; Thrombozyten-, Neutrophile-, Knochenmarks- und zytogenetische Reaktionen; und eine geringfügigere erythrozytäre Reaktion von  $\geq 50\%$ , aber  $\leq 100\%$  Verringerung des Erfordernisses einer Transfusion von roten Blutkörperchen über einen Zeitraum von 8 Wochen. Die Untersuchung überwacht ferner abträgliche Wirkungen, hämatologische Tests, Serumchemie, TSH, Harnanalyse, Harn- oder Serum-Schwangerschaftstests, Vitalfunktionen, EKG und körperliche Untersuchungen.

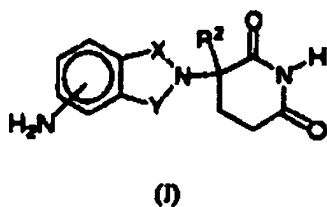
### Beispiel 3

**[0116]** Die Ziele der Untersuchung bestehen darin, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Verabreichung von 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion mit jenen von Placebo plus Standardversorgung bei Patienten mit MDS zu vergleichen. Patienten erhalten die Therapie in 4-wöchigen Zyklen für 16 Wochen (4 Zyklen) oder 24 Wochen (6 Zyklen). Die gegenwärtige Population umfasst Patienten mit „low“- oder „intermediate-1“-Risiko-MDS (International Prognostic Scoring System) mit einer von der Transfusion von roten Blutkörperchen abhängigen Anämie, die wenigstens zwei Einheiten von roten Blutkörperchen innerhalb von 8 Wochen ab Grundlinie (erster Tag der Behandlung im Rahmen der Untersuchung) erhalten haben. Die Arztbesuche im Rahmen der Untersuchung, um Sicherheit und Wirksamkeit zu bestimmen, erfolgen alle 4 Wochen und alle zwei Wochen wird ein hämatologisches Labor-Monitoring ausgeführt. Knochenmarkspunktate/Biopsien mit zytogenetischen Analysen werden zum Zeitpunkt der Grundlinienermittlung, nach Abschluss von 3 Zyklen und nach Abschluss von 6 Zyklen erhalten. Die Knochenmarksergebnisse, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten werden überprüft, um Nutzen-Risiko-Erwägungen während des Verlaufs der Untersuchung anzustellen. Eine Verlängerungsuntersuchung von fortgesetzten Behandlungen mit der Verabreichung der Verbindung steht für Patienten zur Verfügung, die einen klinischen Nutzen aus 6 Zyklen der Therapie ziehen, und um eine Gelegenheit für Patienten, die zu Placebo randomisiert worden waren, zu bieten, zu der Therapie überzuwechseln.

**[0117]** Ausführungsformen der Erfindung, die hier beschrieben worden sind, sind nur ein probeweiser Auszug aus dem Umfang der Erfindung. Der gesamte Umfang der Erfindung wird besser durch Bezugnahme auf die beigefügten Ansprüche verstanden.

### Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines myelodysplastischen Syndroms, wobei die Verbindung definiert wird durch die Formel (I):



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat oder Stereoisomer davon, wobei eines von X und Y C=O ist, das andere von X und Y C=O oder CH<sub>2</sub> ist und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl ist.

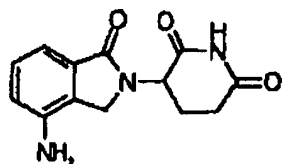
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R<sup>2</sup> Wasserstoff ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein pharmazeutisch verträgliches Salz ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein pharmazeutisch verträgliches Solvat ist.
5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein pharmazeutisch verträgliches Stereoisomer ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Stereoisomer ein enantiomerenreines R-Isomer ist.

7. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das Stereoisomer ein enantiomerenreines S-Isomer ist.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidyl))-isoindolin-1,3-dion ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion der Formel



ist.

10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Behandlung des Weiteren das Verabreichen eines zweiten Wirkstoffs umfasst.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei der zweite Wirkstoff in der Lage ist, die Produktion von Blutzellen zu verbessern.

12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei der zweite Wirkstoff ein Zytokin, ein hämopoetischer Wachstumsfaktor, ein Antikrebsmittel, ein Antibiotikum, ein Proteasom-Inhibitor oder ein immunsuppressives Mittel ist.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei der zweite Wirkstoff Etanercept, Imatinib, anti-TND- $\alpha$ -Antikörper, Infliximab, G-CSF, GM-CSF, EPO, Topotecan, Pentoxifyllin, Ciprofloxacin, Iritotecan, Vinblastin, Dexamethason, IL2, IL8, IL18, Ara-C, Vinorelbin, Isotretinoin, 13-cis-Retinsäure oder Arsentrioxid ist.

14. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das myelodysplastische Syndrom refraktäre Anämie, refraktäre Anämie mit einem Ring aufweisenden Sideroblasten, refraktäre Anämie mit einem Überschuss von Blasten, refraktäre Anämie mit einem Überschuss von Blasten in Transformation oder chronische myelomonozytäre Leukämie ist.

15. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat oder Stereoisomer davon vor, während oder nach dem Transplantieren von Nabelschnurblut, plazentarem Blut, Stammzellen des peripheren Bluts, eines Präparats von hämopoetischen Stammzellen oder Knochenmark in den Patienten verabreicht wird.

16. Verwendung nach Anspruch 10, wobei der zweite Wirkstoff Dexamethason ist.

17. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel für die Verabreichung an einen Patienten, der nicht zuvor aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms behandelt wird, bestimmt ist.

18. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel für die Verabreichung an einen Patienten, der zuvor aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms behandelt worden ist, bestimmt ist.

19. Verwendung nach Anspruch 1, 8 oder 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,10 bis 150 mg pro Tag verabreicht werden soll.

20. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,10 bis 1 mg pro Tag verabreicht werden soll.

21. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Verbindung in einer Menge von 5 mg jeden zweiten Tag verabreicht werden soll.

22. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung oral verabreicht werden soll.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Verbindung in Form einer Kapsel oder Tablette verabreicht werden soll.
24. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung zyklisch verabreicht werden soll.
25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Verbindung einmal oder zweimal täglich für sechzehn Wochen verabreicht werden soll.
26. Verwendung nach Anspruch 24, wobei ein Zyklus die Verabreichung der Verbindung und mindestens eine, zwei oder drei Wochen Ruhe umfasst.
27. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Anzahl von Zyklen ein bis zwölf Zyklen beträgt.
28. Verwendung nach Anspruch 24, wobei 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion in einer Menge von 5 bis 25 mg pro Tag oder alternativ von 25 bis 50 mg jeden zweiten Tag verabreicht werden soll.
29. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Solvat ein Hydrat ist.
30. Verwendung nach Anspruch 1, wobei  $R^2$  Wasserstoff ist und X und Y C=O sind.
31. Verwendung nach Anspruch 1, wobei  $R^2$  Wasserstoff ist und eines von X und Y C=O ist und das andere  $CH_2$  ist.
32. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,10 mg pro Tag bis 25 mg pro Tag verabreicht werden soll.
33. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,10 mg pro Tag bis 150 mg pro Tag verabreicht werden soll.
34. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 5 mg pro Tag bis 25 mg pro Tag verabreicht werden soll.
35. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 10 mg pro Tag verabreicht werden soll.
36. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 15 mg pro Tag verabreicht werden soll.
37. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 25 mg pro Tag verabreicht wird.
38. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 25 mg jeden zweiten Tag bis 50 mg jeden zweiten Tag verabreicht werden soll.
39. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einem Zyklus von 16 Wochen und einmal oder zweimal täglich verabreicht wird.
40. Verwendung nach Anspruch 39, wobei der Zyklus mindestens eine (1), zwei (2) oder drei (3) Wochen Ruhe umfasst.
41. Verwendung nach Anspruch 39, wobei die Verbindung in einer Menge von 10 mg pro Tag oder 15 mg pro Tag 21 Tage lang alle 28 Tage in 4 Wochen-Zyklen für 16 Wochen oder 24 Wochen (6 Zyklen) verabreicht werden soll.
42. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Stereoisomer ein enantiomerenreines R-Isomer oder ein enantiomerenreines S-Isomer ist.
43. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Behandlung des Weiteren umfasst, einen zweiten Wirkstoff zu verabreichen.



44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei der zweite Wirkstoff in der Lage ist, die Produktion von Blutzellen zu verbessern.
45. Verwendung nach Anspruch 43, wobei der zweite Wirkstoff ein Zytokin, ein hämopoetischer Wachstumsfaktor, ein Antikrebsmittel, ein Antibiotikum, ein Proteasom-Inhibitor oder ein immunsuppressives Mittel ist.
46. Verwendung nach Anspruch 45, wobei der zweite Wirkstoff Etanercept, Imatinib, anti-TND- $\alpha$ -Antikörper, Infliximab, G-CSF, GM-CSF, EPO, Topotecan, Pentoxifyllin, Ciprofloxacin, Iritotecan, Vinblastin, Dexamethason, IL2, IL8, IL18, Ara-C, Vinorelbin, Isotretinoin, 13-cis-Retinsäure oder Arsentrioxid ist.
47. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das myelodysplastische Syndrom refraktäre Anämie, refraktäre Anämie mit einem Ring aufweisenden Sideroblasten, refraktäre Anämie mit einem Überschuss von Blasten, refraktäre Anämie mit einem Überschuss von Blasten in Transformation oder chronische myelomonozytäre Leukämie ist.
48. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Solvat oder Stereoisomer davon vor, während oder nach dem Transplantieren von Nabelschnurblut, plazentarem Blut, Stammzellen des peripheren Bluts, eines Präparats von hämopoetischen Stammzellen oder Knochenmark in den Patienten verabreicht wird.
49. Verwendung nach Anspruch 46, wobei der zweite Wirkstoff Dexamethason ist.
50. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Arzneimittel für die Verabreichung an einen Patienten, der nicht zuvor aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms behandelt wird, oder für die Verabreichung an einen Patienten, der zuvor aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms behandelt worden ist, bestimmt ist.
51. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung oral verabreicht werden soll.
52. Verwendung nach Anspruch 51, wobei die Verbindung in Form einer Kapsel oder Tablette verabreicht werden soll.
53. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung zyklisch verabreicht werden soll.
54. Verwendung nach Anspruch 53, wobei die Verbindung einmal oder zweimal täglich für sechzehn Wochen verabreicht werden soll.
55. Verwendung nach Anspruch 53, wobei ein Zyklus die Verabreichung der Verbindung und mindestens eine, zwei oder drei Wochen Ruhe umfasst.
56. Verwendung nach Anspruch 53, wobei die Anzahl von Zyklen ein bis zwölf Zyklen beträgt.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion in einer Menge von 5 bis 25 mg pro Tag oder alternativ von 25 bis 50 mg jeden zweiten Tag verabreicht werden soll.
58. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Solvat ein Hydrat ist.
59. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung in einer Menge von 5 mg pro Tag verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen