200920381

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫） (2006.01)

※ 申請案號：97127110

※ 申請日期：97、7、17　　※IPC 分類：A61K 31/7076 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

B 細胞增殖性疾病的治療/

TREATMENTS OF B-CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

康拜那托雷克斯股份有限公司/COMBINATORX, INCORPORATED

代表人：（中文/英文）

亞歷克西斯 伯里西/ALEXIS BORISY

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國麻薩諸塞州，劍橋市，16 樓，第 1 街 245 號

國　籍：（中文/英文）

美國/U.S.A.

三、發明人：（共 2 人）

姓　名：（中文/英文）

1.理查 瑞克斯/RICKLES, RICHARD

2.瑪格利特 S. 李/LEE, MARGARET S.

國　籍：（中文/英文）

1.~2.美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.美國、2007/7/17、60/950,307

2.美國、2007/8/21、60/965,587

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

交互參照之相關申請案

本申請案依據提申於2007年7月17日之美國臨時申請案號60/950,307，及提申於2007年8月21日之60/965,587美國臨時申請案號，主張優惠，各引入於此作為參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療增殖性病症之領域。

【先前技術】

多重骨髓癌(MM)為生產抗體B細胞的一種惡性病症。多重骨髓癌細胞生長於骨髓微形環境，產生稱為漿細胞瘤(plasmacytomas)的腫瘤，其瓦解造血並且導致嚴重的骨質破壞。疾病的併發症包括:貧血、感染、高血鈣症、器官功能障礙和骨骼疼痛。

多年來，組合糖皮質激素(glucocorticoid)(例如地塞米松(dexamethasone)或強的松龍(prednisolone))和烷基化劑(例如馬法蘭(melphalan))，係對於多重骨髓癌的標準治療法，以糖皮質激素提供最大的臨床益處。在近年來，治療方案已有進展，有3種藥物通過FDA- Velcade™(硼替佐米(bortezomib))、沙利竇邁(Thalidomide)，及lenalidomide。糖皮質激素仍然是治療的支柱，且通常與FDA批准的藥品或新興的藥品組合使用。不幸的是，儘管

治療進展，多重骨髓癌仍然是一個無藥可救的疾病，大多數病患最終屈服於癌症。

【發明內容】

一般而言，本發明提供一種用於治療 B 細胞增殖性疾病之方法及組合物，係利用一 A2A 受體協同劑或一 PDE 抑制劑。

於一態樣，本發明提供一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，係藉由對於一病患投予一 A2A 受體協同劑，為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量。

於另一態樣，本發明提供一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，係藉由對於一病患投予一 A2A 受體協同劑及一抗增殖化合物之組合，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量。

本發明更提供一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，係藉由對於一病患投予一 PDE 抑制劑及一糖皮質激素以外之抗增殖化合物之組合，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量。

於一相關態樣，本發明提供一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，係藉由對於一病患投予 2 種以上 PDE 抑制劑，該 PDE 抑制劑對抗 PDE 4 或 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效，及一抗增殖化合物之組合，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量。

於一相關態樣，本發明提供一種治療 B 細胞增殖性疾

病之方法，係藉由對於一病患投予一 PDE 抑制劑，該 PDE 抑制劑對抗 PDE 4 或 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效，及一抗增殖化合物之組合，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量。

於各種實施形態，一 A2A 受體協同劑擇自於列在表 1 及 2 之化合物。此外，亦可將 IL-6 組合一 A2A 協同劑投予，或特別排除。若不藉由直接投予 IL-6，可將病患以一種以上藥劑治療，以增加 IL-6 表現或活性。該種藥劑可包括其他細胞介素(例如 IL-1 或 TNF)、可溶性 IL-6 受體 α (sIL-6R α)、血小板衍生生長因子、前列腺素 E1、forskolin、霍亂毒素、雙丁醯 cAMP，或 IL-6 受體協同劑，例如該協同劑抗體 MT-18、K-7/D-6，及美國專利號碼 5,914,106、5,506,107 及 5,891,998 揭露之化合物。

此外，一抗增殖化合物可擇自於表 3 及 4 所列化合物。抗增殖化合物之類型：包括：烷基化劑、鉑劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑、抗腫瘤抗生素、抗有絲分裂劑、芳香化酶(aromatase)抑制劑、胸苷酸合成酶抑制劑、DNA 拮抗劑，法尼基轉移酶抑制劑、泵抑制劑、組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、核糖核苷還原酶抑制劑，腫瘤壞死因子 α 協同劑/拮抗劑，內皮素(endothelin)A 受體拮抗劑、維甲酸受體協同劑、免疫調節劑、激素和抗激素劑、光動力劑、酪胺酸激酶抑制劑、反義化合物、皮質類固醇、HSP90 抑制劑、蛋白酶體(proteosome)抑制劑(例如 NPI-0052)、CD40 抑制劑、抗-CSI 抗體、FGFR3 抑制

劑、VEGF 抑制劑、MEK 抑制劑、cyclin D1 抑制劑、NF-kB 抑制劑、anthracycline、組蛋白去乙醯基酶、kinesin 抑制劑、磷解酶抑制劑、COX2 抑制劑、mTOR 抑制劑、calcineurin 拮抗劑，及 IMiD。可採用的抗增殖性化合物組合例，在此提供。

同樣地，一 PDE 抑制劑可擇自於列在表 5 及 6 之化合物。於特定實施形態，一 PDE 抑制劑對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效。於其他實施形態，一 PDE 抑制劑對抗 PDE 4 為有效。

當使用化合物之組合，可以同時投予或彼此在 28 天內投予。於任一方法中，該病患可未罹患肺之共病免疫發炎性病症（例如慢性阻塞性肺疾病(COPD)或哮喘）或其他免疫發炎性病症，或該病患於開始治療前已診斷有 B 細胞增殖性疾病。

B 細胞增殖性疾病之例，包括自體免疫淋巴增殖性疾病、B 細胞慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B 細胞原淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴癌、被套細胞(mantle cell)淋巴癌、濾泡淋巴癌、黏膜相關淋巴組織之外邊緣區 B 細胞淋巴癌(MALT 型)、節邊緣區淋巴癌、脾邊緣區淋巴癌、毛細胞白血病、漿細胞瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴癌、伯基特(Burkitt)淋巴癌、多重骨髓癌，惰性骨髓癌、悶燃骨髓癌(smoldering myeloma)、不明原因球蛋白增多症(*Monoclonal Gammopathy* of Uncertain *Significance*)(MGUS)、B 細胞非霍奇金氏淋巴癌、小型淋巴球淋巴癌、

單株免疫球蛋白沉積疾病、重鏈疾病、縱隔（胸腺）大 B 細胞淋巴癌、血管內大 B 細胞淋巴癌、初級滲液淋巴癌、淋巴瘤樣肉芽腫、前體 B 淋巴母細胞白血病/淋巴癌、霍奇金氏淋巴癌（例如結節性淋巴細胞為主型霍奇金氏淋巴癌、古典霍奇金氏淋巴癌、結節性硬化症霍奇金氏淋巴癌、混合細胞霍奇金氏淋巴癌、富淋巴細胞的古典霍奇金氏淋巴癌，及淋巴細胞枯竭之霍奇金氏淋巴癌）、移植後淋巴增殖性病症，和 waldenstrom 氏巨蛋白血症。

本發明更提供一種套組，包括一 A2A 受體協同劑及一抗增殖劑，其合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效。

此外，本發明提供一種套組，包括一 PDE 抑制劑，及一糖皮質激素以外之抗增殖化合物之組合，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量；一種套組，包括一 PDE 抑制劑，其對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效，及一抗增殖化合物，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量；或一種套組，包括 2 種以上 PDE 抑制劑，其當組合時對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效，及一抗增殖化合物，合計量為對於治療該 B 細胞增殖性疾病有效之量。

本發明任一套組可包括 2 種以上抗增殖化合物組合，例如此處所述。例示之包含在此套組中之化合物，於此敘述及提供。任何套組亦可提供用法指示，供指示投予藥劑組合，以治療一 B 細胞增殖性疾病。

本發明更提供一種藥學組成物，包括：一 A2A 受體協同劑，及一抗增殖化合物，其量對於治療 B 細胞增殖性疾病

為有效，以及一醫藥上可接受之擔體。本發明更提供一種藥學組成物，包括一 PDE 抑制劑，例如對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效，及一糖皮質激素以外的抗增殖化合物，其量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效，以及一醫藥上可接受之擔體。本發明更提供一種藥學組成物，包括 2 種以上 PDE 抑制劑，當組合時對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種為有效，其量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效，以及一醫藥上可接受之擔體。

本發明尚提供一套組，包括一組毫物，包括(i)一 A2A 受體協同劑、一 PDE 抑制劑，例如具對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種之活性，或 2 種以上 PDE 抑制劑，當組合時具對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種之活性;及(ii)一抗增殖化合物，及用法指示，指示對一病患投予該組合物以治療 B 細胞增殖性疾病。本發明亦提供套組，包括(i)一 A2A 受體協同劑、一 PDE 抑制劑，例如具對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種之活性，或 2 種以上 PDE 抑制劑，當組合時具對抗 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種之活性，及(ii)用法指示，指示對一病患投予該 A2A 受體協同劑或一或多種 PDE 抑制劑及一抗增殖化合物以治療 B 細胞增殖性疾病。

於某些實施形態，糖皮質激素被特別從本發明之方法、組合物及套組排除。於其他實施形態，例如用以治療多重骨髓癌以外之 B 細胞增殖性疾病，以下 PDE 被特別從本發明之方法、組合物及套組排除：piclamilast、roflumilast、roflumilast-N-oxide、V-11294A、CI-1018、

arofylline、AWD-12-281、AWD-12-343、atizoram、CDC-801、lirimilast、SCH-351591、cilomilast、CDC-998、D-4396、IC-485、CC-1088 及 KW4490。

“A2A 受體協同劑”意指於存在 A2A-選擇性拮抗劑，例如 SCH 58261 時，其對於 MM.1S 細胞之抗增殖作用降低的化合物類中的成員。於某些實施形態，A2A 受體協同劑於 MM.1S 細胞之該抗增殖作用(以等同於 Ki 之濃度使用)，被使用濃度至少高出其 Ki10 倍的 A2A 拮抗劑(例如 SCH 58261 (Ki=5nM)，使用 78nM))，降低至少 10、20、30、40、50、60、70、80 或 90%。一 A2A 受體協同劑亦可在存在一 A1 受體拮抗劑(例如 DPCPX (89nM))、一 A2B 受體拮抗劑(例如 MRS 1574 (89nM))、一 A3 受體拮抗劑(例如 MRS 1523 (87nM))，或其組合之下，在 MM.1S 細胞保留至少 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 95%的抗增殖活性。於某些實施形態，一 A2A 拮抗劑之協同劑誘導抗增殖作用效果降低，將會超越一 A1、A2B 或 A3 拮抗劑。本發明使用之例示 A2A 受體協同劑，在此敘述。

“PDE 抑制劑”，意指針對一磷酸二酯酶具有 100 μM 或更低濃度之 IC_{50} 之化合物類中的任一成員。於較佳實施形態，一 PDE 抑制劑之 IC_{50} 為 40、20、10 μM 或更低濃度。於特定實施形態，本發明之 PDE 抑制劑，在 B 型族系之細胞中，對抗 PDE 2、3、4 或 7 或其組合，為有效。於較佳實施形態，一 PDE 抑制劑，當其 IC_{50} 為 40 μM、20 μM、10 μM、 5 μM、1 μM、100 nM、10 nM 或更低濃度，對

抗特定型 PDE 為有效。當一 PDE 抑制劑此處敘述為對抗一特定 PDE 型為有效，該抑制劑除非有指明，亦可能對抗其他型為有效。用在本發明之例示 PDE 抑制劑，於此敘述。

“B 細胞增殖性疾病”，意指破壞 B 細胞恆定造成 B 細胞數病態增加之任何病。B 細胞癌症為 B 細胞增殖性疾病之例。B 細胞癌，係衍生自淋巴幹細胞的細胞惡性化，且可能代表 B 細胞分化路徑的任何階段。B 細胞增殖性疾病之例，在此提供。

“有效”，意指一種以上化合物之量足以於臨床相關方式治療 B 細胞增殖性疾病。有效成分之有效量，視投予方式、病患年紀、體重及一般健康而定。最終，處方者將決定適當量及劑量療法。此外，一有效量可為本發明組合中之化合物量，為主管機構(例如，美國食品及藥物管理局)決定及核准用來治療患 B 細胞增殖性疾病之病患為安全且有效者。

“治療”，意指投予或處方一藥學組成物，以治療或預防一 B 細胞增殖性疾病。

“病患”係指任意動物(例如：人類)。其他可使用本發明之方法、組合物及套組治療的動物包括：馬、狗、貓、豬、山羊、兔、倉鼠、猴、天竺鼠、大鼠、小鼠、蜥蜴、蛇、綿羊、牛、魚及鳥。於某些實施形態，一病患未罹患一共病(comorbid)免疫發炎性病症。

“低劑量”意指較特定化合物以既定路徑投予以治療任何人類疾病或病症之最低標準建議劑量低至少 5% (例

如，至少 10%、 20%、 50%、80%、 90%或甚至 95%)。

“高劑量”係指任意人類疾病或病狀之治療時，高於特定化合物之某一給定投予途徑的標準建議之處方至少 5%(例如:至少 10%、20%、50%、100%、200%或甚至 300%)。

用語 “免疫發炎性病症”包含許多情形，包括自體免疫疾病、增殖性皮膚疾病，及發炎皮膚病。免疫發炎性病症，藉由發炎過程、免疫系統失調，及不欲之細胞增殖，而破壞健康組織。免疫發炎性病症之例，有：痤瘡;急性呼吸窘迫症候群;艾迪生氏病; 腎上腺皮質功能不全; 腎上腺性症候群 ;過敏性結膜炎;過敏性鼻炎;過敏性眼內發炎疾病， ANCA 相關之小血管炎; 血管性水腫;僵直性脊椎炎;性口瘡性口炎;關節炎、氣喘;動脈粥樣硬化;異位性皮膚炎;自體免疫疾病;自身免疫性溶血性貧血;自身免疫性肝炎;白塞氏病(Behcet’s disease);貝爾氏麻痺(Bell’s palsy); 鈹中毒;支氣管哮喘; 疹樣大皰性皮炎(bullous herpetiformis dermatitis);大皰性類天皰瘡(bullous pemphigoid); 心肌炎;腹腔疾病; 腦缺血;慢性阻塞性肺疾病;肝硬化; Cogan 氏症候群; 接觸性皮膚炎;慢性阻塞性肺病(COPD);克羅恩氏病(Crohn’s disease);庫欣氏症候群(Cushing’s syndrome);皮肌炎;糖尿病;盤狀紅斑狼瘡;嗜酸性筋膜炎; epicondylitis;結節性紅斑;剝脫性皮炎;纖維肌痛;局灶性腎小球硬化;巨細胞動脈炎;痛風;痛風性關節炎;移植物抗宿主疾病;手濕疹; 過敏性紫斑(Henoch-Schonlein Purpura); 妊娠皰疹 (herpes

gestationis）；多毛症（hirsutism）；藥物過敏反應；idiopathic cerato-scleritis；特發性肺纖維化；特發性血小板減少性紫斑；發炎性腸或胃腸病症、發炎性皮膚炎；幼年類風濕關節炎（juvenile rheumatoid arthritis）；喉水腫（laryngeal edema）；扁平苔蘚；Loeffler's syndrome；狼瘡性腎炎；尋常狼瘡（lupus vulgaris）；淋巴瘤性氣管支氣管炎；黃斑部水腫；多發性硬化症；骨骼肌肉系統及結締組織病症（musculoskeletal and connective tissue disorder）；重症肌無力；肌炎；阻塞性肺疾病；眼內炎症；器官移植排斥反應；骨關節炎；胰腺炎；妊娠性類天疱瘡（pemphigoid gestationis）；天皰瘡（pemphigus vulgaris）；結節性多動脈炎（polyarteritis nodosa）；polymyalgia rheumatica；原發性腎上腺皮質功能不全；原發性膽汁性肝硬化；pruritus scroti；搔癢/發炎，銀屑病；癬性關節炎；Reiter's 疾病；復發性多軟骨炎；風濕性心臟炎；風濕熱；類風濕關節炎；結節病（Sarcoidosis）引起之玫瑰斑（rosacea）；硬皮病（scleroderma）引起之玫瑰斑（rosacea）；Sweet 氏綜合症引起之玫瑰斑（rosacea）；全身性紅斑狼瘡引起之玫瑰斑；蕁麻疹（urticaria）引起之玫瑰斑；帶狀皰疹（zoster）相關疼痛引起之玫瑰斑；結節病（sarcoidosis）；硬皮病（scleroderma）；節段性腎小球硬化；敗血性休克症候群；血清病；肩部肌腱炎或滑囊炎；Sjogren 氏症候群；Still 氏病；中風所致腦細胞死亡；Sweet 氏病；系統性皮肌炎；全身性紅斑狼瘡；全身性硬化

症；Takayasu 氏動脈炎；顳動脈炎； 甲狀腺炎；毒性表皮壞死；結核； 第 1 型糖尿病；潰瘍性結腸炎；葡萄膜炎；血管炎；及 Wegener 氏肉芽腫病。“非真皮發炎病症”包括例如：類風濕性關節炎、發炎性腸道疾病、氣喘及慢性阻塞性肺疾病。 “真皮性發炎病症”或“發炎皮膚病”包括例如：銀屑病(psoriasis)、急性發熱性嗜中性皮膚病、濕疹(例如缺脂性濕疹、汗皰性濕疹、水皰、掌濕疹)、形質細胞限局性龜頭炎(balanitis circumscripta plasmacellularis)、龜頭包皮炎(balanoposthitis)、Behcet 氏病、離心性環狀紅斑(Erythema annulare centrifugum)、持久性色素異常性紅斑(erythema dyschromicum perstan)、多形性紅斑、環狀肉芽腫、光澤苔蘚(lichen nitidus)、扁平苔癬(lichen planus)、硬化萎縮性苔癬(lichen sclerosus et atrophicus)、慢性單純苔癬(Lichen simplex chronicus)、小棘苔蘚(lichen spinulosus)、貨幣狀皮膚炎(Nummular Dermatitis)、壞疽性膿皮病、結節病、角質層下膿疱性皮膚病(Subcorneal pustular dermatosis、蕁麻疹，及暫時性棘層鬆解性皮病(transient acantholytic dermatosis)。“增殖性皮膚疾病”，意指一良性或惡性疾病，其特徵為在表皮或真皮的細胞分裂加速。增殖性皮膚疾病之例，有： 銀屑病(psoriasis)、異位性皮膚炎、非特異性皮炎、初級刺激性接觸性皮炎、過敏性接觸性皮炎、皮膚基底和鱗狀細胞癌、層狀魚鱗病、表皮鬆解角化過度、癌前角化症，痤瘡及脂

溢性皮炎。熟悉此技術領域之人士應瞭解：某一特定疾病、病症或病況，可能定性為一增殖性皮膚疾病及一發炎性皮膚炎。此疾病之一例，為銀屑病(psoriasis)。

於本發明有用之化合物亦可為經同位素標定的化合物。有用的同位素，包括：氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯（例如：^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 及 ^{36}Cl）。同位素標定化合物之製備，可藉由使用可輕易得到之同位素標定試劑取代非同位素標定試劑來合成化合物。

此處所述於本發明中有用的化合物者於任意其製藥上可接受的形式，包括：同分異構物(isomers)，例如：非鏡像異構物(diastereomers)及鏡像異構物(enantiomer)、鹽、酯、醯胺、硫酯、溶合物(solvate)及其多形物(polymorph)，以及此處所述化合物之(外)消旋體混合物以及純的同分異構物。

本發明之其他特點及優點，將由以下詳細敘述、申請專利範圍中顯明。

【實施方式】

本發明提供用以治療 B 細胞增殖性疾病之方法、組合物及套組，係投予有效量之一 A2A 受體協同劑，單獨或組合及一抗增殖化合物。本發明更提供用以治療 B 細胞增殖性疾病之方法、組合物及套組，係投予有效量之包括一 PDE 抑制劑及一抗增殖化合物之組合。本發明將更詳述如下。

A2A 受體協同劑

用於本發明之例示之 A2A 受體協同劑，如表 1 所示。

較佳之 A2A 受體協同劑，包括 IB-MECA、Cl-IBMECA、CGS-21680、Regadenoson、apadenoson、binodenoson、BVT-115959 及 UK-432097。

表 1.

化合物	同義字
(S)-ENBA	*S*-N^6-(2-內-降莰基)腺苷
2-Cl-IB-MECA	2-氯-N^6-(3-碘苄基)-5'-N-甲基羧醯胺腺苷
ADAC	N-(4-(2-((4-(2-((2-胺基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)苯基)胺基)-2-側氧基乙基)苯基)-腺苷
AMP 579	1S-[1a, 2b, 3b, 4a(S*)]-4-[7-[[1-[(3- 氯 -2-噻吩基）甲基丙基]丙基-胺基]-3H-咪唑[4,5-b] 吡啶基-3-基]-N-乙基-2,3-二羥基環戊烷 甲醯胺
Apadenoson	反式-4-(3-(6-胺基-9-(N-乙基-.beta.-D-核糖呋喃脲醯胺基)-9H-嘌呤-2-基)-2-炔丙基)-環己烷羧酸 甲酯
Apaxifylline	(S)-3, 7-二氫-8-(3-側氧基環戊基)-1, 3-二丙基-1H-嘌呤-2, 6-二酮
APEC	2-[(2-胺基乙基-胺基羰基乙基） 苯基乙胺基]-5'-N-乙基- 羧醯胺腺苷
ATL-193	乙酸 4-{3-[6-胺基-9-(5-乙基胺甲醯基-3, 4-二羥基-四氫-呋喃 -2-基)-9H-嘌呤-2-基] -丙-2-炔基}-環己基甲酯
ATL2037	5-{6-胺基-2-[3-(4-羥基甲基-環己基)-丙-1-炔基]-嘌呤-9-基}-3,4-二羥基-四氫-呋喃-2-羧酸 乙醯胺; BW-1433, 8-(4-羧基乙烯基苯基)-1,3-二丙基黃嘌呤
ATL-313	4-{3-[6-胺基-9-(5-環丙基胺甲醯基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基]丙-2-炔基}哌啶-1-羧酸 甲酯
ATL 210	CAS 註冊號碼: 506438-25-1; WO 2003/029264
BG 9928	1,3-二丙基-8-[1-(4-丙酸酯)-二環-[2,2,2]辛基]黃嘌呤
Binodenoson (MRE-0470)	2-((環己基亞甲基)聯胺)-腺苷

化合物	同義字
BN 063	1-環丙基異鳥苷
CCPA	2-氯-N^6-環戊基腺苷
CDS 096370	美國專利號碼 6,800,633
CGS 21680	2-(4-(2-羧乙基)苯乙胺基)-5'-N-乙基羧醯胺腺苷
CGS 21680c	2-(4-(2-羧乙基)苯乙胺基)-5'-N-乙基羧醯胺腺苷，鈉鹽
CGS 24012	N6-2-(3,5-二甲氧基苯基)- 2-(2-甲基苯基)-乙基 腺苷
CHA	N^6-環己基腺苷
CP 608039	(2S, 3S, 4R, 5R)-3-胺基-5-{6-[5-氯-2-(3-甲基-異噁唑-5-基甲氧基)-苄基胺基]-嘌呤-9-基}-4-羥基-四氫-呋喃-2-羧酸 甲基醯胺
CPA	N^6-環戊基腺苷
CPC 402	9' -羥基-EHNA
CPC 405	9' -氯-EHNA
CPC 406	9' -鄰苯二甲醯亞胺-EHNA
CPX	1,3-二丙基-8-環戊基黃嘌呤
CV 1808	2-苯基胺基腺苷
CVT 2759	[(5-{6-[((3*R*)氧雜環戊烷-3-基)胺基]嘌呤-9-基}(3*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-3,4-二羥基氧雜環戊烷-2-基)甲氧基]-*N*-甲基甲醯胺
CVT 3033	(4S,2R,3R,5R)-2-[6-胺基-2-(1-戊基吡唑-4-基)嘌呤-9-基]-5-(- 羥基甲基)氧雜環戊烷-3,4-二醇
CVT 3619	(2-{6-[((1R,2R)-2-羥基環戊基)胺基]嘌呤-9-基}(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-氟苯硫基) 甲基] 氧雜環戊烷-3,4-二醇)
CVT 6883	3-乙基-1-丙基-8-[1-(3-三氟甲基苄基)-1*H*-吡唑-4-基]-3,7-二氫嘌呤-2,6-二酮
DAX	1,3-二烯丙基-8-環己基黃嘌呤
DPCPX	8-環戊基-1,3-二丙基黃嘌呤
DPMA	N^6-(2-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(2-甲基苯基)乙基)腺苷
FK 352	(E)-(R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)丙烯醯基]哌啶-2-基乙酸
FK 453	(+)-(R)-[(E)-3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基) 丙烯醯基]-2-哌啶 乙醇

化合物	同義字
FK 838	6-側氧基-3-(2-苯基吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基)-1(6H)-嗒嗪丁酸
GR 79236	N-((1S,反式)-2-羥基環戊基)腺苷
HEMADO	2-(1-己炔基)-N-甲基腺苷
HE-NECA	己炔基腺苷-5'-N-乙基甲醯胺
HPIA	N^6-(R-4-羥基苯基異丙基) 腺苷
I-AB-MECA	N^6-(4-胺基-3-碘苯基)甲基-5'-N-甲基羧醯胺腺苷
IB-MECA	N^6-(3-碘苄基)-5'-N-甲基羧醯胺腺苷
IRFI 165	4-環戊基胺基-1.-甲基咪唑[1,2-al 喹噁啉
KF 17837	(E)-8-(3,4-二甲氧基苯乙烯基)-1,3-二丙基-7-甲基黃嘌呤
KF 20274	7,8-二氫-8-乙基-2-(3-降金剛烷基)-4-丙基-1H-咪唑(2,1-j)嘌呤-5(4H)-酮
KF 21213	(E)-8-(2,3-二甲基-4-甲氧基苯乙烯基)-1,3,7-三甲基黃嘌呤
KFM 19	8-(3 側氧基環戊基)-1,3 -二丙基-7H-嘌呤-2,6-二酮
KW 3902	8-(降金剛烷基-3-基)-1,3-二丙基黃嘌呤
MDL 102234	3,7-二氫-8-(1-苯基丙基)-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮
MDL 102503	(R)-3,7-二氫-8-(1-甲基-2-苯基乙基)-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮
MDL 201449	9-[(1R,3R)-反式-環戊-3-醇]腺嘌呤
Metrifudil	N-((2-甲基苯基)甲基)腺苷
Midaxifylline	8-(1-胺基環戊基)-3,7-二氫-1,3-二丙基-(1*H*)-嘌呤-2,6-二酮 鹽酸鹽
Sonedenoson (MRE 0094)	2-[2-(4-氯苯基)乙氧基]腺苷
N 0840	N6-環戊基-9- 甲基腺嘌呤
N 0861	(+-)-N6-內降莰烷-2-基-9-甲基腺嘌呤
Naxifylline	8-[(1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-噁三環[3.2.1.02,4]辛-6-基]-1,3-二丙基-3,7-二氫-1*H*-嘌呤-2,6-二酮
NECA	N-乙基羧醯胺腺苷
PD 81723	(2-胺基-4,5-二甲基-3-噻吩基)-[3-(三氟甲基)苯基]甲酮
Regadenoson (CVT 3146)	2-(4-((甲胺基)羰基)-1H-吡唑-1-基)-腺苷
R-PIA	N-(1-甲基-2-苯基乙基)腺苷

化合物	同義字
SDZ WAG 994	*N*^{6}-環己基-2'-*O*-甲基腺苷
SF 349	3-乙醯基-7-甲基-7,8-二氫-2,5(1H, 6H) 喹啉酮
T 62	(2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[*b*]噻吩-3-基)-(4-氯苯基)-甲酮
TCPA	N^6-環戊基-2-(3-苯基胺基羰基三氮烯-1-基)腺苷
UR 7247	3-異-丙基-5-([2' -{1 *H*}-四唑-5-基-1,1' -聯苯基-4-基]甲基)-1 *H*吡唑-4-羧酸
WRC 0342	N^6-(5'-內羥基)-內降莰烷-2-基-9-甲基腺嘌呤
WRC 0571	C^8-(*N*-甲基異丙基)-胺基-N^6(5'-內羥基)-內降莰烷-2-基-9-甲基腺嘌呤
YT 146	2-(1-辛炔基) 腺苷
ZM 241385	4-(2-[7-胺基-2-(2-糠基)[1,2,4]-三唑并[2,3-a][1,3,5]三嗪-5-基 胺基]乙基)酚
Acadesine	5-胺基-1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)氧雜環戊烷-2-基]咪唑-4-甲醯胺
Capadenoson	2-胺基-6-({[2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}硫烷基)-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二甲腈
Spongosine	2-甲氧基腺苷
Adenogesic	腺苷(靜脈內)
Tocladesine	8-氯-環狀腺苷單磷酸酯
APNEA	N^6-2-(4-胺基苯基)乙基腺苷
CGS-15943	9-氯-2-(2-糠基)-(1,2,4)三唑并(1,5-c)喹唑啉-5-亞胺
CGS-22989	2-((2-(1-環己烯-1-基)乙基)胺基)腺苷
GP-1-468	5-胺基-5-去氧-beta-D-核糖呋喃糖基咪唑4N-((4-氯苯基)甲基)甲醯胺
GP-1-668	5-胺基-1-beta-D-核糖呋喃糖基咪唑 4N-((4-硝苯基)甲基)甲醯胺 5'-單磷酸酯
GP-531	5-胺基-1-beta-D-(5'-苄基胺基-5'-去氧核糖呋喃糖基)咪唑-4-甲醯胺
LJ-529	2-氯-N(6)-(3-碘苄基)-5'-N-甲基胺甲醯基-4'-硫腺苷
NNC-21-0041	2-氯-N-(1-苯氧基-2-丙基)腺苷
OT-7100	5-n-丁基-7-(3,4,5-三甲氧基苯甲醯基胺基)吡唑并(1,5-a)嘧啶

化合物	同義字
UP-202-32	1-(6-((2-(1-環戊基吲哚-3-基)乙基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-N-環丙基-1-去氧-beta-D-核糖呋喃脲醯胺

額外的腺苷受體協同劑，如表 2 所示。

表 2

3'-胺基腺苷-5'-脲醯胺	A15PROH	腺苷
腺苷固體同族固體	腺苷半硫酸鹽	BAY 68-4986
BIIB014	BVT 115959	CF 402
CVT 2501	DTI 0017	GP 3367
GP 3449	GP 4012	GR 190178
GW 328267	GW 493838	Istradefylline
KF 17838	M 216765	MDL 101483
NipentExtra	NNC 210113	NNC 210136
NNC 210147	NNC 901515	OSIC 113760
SCH 420814	SCH 442416	SCH 59761
Selodenoson (DTI-0009)	SLV 320	SSR 161421
SYN 115	Tecadenoson (CVT-510)	UK 432097
UP 20256	WRC 0542	Y 341
BVT 115959	UK 432097	EPI-12323 c
GP-3269	INO-7997	INO-8875
KS-341	MEDR-440	N-0723
PJ-1165	TGL-749	Supravent

其他腺苷受體協同劑，敘述或請求於：Gao et al., JPET, 298: 209-218 (2001)；美國專利號碼 5,278,150、5,424,297、5,877,180、6,232,297、6,448,235、6,514,949、6,670,334 及 7,214,665；美國專利申請案公開號碼 20050261236，及國際公開號碼 WO98/08855、WO99/34804、WO2006/015357、WO2005/107463、WO03/029264、WO2006/023272、WO00/78774、WO2006/028618、WO03/086408 及 WO2005/097140，引入於此作為參考。

抗增殖化合物

可將一 A2A 受體協同劑與一抗增殖化合物組合，以供治療 B 細胞增殖性疾病。於此種方法中有用的抗增殖化合物，包括烷基化劑、鉑劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑、抗腫瘤抗生素、抗有絲分裂劑、芳香化酶(aromatase)抑制劑、胸苷酸合成酶抑制劑、DNA 拮抗劑，法尼基轉移酶抑制劑、泵抑制劑、組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、核糖核苷還原酶抑制劑，腫瘤壞死因子 α 協同劑/拮抗劑、內皮素(endothelin)A 受體拮抗劑、維甲酸受體協同劑、免疫調節劑、激素和抗激素劑、光動力劑、酪胺酸激酶抑制劑、反義化合物、皮質類固醇、HSP90 抑制劑、蛋白酶體(proteosome)抑制劑(例如 NPI-0052)、CD40 抑制劑、抗-CSI 抗體、FGFR3 抑制劑、VEGF 抑制劑、MEK 抑制劑、cyclin D1 抑制劑、NF-kB 抑制劑、anthracycline、組蛋白去乙醯基酶、kinesin 抑制劑、磷解酶抑制劑、COX2 抑制劑、mTOR 抑制劑、calcineurin 拮抗劑、IMiD。亦可將一 A2A 受體協同劑與 IL-6 組合，以供治療 B 細胞增殖性疾病。若不藉由直接投予 IL-6，可將病患以一種以上藥劑治療，以增加 IL-6 表現或活性。該種藥劑可包括其他細胞介素(例如 IL-1 或 TNF)、可溶性 IL-6 受體 α (sIL-6R α)、血小板衍生生長因子、前列腺素 E1、forskolin、霍亂毒素、雙丁醯 cAMP，或 IL-6 受體協同劑，例如該協同劑抗體 MT-18、K-7/D-6，及美國專利號碼 5,914,106、5,506,107 及 5,891,998 揭露之化合物。特別

例，提供於表 3。

表 3.

17-AAG (KOS-953)	1D09C3	已活化的 T 細胞
AE 941	Aflibercept	AG 490
Alemtuzumab	Alitretinoin oral - Ligand Pharmaceuticals	Alvocidib
AMG162 (denosumab、osteoprotegerin、OPG)	抗 CD38 抗體	抗 CD38 單株抗體 AT13/5
抗 CD46 人類單株抗體	抗 CD5 單株抗體	抗 HM1-24 單株抗體
抗 MUC1 單株抗體 - United Therapeutics/ViRexx Medical Corp	Antineoplaston A10 - 注射	Antineoplaston AS2 1 - 注射
AP23573	APC 8020	Aplidin®
Apo2L/TRAIL	Apomine™ (SR-45023A)	AR20.5
Arsenic trioxide	AT 101	Atacicept (TACI-Ig)
Atiprimod	Atiprimod	ATN 224
Avastin™ (bevacizumab、rhuMAb-VEGF)	AVN944	Azathioprine
B-B4-DMI	BCX-1777 (forodesine)	Belinostat
Bendamustine (SDX-105)	苄基鳥嘌呤	Beta alethine
Bexxar (Iodine I 131 tositumomab)	BIBF-1120	Bortezomib (VELCADE®)
Breva-Rex®	Brostallicin	Bufexamac
BX 471	Cadi-05	Cancer immunotherapies - Cell Genesys
Carmustine	CC 4047	CC007
CC11006	CCI-779	CD74-targeted therapeutics
Celebrex (celecoxib)	CERA (連續造血受體活化劑)	CHIR-12.12
cKap	Clodronic acid	CNTO 328
CP 751871	CRB 15	Curcumin
Cyclophosphamide	Danton	Darinaparsin
Dasatinib	Daunorubicin liposomal	Defibrotide
Dexamethasone	Dexniguldipine	DHMEQ

Dimethylcelecoxib	DOM1112	Doxorubicin
Doxorubicin liposomal (PNU-108112) - ALZA	Doxycycline	Elsilimomab
EM164	ENMD 0995	Erbitux、cetuximab
Ethyol® (amifostine)	Etoposide	纖維母細胞生長因子受體抑制劑
Fludarabine	Fluphenazine	FR901228 (depsipeptide)
G3139	鎵 Maltolate	GCS 100
GCS-100	GCS-100LE	GRN 163L
GVAX® Myeloma 疫苗	GW654652	GX15-070
HGS-ETR1 (TRM-1、mapatumumab)	高純度造血幹細胞	組織胺二鹽酸鹽注射-EpiCept Corporation
hLL1	Holmium-166 DOTMP	HSV thymidine kinase gene therapy
HuLuc63	HuMax-CD38	huN901-DM1
Idarubicin	Imexon - Heidelberg Pharma	Imexon (plimexon)-AmpliMed
IMMU 110	Incadronic acid	Interferon-alpha-2b
IPI 504	Irinotecan	ISIS 345794
Isotretinoin	ITF 2357	Kineret™ (anakinra)
KOS-1022 (alvespimycin HCl; 17-DMAG; NSC707545)	KRX-0401、perifosine	LAF 389
LBH589	Lenalidomide (Revlimid®)	Lestaurtinib
LPAAT-β 抑制劑	Lucatumumab	LY2181308
Melphalan	Menogaril	Midostaurin
Minodronic acid	MK 0646	MOR202
MS-275	多重骨髓癌疫苗 - GTC	MV-NIS
Myeloma 疫苗 - Onyvax	MyelomaCide	Mylovenge
Nexavar® (BAY 43-9006、sorafenib、sorafenib tosylate)	Noscapine	NPI 0052
O-6-苄基-鳥嘌呤	Obatoclax	Oblimersen
OGX-427	Paclitaxel	Pamidronic acid

Panzem™ (2-meth-oxyestradiol、2ME2)	Parthenolide	PD173074
Phosphostim	PI 88	Plitidepsin
PR-171	Prednisone	Proleukin® (IL-2、Interleukin-2)
PX-12	PXD101	Pyroxamide
Quadramet® (EDTMP、samarium-153 乙二胺亞甲基膦酸鹽釤)	RAD001 (everolimus)	Radiolabelled BLyS
RANK-Fc	Rituximab	Romidepsin
RTA402	Samarium 153 SM lexidronam	Sant 7
SCIO-469	SD-208	SDX-101
Seleciclib	SF1126	SGN 40
SGN-70	Sirolimus	Sodium Stibogluconate (VQD-001)
Spironolactone	SR 31747	SU5416
SU6668	Tanespimycin	Temodar® (temozolomide)
Thalidomide	Thrombospondin-1	Tiazofurine
Tipifarnib	TKI 258	Tocilizumab (atlizumab)
Topotecan	Tretinoin	Valspodar
Vandetanib (Zactima™)	Vatalanib	VEGF Trap (NSC 724770)
Vincristine	Vinorelbine	VNP 4010M
Vorinostat	Xcytrin (motexafin gadolinium)	XL999
ZIO-101	Zoledronic acid	ZRx 101
1D09C3	Detumomab	IdioVax
A-623	diazeniumdiolates	第 2 型 IL-1 受體
AEW-541	DOM-1112	I1-12
agatolimod	dovitinib	IL-6 trap
Alfaferone	doxil (pegylated dox)	ImMucin
抗 CD22/N97A	doxorubicin-LL2 conjugate	INCB-18424
抗 CD20-IL2 immunocytokine	elsilimomab	infliximab
抗 CD46 mAb	enzastaurin	IPH-1101

APO-010	法尼基轉移酶抑制劑	IPH-2101
apolizumab	fostamatinib disodium	ISF-154
AR-726	gadolinium texaphyrin	JAK 酪胺酸激酶抑制劑
B-B4-DC1	GRN-163L	K562/GM-CSF
B-B4-DM1	GVAX	KRX-0402
bectumomab	HuMax-CD38	L1R3
BHQ-880	Oncolym	LMB-2
blinatumomab	Onyvax-M	lomustine
BT-062	P-276-00	LY-2127399
carfilzomib	pazopanib	LymphoRad-131
CAT-3888	PD-332991	mAb-1.5.3
CAT-8015	perifosine	mapatumumab
CB-001	PG-120	masitinib
CC-394	phorboxazole A、Hughes Institute	MDX-1097
CEP-18770	pomalidomide	XL-228
clofarabine	ProMabin	XmAb-5592
CT-32228	MGCD-0103	YM-155
cyclolignan picropodophyllin	milatuzumab	talmapimod
CYT-997	mitumprotimut-t	tamibarotene
dacetuzumab	MM-014	temsirolimus
dasatinib	MOR-202	TG-1042
DaunoXome	MyelomaScan	Vitalethine
denosumab	N,N-二取代丙胺酸	SF-1126
PS-031291	ofatumumab	SNS-032
PSK-3668	SAR-3419	SR-45023A
R-7159	SCIO-323	STAT-3 抑制劑
Rebif	SDX-101	XBP-1 胜肽
retaspimycin	SDZ-GLI-328	Xcellerated T 細胞
Reviroc	seliciclib	semaxanib
Roferon-A		

抗增殖性化合物可亦彼此組合，例如：CHOP（環磷醯胺、長春新鹼（vincristine）、阿黴素（doxorubicin）、強的松（prednisone））、VAD（長春新鹼、阿黴素、地塞米松（dexamethasone））、MP（馬法蘭（melphalan）和潑

尼松(prednisone))、DT(地塞米松和沙利竇邁(thalidomide))、DM(地塞米松和馬法蘭)、DR(地塞米松和 Revlimid)、DV(地塞米松和 velcade)、RV(Revlimid 和 velcade),以及環磷醯胺、滅必治(etoposide)。

關於 bortezomib 之可用在本發明的額外化合物,敘述於美國專利號碼 5,780,454、6,083,903、6,297,217、6,617,317、6,713,446、6,958,319 及 7,119,080。其他 bortezomib 之類似物及配方,敘述於美國專利號碼 6,221,888、6,462,019、6,472,158、6,492,333、6,649,593、6,656,904、6,699,835、6,740,674、6,747,150、6,831,057、6,838,252、6,838,436、6,884,769、6,902,721、6,919,382、6,919,382、6,933,290、6,958,220、7,026,296、7,109,323、7,112,572、7,112,588、7,175,994、7,223,554、7,223,745、7,259,138、7,265,118、7,276,371、7,282,484 及 7,371,729。

關於 lenalidomide 之可用在本發明的額外化合物,敘述於美國專利號碼 5,635,517、6,045,501、6,281,230、6,315,720、6,555,554、6,561,976、6,561,977、6,755,784、6,908,432、7,119,106 及 7,189,740。其他 lenalidomide 之類似物及配方,敘述於美國專利號碼 RE40,360、5,712,291、5,874,448、6,235,756、6,281,230、6,315,720、6,316,471、6,335,349、6,380,239、

6,395,754、6,458,810、6,476,052、6,555,554、6,561,976、6,561,977、6,588,548、6,755,784、6,767,326、6,869,399、6,871,783、6,908,432、6,977,268、7,041,680、7,081,464、7,091,353、7,115,277、7,117,158、7,119,106、7,141,018、7,153,867、7,182,953、7,189,740、7,320,991、7,323,479及7,329,761。

可與本發明之方法組合一起使用之其他抗增殖化合物，如表4所示。

表4.

6-甄嘌呤	鎵（III）硝酸鹽水合物	Altretamine
Anastrozole	Bicalutamide	Bleomycin
Busulfan	Camptothecin	Capecitabine
Carboplatin	Chlorambucil	Cisplatin
Cladribine	Cytarabine	Dacarbazine
Dactinomycin	Docetaxel	Epirubicin 鹽酸鹽
Estramustine	Exemestane	Floxuridine
Fluorouracil	Flutamide	Fulvestrant
Gemcitabine 鹽酸鹽	羥基尿素	Ifosfamide
Imatinib	Iressa	Ketoconazole
Letrozole	Leuprolide	Levamisole
Lomustine	Mechlorethamine 鹽酸鹽	Megestrol 乙酸鹽
Methotrexate	Mitomycin	Mitoxantrone 鹽酸鹽
Nilutamide	Oxaliplatin	Pemetrexed
Plicamycin	Prednisolone	Procarbazine
Raltitrexed	Rofecoxib	Streptozocin
Suramin	Tamoxifen 檸檬酸鹽	Teniposide
Testolactone	硫鳥嘌呤	Thiotepa
Toremifene	Vinblastine Sulfate	Vindesine

PDE抑制劑

PDE抑制劑亦可組合一抗增殖化合物使用，以治療B細胞增殖性疾病。於該等方法之某些實施形態，PDE抑制劑不與糖皮質激素一起使用。用於本發明之PDE抑制劑，

例如表 5 所示。

表 5. PDE 抑制劑

化合物	同義字	PDE 活性
349U85	6-哌啶-2(1H)-喹啉酮	3
Adibendan	5,7-二氫-7,7-二甲基-2-(4-吡啶基)-吡咯并(2,3-f)苯并咪唑-6(1H)-酮	3
Amlexanox	2-胺基-7-異丙基-5-側氧基-5H-[1]苯并吡喃并[2,3-b]吡啶-3-羧酸（美國專利號碼 4,143,042)	3, 4
Amrinone	5-胺基-(3,4'-聯吡啶基)-6(1H)-酮	3, 4
Anagrelide	美國專利號碼 3,932,407	3, 4
AP 155	2-(1-哌嗪基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮	4
AR 12456	CAS Reg. No. 100557-06-0	4
Arofylline	3-(4-氯苯基)-3,7-二氫-1-丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	4
Ataquimast	1-乙基-3-(甲胺基)-2(1H)-喹噁啉酮	3
Atizoram	四氫-5-[4-甲氧基-3-[(1S,2S,4R)-2-降莰基氧基]苯基]-2(1*H*)-嘧啶酮	4
ATZ 1993	3-羧基-4,5-二氫-1-[1-(3-乙氧基苯基)丙基]-7-(5-嘧啶基)甲氧基-[1H]-苯并[g]吲哚 (Teikoku Hormone)	
Avanafil	4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-2-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺	5
AVE 8112		4
AWD 12171		5
AWD 12187		7
AWD 12250		5
AWD12343		4
BAY 38-3045		1
BAY60-7550 (Alexis Biochemicals)	2-(3,4-二甲氧基苄基)-7-[(1R)-1-[(1R)-1-羥乙基]-4-苯基丁基]-5-甲基咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮	2
BBB 022		4

化合物	同義字	PDE 活性
Bemarinone	5,6-二甲氧基-4-甲基-2(1H)-喹唑啉酮	3
Bemoradan	6-(3,4-二氫-3-側氧基-1,4(2H)-苯噁嗪-7-基)-2,3,4,5-四氫-5-甲基嗒嗪-3-酮	3
Benafentrine	(6-(p-乙醯胺苯基)-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8,9-二甲氧基-2-甲基-苯并[c][1,6][口奈]啶	3, 4
BMY 20844	1,3-二氫-7,8-二甲基-2H-咪唑[4,5-b]喹啉-2-酮	4
BMY 21190		4
BMY 43351	1-(環己基甲基)-4-(4-((2,3-二氫-2-側氧基-1H-咪唑(4,5-b)喹啉-7-基)氧基)-1-側氧基丁基)-哌嗪	4
BRL 50481	3-(N,N-二甲基磺醯胺)-4-甲基-硝基苯	7 (7A)
C 3885		4
Caffeine citrate	2-羥基丙烷-1,2,3-三羧酸	4
Apremilast (CC 10004)	N-(2-((1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)乙基)-2,3-二氫-1,3-二側氧基-1H-異吲哚-4-基)-乙醯胺	4
CC 1088		4
CC 3052	*The Journal of Immunology*, 1998, 161: 4236 - 4243	4
CC 7085		4
CCT 62	6-[(3-亞甲基-2-側氧基-5-苯基-5-四氫呋喃基)甲氧基]喹啉酮	3
CDC 998		4
CDP 840	4-((2R)-2-(3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙基)-吡啶	4
CGH 2466	2-胺基-4-(3,4-二氯苯基)-5-吡啶基-4-基-噻唑	4
CI 1018	N-(3,4,6,7-四氫-9-甲基-4-側氧基-1-苯基吡咯并(3,2,1-jk)(1,4)苯并二氮呯-3-基)-4-吡啶甲醯胺	4
CI 1044	N-[9-胺基-4-側氧基-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯並二氮呯-3(R)-基]吡啶-3-甲醯胺	4
CI 930	4,5-二氫-6-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲基-3(2H)-嗒嗪酮	3
Cilomilast	4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)環	2, 3B, 4

化合物	同義字	PDE 活性
(Ariflo®)	己烷-1-羧酸 (美國專利號碼 5, 552, 438)	(4B, 4D)
Cilostamide	N-環己基-4-((1, 2-二氫-2-側氧基-6-喹啉基)氧基)-N-甲基-丁醯胺	3
Cilostazol	6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮 (美國專利號碼 4,277,479)	3, 4
Cipamfylline	8-胺基-1,3-雙(環丙基甲基)-3,7-二氫-1H-嘌呤-2,6-二酮	4
CK 3197	2H-咪唑-2-酮, 1-苯甲醯基-5-(4-(4,5-二氫-2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)-4-乙基-1,3-二氫	
CP 146523	4'-甲氧基-3-甲基-3'-(5-苯基-戊基氧基)-bi 苯基-4-羧酸	4
CP 220629	1-環戊基-3-乙基-6-(2-甲基苯基)-7-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶	4
CP 248	(Z)-5-氟-2-甲基-1-[p-(甲基磺醯基)苄叉]茚-3-乙酸	2
CP 293121	(S)-3-(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯基-2-異噁唑啉-5-羥胺酸	4
CP 353164	5-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)- 吡啶-2-羧酸 醯胺	4
D 22888	8-甲氧基-5-N-丙基-3-甲基-1-乙基-咪唑[1,5-a]-吡啶并 [3, 2-e]-吡嗪酮	4
D 4418	N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-8-甲氧基-5-喹啉甲醯胺	4
Dasantafil	7-(3-溴-4-甲氧基苯基甲基)-1-乙基-8-{[(1R, 2R)-2-羥基環戊基] = 胺基}-3-(2-羥乙基)-3,7-二氫-1H-嘌呤-2,6-二酮	5
Dipyridamole	2-{[9-(雙(2-羥乙基)胺基)-2,7-雙(1-哌啶基)-3,5,8,10-四氮雜二環[4.4.0]十-2,4,7,9,11-戊烯-4-基]-(2-羥乙基)胺基}乙醇	5, 6, 7, 8, 10, 11
DN 9693	1,5-二氫-7-(1-哌啶)-咪唑[2,1-b]喹唑啉-2(3H)-酮 二鹽酸鹽 水合物	4
Doxofylline	7-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基甲基)-1,3-二甲基-3,7-二氫-1H-嘌呤-2,6-二酮 (美國專利號碼 4,187,308)	4

化合物	同義字	PDE 活性
E 4010	4-(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基-1-(4-羥基哌啶)-6-呔嗪甲腈 單鹽酸鹽	5
E 4021	鈉 1-[6-氯-4-(3,4-亞甲基二氧苄基)胺基喹唑啉-2-基]哌啶-4-羧酸酯 倍半水合物	4, 5
EHNA	紅-9-(2-羥基-3-壬基)腺嘌呤	2, 3, 4
EHT 0202	3,7-二甲基-1-(5-側氧基己基)嘌呤-2,6-二酮	4
ELB 353		4
EMD 53998	5-(1-(3,4-二甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-6-喹啉基)-6-甲基-3,6-二氫-2H-1,3,4-噻二嗪-2-酮	3
EMD 57033	(+)-5-[1-(3,4-二甲氧基苯甲醯基)-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-6-甲基-3,6-二氫-1,3,4-噻二嗪-2-酮	3
EMD 57439	(-)-5-[1-(3,4-二甲氧基苯甲醯基)-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-6-甲基-3,6-二氫-1,3,4-噻二嗪-2-酮	3
EMD 82639		5
EMR 62203		5
Enoximone	美國專利號碼 4,405,635	3
Enprofylline	3-丙基 黃嘌呤	4
ER 017996	4-((3,4-(亞甲基二氧)苄基)胺基)-6,7,8-三甲氧基喹唑啉	
Etazolate	1-乙基-4-((1-甲基乙叉)聯胺)-1h-吡唑并(3,4-b) 吡啶-5-羧酸	4
Exisulind	(1Z)-5-氟-2-甲基-1-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-1H-茚-3-乙酸	2, 5
Filaminast	(1E)-1-(3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基)-乙酮 O-(胺基羰基)[月污]	4, 7
FR 226807	N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-5-硝基苄醯胺	5
FR 229934		5
GI 104313	6-{4-[N-[-2-[3-(2-氰基苯氧基)-2-羥基丙基胺基]-2-甲基丙基]胺甲醯基甲氧基-3-氯苯基]} -4,5-二氫-3(2H) 嗒嗪酮	3
GRC 3015		4
GSK 256066		4
GW 3600	(7aS,7R) -7-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯	4

化合物	同義字	PDE 活性
	基)-7a-甲基-2,5,6,7,7a-五氫-2-氮雜吡咯嗪-3-酮	
GW 842470	N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-((4-氟苯基)甲基)-5-羥基-α-側氧基-1H-吲哚-3-乙醯胺	4
Helenalin	CAS Reg. No. 6754-13-8	5
羥基 pumafentrine		4
IBMX	3-異丁基-1-甲基黃嘌呤	3, 4, 5
Ibudilast	1-(2-異丙基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-酮 (美國專利號碼 3,850,941)	非選擇性
IC 485		4
IPL 455903	(3S, 5S)-5-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-苄基)-哌啶-2-酮	4
Isbufylline	1,3-二甲基-7-異丁基黃嘌呤	4
KF 17625	5-苯基-1H-咪唑(4,5-c)(1,8)[口奈]啶-4(5H)-酮	4
KF 19514	5-苯基-3-(3-pyridil) 甲基-3H-咪唑[4,5-c][1,8]萘啶-4(5H)-酮	1, 4
KF 31327	3-乙基-8-[2-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]苄基胺基]-2,3-二氫-1H-咪唑[4,5-g]喹唑啉-2-硫酮	5
Ks-505a	1-羧基-2,3,4,4a,4b,5,6,6a,6b,7,8,8a,8b,9,10,10a, 14,16,17,17a,17b,18,19,19a,19b,20,21,21a,21b,22,23,23a-dotriaconta 氫-14-羥基-8a,10a-雙(羥基甲基)-14-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)-1,4,4a,6,6a,17b,19b,21b-八甲基 beta-D-糖吡喃醛酸	1
KT 734		5
KW 4490		4
L 686398	9-[1,S,2R)-2-氟-1-甲基丙基]-2-甲氧基-6-(1-哌嗪基]-嘌呤 鹽酸鹽	3, 4
L 826141	4-{2-(3,4-二-二氟甲氧基苯基)-2-{4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-苯基]-乙基}-3-甲基吡啶-1-氧化物	4
L 869298	(+)-1 | (S)-(+)-3-{2-[(3-環丙基氧基-4-二氟甲氧基)-苯基]-2-[5-(2-(1-羥基-1-三氟甲基-2,2,2-三氟)乙基)-噻唑基]乙基}吡	4

化合物	同義字	PDE 活性
	啶 N-氧化物	
L-869299	(-)-1 | (R)-(-)-3-{2-[(3-環丙基氧基-4-二氟甲氧基)苯基]-2-[5-(2-(1-羥基-1-三氟甲基-2,2,2-三氟)乙基)噻唑基]乙基}吡啶 N-氧化物	4
Laprafylline	8-[2-[4-(二環己基甲基)哌嗪-1-基]乙基]-1-甲基-3-(2-甲基丙基)-7H-嘌呤-2,6-二酮	4
LAS 34179		5
LAS 37779		4
Levosimendan	美國專利號碼 5,569,657	3
Lirimilast	甲烷磺酸 2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲苯并-呋喃-6-基 酯	4
Lixazinone	N-環己基-N-甲基-4-((1,2,3,5-四氫-2-側氧基咪唑(2,1-b)喹唑啉-7-基)氧基)-丁醯胺	3, 4
LPDE4 抑制劑	Bayer	4
Macquarimicin A	J Antibiot (Tokyo). 1995 Jun;48(6):462-6	
MEM 1414	US 2005/0215573 A1	4
MERCK1	(5R)-6-(4-{[2-(3-碘苄基)-3-側氧基環己-1-烯-1-基]胺基}苯基)-5-甲基-4,5-二氫嗒嗪-3(2H)-酮; 二氫嗒嗪酮	3
Mesopram	(5R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基-2-噁唑啶酮	4
Milrinone	6-二氫-2-甲基-6-側氧基-3,4'-聯吡啶)-5-甲腈 (美國專利號碼 4,478,836)	3, 4
MIMX	1 8-甲氧基甲基-3-異丁基-1-methylxantine	1
MN 001	4-[6-乙醯基-3-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙基苯硫基)丙氧基]-2-丙基苯氧基]丁酸	4
Mopidamol	美國專利號碼 3,322,755	4
MS 857	4-乙醯基-1-甲基-7-(4-吡啶基)-5,6,7,8-四氫-3(2H)-異喹啉酮	3
Nanterinone	6-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-8-甲基-2(1H)-喹啉酮	3
NCS 613	*J Pharmacol Exp Ther* Boichot et al. 292 (2): 647	4
ND 1251		4
ND7001	Neuro3D Pharmaceuticals	2

化合物	同義字	PDE 活性
Nestifylline	7-(1,3-二硫戊環-2-基甲基)-1,3-二甲基嘌呤-2,6-二酮	
NIK 616		4
NIP 520		3
NM 702		5
NSP 306		3
NSP 513		3
NSP 804	4,5-二氫-6-[4-[(2-甲基-3-側氧基-1-環戊烯基)-胺基]苯基]-3(2H)-嗒嗪酮	3
NSP 805	4,5-二氫-5-甲基-6-[4-[(2-甲基-3-側氧基-1-環戊烯基)胺基]苯基]-3(2H)-嗒嗪酮	3
NVP ABE 171		4
Oglemilast	N-(3,5-二氯吡啶基-4-基)-4-二氟甲氧基-8-((甲基磺醯基)胺基)二苯并(b,d)呋喃-1-甲醯胺	4
Olprinone	5-咪唑[2,1-f]吡啶基-6-基-6-甲基-2-側氧基-1H-吡啶-3-甲腈	3, 4
ONO 1505	4-[2-(2-羥基乙氧基)乙胺基]-2-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-喹唑啉 甲烷磺酸酯	5
ONO 6126		4
OPC 33509	(-)-6-[3-[3-環丙基-3-[(1R,2R)-2-羥基環己基]脲]-丙氧基]-2(1H)-喹啉酮	3
OPC 33540	6-[3-[3-環辛基-3-[(1R[*],2R[*])-2-羥基環己基]脲]-丙氧基]-2(1H)-喹啉酮	3
ORG 20241	N-羥基-4-(3,4-二甲氧基苯基)-噻唑-2-羧醯亞胺醯胺	3, 4
ORG 30029	N-羥基-5,6-二甲氧基- 苯并[b]噻吩-2-羧醯亞胺 鹽酸鹽	3, 4
ORG 9731	4-氟-N-羥基-5, 6-二甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧醯亞胺醯胺 甲烷磺酸酯	3, 4
ORG 9935	4,5-二氫-6-(5,6-二甲氧基-苯并[b]-噻吩-2-基)-甲基-1-(2H)-嗒嗪酮	3
OSI 461	N-苄基-2-[(3Z)-6-氟-2-甲基-3-(吡啶基-4-基甲叉)茚-1-基]乙醯胺 鹽酸鹽	5
Osthole	7-甲氧基-8-(3-甲基-2-丁烯基)-2H-1-苯并吡喃-2-酮	5
Ouazinone	(R)-6-氯-1,5-二氫-3-甲基-咪唑[2,1-b]喹唑啉-2-酮	3

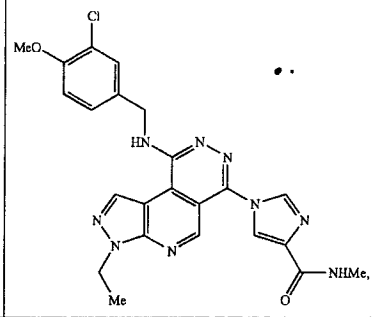
化合物	同義字	PDE 活性
PAB 13	6-溴-8-(甲胺基)咪唑[1,2-a]吡嗪	
PAB 15	6-溴-8-(乙胺基)咪唑[1,2-a]吡嗪	
PAB 23	3-溴-8-(甲胺基)咪唑[1,2-a]吡嗪	
Papaverine	1-[(3.4-二甲氧基苯基)-甲基]-6,7-二甲氧基異喹諾酮	5, 6, 7, 10
PDB 093		4
Pentoxifylline	3,7-二甲基-1-(5-側氧基己基)-3,7-二氫嘌呤-2,6-二酮 (美國專利號碼 3,422,107)	
Piclamilast	3-環戊氧基-N-(3,5-二氯吡啶基-4-基)-4-甲氧基-苄醯胺	2, 3B, 4 (4B, 4D), 7
Pimobendan	美國專利號碼 4,361,563	3, 4
Piroximone	4-乙基-1,3-二氫-5-(4-吡啶基羰基)-2H-咪唑-2-酮	3
Prinoxodan	6-(3,4-二氫-3-甲基-2-側氧基喹唑啉基)-4,5-二氫-3-嗒嗪酮	
Propentofylline	美國專利號碼 4,289,776	5
Pumafentrine	rel-(M)-4-((4aR,10bS)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并(c)(1,6)[口奈]啶-6-基)-N,N-雙(1-甲基乙基)-苄醯胺	3B, 4 (4B, 4D)
R 79595	N-環己基-N-甲基-2-[[[苯基 (1,2,3,5-四氫-2 側氧基咪唑 [2,1-b]-喹唑啉-7-基) 亞甲基] 胺]氧基] 乙醯胺	3
Revizinone	(E)-N-環己基-N-甲基-2-(((苯基(1,2,3,5-四氫-2-側氧基咪唑(2,1-b)喹唑啉-7-基)亞甲基)胺基)氧基)-乙醯胺	3
Ro20-1724	4-(3-丁氧基-4-甲氧基苄基)-2-咪唑啶酮	4
Roflumilast	3-(環丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)-苄醯胺	2, 3B 4 (4B, 4D), 5
Rolipram	4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯酮 (美國專利號碼 4,193,926)	4
RPL554	9,10-二甲氧基-2(2,4,6-三甲基苯基亞胺基)-3-(N-胺甲醯基-2-胺基乙基)-3,4,6,7-四氫-2H-嘧啶并[6,1-a]異喹啉-4-酮	3, 4
RPL565	6,7-二氫-2-(2,6-二異丙基苯氧基)-9,10-二甲氧基-4H-嘧啶并[6,1-a]異喹啉-4-酮	3, 4

化合物	同義字	PDE 活性
RPR 132294		4
RPR 132703		4
Saterinone	1,2-二氫-5-(4-(2-羥基-3-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)丙氧基)苯基)-6-甲基-2-側氧基-3-吡啶甲腈	3
Satigrel	4-氰基-5,5-雙(4-甲氧基苯基)-4-戊烯酸 (美國專利號碼 4,978,767)	2, 3, 5
SCA 40	6-溴-8-甲胺基咪唑[1,2-a]吡嗪-2 甲腈	3
SCH 351591	N-(3,5-二氯-1-氧化-4-吡啶基)-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-5-喹啉 甲醯胺	4
SCH 45752	J Antibiot (Tokyo). 1993 Feb;46(2):207-13	
SCH 46642		5
SCH 51866	順式-5,6a,7,8,9,9a-六氫-2-(4-(三氟甲基)苯基甲基)-5-甲基-環戊 (4,5)咪唑(2,1-b)噁唑-4(3H)-酮	1, 5
SCH 51866	順式-5,6a,7,8,9,9a-六氫-2-[4-(三氟甲基)苯基甲基]-5-甲基-環戊[4,5]咪唑[2,1-b]噁唑-4(3H)-酮	1, 5
SCH 59498	順式-2-己基-5-甲基-3,4,5,6a,7,8,9,9a-八氫環戊[4,5]咪唑-[2,- 1-b]噁唑-4-酮	5
SDZ ISQ 844	6,7-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羥基甲基-3,4-二氫異喹啉	3, 4
SDZ MKS 492	R(+)-(8-[(1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羥乙基)胺基]-3,7-二氫-7-(2- 甲氧基乙基)-1,3-二甲基-1H-噁唑-2,6-二酮	3
Senazodan		3
Siguazodan	N-氰基-N' -甲基-N' ' -[4-(1,4,5,6 -四氫-4-甲基-6-側氧基-3-嗒嗪基)苯基]胍	3, 4
Sildenafil	5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺醯基)苯基]-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (美國專利號碼 5,250,534)	5
SK 3530		5
SKF 94120	5-(4-乙醯胺苯基)吡嗪-2(1H)-酮	3
SKF 95654	±-5-甲基-6-[4-(4-側氧基-1,4-二氫吡啶基-1-基)苯基]-4,5-二氫-3(2H)-嗒嗪酮	3
SKF 96231	2-(2-丙氧基苯基)-6-噁唑酮	3, 4, 5

化合物	同義字	PDE 活性
SLX 2101		5
Sulmazole	美國專利號碼 3,985,891	3
T 0156	2-(2-甲基吡啶基-4-基)甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-8-(嘧啶-2-基)甲氧基-1,2-二氫-1-側氧基-2,7-[口奈]啶-3-羧酸 甲酯鹽酸鹽	5
T 1032	甲基-2-(4-胺基苯基)-1,2-二氫-1-側氧基-7-(2-吡啶基甲氧基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-異喹啉 羧酸酯 硫酸酯	5
T 440	6,7-二乙氧基-1-[1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶基- 4-基]萘-2,3-二甲醇	4
Tadalafil	(6R,12aR)-6-(1,3-苯并二噁唑-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氫吡嗪并[1,2,1,6]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮	4, 5
Tetomilast	6-(2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基)-2-吡啶羧酸	4
茶鹼	3,7-二氫-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮	非選擇性
Tibenelast	5,6-二乙氧基苯并(B)噻吩-2-羧酸	4
Toborinone	(+/-)-6-[3-(3,4-二甲氧基苄基胺基)-2-羥基丙氧基]-2(1H)-喹啉酮	3
Tofimilast	9-環戊基-7-乙基-6,9-二氫-3-(2-噻吩基)-5H-吡唑并(3,4-c)-1,2,4-三唑并(4,3-a)吡啶	4
Tolafentrine	N-[4-[(4aS,10bR)-8,9-二甲氧基-2-甲基-3,4,4a,10b-四氫-1H-吡啶并[4,3-c]異喹啉-6-基]苯基]-4-甲基苯磺醯胺	3 (3B), 4 (4B, 4D)
Torbafylline	7-(乙氧基甲基)-3,7-二氫-1-(5-羥基-5-甲基己基)-3-甲基-1-H-嘌呤-2,6-二酮	4
Trequinsin	2,3,6, 7-四氫-9, 10-二甲氧基-3-甲基-2-((2,4, 6-三甲基苯基)亞胺基)-4H-嘧啶并(6, 1-a)異喹啉-4-酮	2, 3 (3B), 4 (4B, 4D)
UCB 29936		4
UDCG 212	5-甲基-6-[2-(4-側氧基-1-環己-2,5-二烯叉)-1,3-二氫苯并咪唑-5-基]-4,5-二氫-2H-嗒嗪-3-酮	3
Udenafil	3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-4H-吡唑并[5,4-e]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺	5

化合物	同義字	PDE 活性
UK 114542	5-[2-乙氧基-5-(嗎啉基乙醯基) 苯基]-1,6-二氫-1-甲基-3-丙基-7H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-酮	5
UK 343664	3-乙基-5-(5-((4-乙基哌嗪)磺醯基)-2-丙氧基苯基)-2-(2-吡啶基甲基)-6,7-二氫-2H-吡唑并(4,3-d)嘧啶-7-酮	5
UK 357903	1-乙基-4-{3-[3-乙基-6,7-二氫-7-側氧基-2-(2-吡啶基甲基)-2H-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-5-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)5- 吡啶基磺醯基} 哌嗪	5
UK 369003		5
V 11294A	3-((3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基)甲基)-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-嘌呤-6-固體 單鹽酸鹽	4
Vardenafil	2-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基-1-磺醯基)苯基)-5-甲基- 7-丙基-3H-咪唑(5,1-f)(1,2,4)三嗪-4-酮	5
Vesnarinone	美國專利號碼 4,415,572	3, 5
Vinpocetine	(3-alpha,16-alpha)-eburnamenine-14-羧酸 乙基 酯	1, 3, 4
WAY 122331	1-氮雜-10-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)-7,8-二甲基-3-氧雜螺 [4.5]癸-7-烯-2-酮	4
WAY 127093B	[(3S)-3-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-側氧基吡唑啶基]-N-(3-吡啶基甲基)甲醯胺	4
WIN 58237	1-環戊基-3-甲基-6-(4-吡啶基)吡唑并(3,4-d)嘧啶-4(5H)-酮	5
WIN 58993	5-甲基-6-吡啶基-4-基-3H-[1,3]噻唑[5,4-e] 砒啶-2-酮	3
WIN 62005	5-甲基-6-吡啶基-4-基-1,3-二氫咪唑[4,5-e] 砒啶-2-酮	3
WIN 62582	6-吡啶基-4-基-5-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑[4,5-b]砒啶-2-酮	3
WIN 63291	6-甲基-2-側氧基-5-喹啉-6-基-1H-吡啶-3-甲腈	3
WIN 65579	1-環戊基-6-(3-乙氧基-4-吡啶基)-3-乙基-1,7-二氫-4H-吡唑并[3,- 4-d]嘧啶-4-酮	5

化合物	同義字	PDE 活性
Y 20487	6-(3,6-二氫-2-側氧基-2H-1,3,4-噻二嗪-5-基)-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮	3
YM 58997	4-(3-溴苯基)-1,7-二乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	4
YM 976	4-(3-氯苯基)-1,7-二乙基吡啶并(2,3-d)嘧啶-2(1H)-酮	4
Z 15370A		4
Zaprinast	1,4-二氫-5-(2-丙氧基苯基)-7H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	5
Zaprinast	2-o-丙氧基苯基-8-氮雜嘌呤-6-酮	1, 5
Zardaverine	6-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-3(2H)-嗒嗪酮	2, 3 (3B), 4 (4B, 4D), 7A
Zindotrine	8-甲基-6-(1-哌啶)-1,2,4-三唑并(4,3-b)嗒嗪	
CR-3465	N-[(2-喹啉基)羰基]-O-(7-氟-2-喹啉基甲基)-酪胺酸, 鈉鹽	3B, 4B, 4D
HT-0712	(3S,5S)-5-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-苄基)-哌啶-2-酮	4
4AZA-PDE4		4
AN-2728	5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氫-1-羥基-2,1-benzoxaborole	4
AN-2898	5-(3,4-二氰基苯氧基)-1-羥基-1,3-二氫-2,1-benzoxaborole	4
AP-0679		4
ASP-9831		4
ATI-22107		3
Atopik		4
AWD-12-281	N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-(1-(4-氟苄基)-5-羥基-吲哚-3-基)乙醛酸 醯胺	4
BA-41899	5-甲基-6-苯基-1,3,5,6-四氫-3,6 甲橋-1,5-苯并 diazocine-2,4-二酮	
BAY-61-9987		4
BAY-65-6207		11A
BDD-104XX		5, 6
BIBW-22	4-(N-(2-羥基-2-甲基丙基)乙醇胺基)-2,7-雙(順式-2,6-二甲基嗎啉)-6-苯基喋啶 CAS 註冊號碼 137694-16-7	

化合物	同義字	PDE 活性
	2-丙醇, 1-((2,7-雙(2,6-二甲基-4-嗎啉基)-6-苯基-4-喋啶基)(2-羥乙基)胺基)-2-甲基-, (cis(cis))-	
BMS-341400		5
CD-160130		4
CHF-5480	2-(S)-(4-異丁基-苯基)-丙酸, (Z)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1 -(3,4-二甲氧基-苯基)乙烯基 酯	4
CKD-533		5
CT-5357		4
Daxalipram	(5R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基-1,3-噁唑啶-2-酮	4
DE-103		4
Denbufylline	1H-嘌呤-2,6-二酮, 3,7-二氫-1,3-二丁基-7-(2-側氧基丙基)- 7-丙酮基-1,3-二丁基黃嘌呤	
DMPPO	1,3-二甲基-6-(2-丙氧基-5-甲烷磺醯基醯胺苯基)吡唑并(3,4-d)嘧啶-4(5H)-酮	5
E-8010		5
ELB-526		4
EMD-53998	6-(3,6-二氫-6-甲基-2-側氧基-2H-1,3,4-噻二嗪-5-基)-1-(3,4-二甲氧基苯甲醯基)-1,2,3,4-四氫-喹啉	3
FK-664	6-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-4-米基亞胺基-3-甲基-3,4-二氫-2(1H)-嘧啶酮	
Flosequinan	(+-)-7-氟-1-甲基-3-(甲基亞磺醯基)-4(1H)-喹啉酮 Manoplax 4(1H)-喹啉酮, 7-氟-1-甲基-3-(甲基亞磺醯基)-	3
FR-181074	1-(2-氯苄基)-3-異丁醯基-2-丙基吲哚-6-	5

化合物	同義字	PDE 活性
	甲醯胺	
GF-248	5''((丙氧基),7'(4-嗎啉)-苯醯基),(1-甲基-3 丙基)吡唑并(4,3d)嘧啶-7-酮	5
GP-0203		4
HN-10200	2-((3-甲氧基-5-甲基亞磺醯基)-2-噻吩基)-1H-咪唑-(4,5-c)吡啶 鹽酸鹽	
KF-15232	4,5-二氫-5-甲基-6-(4-((苯基甲基)胺基)-7-喹唑啉基)-3(2H)-嗒嗪酮	4
KF-19514	5-苯基-3-(3-pyridil)甲基-3H-咪唑(4,5-c)(1,8)[口奈]啶-4(5H)-酮	1, 4
LAS-31180	3-甲基磺醯基胺基-1-甲基-4(1H)-喹諾酮	3
Lificiguat	CAS 註冊號碼 170632-47-0	
Lodenafil 碳酸酯	雙(2-{4-[4-乙氧基-3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-4,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基磺醯基]哌嗪-1-基}乙基) 碳酸酯	5
MEM-1917		4
Mepiphylline	mepyramine-茶鹼-乙酸酯	
Mirodenafil	5-乙基-2-(5-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-磺醯基)-2-丙氧基苯基)-7-丙基-3,5-二氫-4H-吡咯并(3,2-d)嘧啶-4-酮	
MK-0952		4
NA-23063 類似物	EP0829477	4
NCS-613		4
NSP-307		4
OPC-35564		5
OPC-8490	3,4-二氫-6-(4-(4-側氧基-4-苯基丁基)-1-哌嗪基羰基)-2(1H)-喹啉酮	3
OX-914		4
PDB-093		5
QAD-171A		5
RPR-114597		4
RPR-122818	3(R)-(4-甲氧基苯基磺醯基)-2(S)-甲基-7-苯基庚羥胺酸	
RS-25344-000	1-(3-硝苯基)-3-(4-吡啶基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	4
RWJ-387273	R290629	5
Sophoflavescenol	3,7-二羥基-2-(4-羥基苯基)-5-甲氧基	5

化合物	同義字	PDE 活性
	-8-(3-甲基-2-丁烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮	
SR-265579	1-環戊基-3-乙基-6-(3-乙氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮	5
Tipelukast	4-[6-乙醯基-3-[3-[(4-乙醯基-3-羥基-2-丙基苯基)硫烷基]丙氧基]-2-丙基苯氧基]丁酸	
TPI-PD3	TPI-1100	4, 7
UCB-101333-3	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16: 1834-1839 (2006)	4
UCB-11056	2-(4-嗎啉-6-丙基-1,3,5-三嗪-2-基)胺基乙醇	
UK-114502		5
UK-357903	1-乙基-4-{3-[3-乙基-6,7-二氫-7-側氧基-2-(2-吡啶基甲基)-2H-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-5-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)5- 吡啶基磺醯基} 哌嗪	5
UK-83405		4
WAY-126120		4
WIN-61691	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 7: 89-94(1997)	1
XT-044	1-n-丁基-3-n-丙基黃嘌呤	3
XT-611	3,4-二丙基-4,5,7,8-四氫-3H-咪唑(1,2-i)嘌呤-5-酮	
YM-393059	N-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-4-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-1-基)苯磺醯胺二富馬酸酯	4, 7A
Zoraxel	RX-10100 IR	
CR-3465	N-[(2-喹啉基)羰基]-O-(7-氟-2-喹啉基甲基)-L-酪胺酸, 鈉鹽	
LASSBio-294	(2'-噻吩叉)-3,4-亞甲基二氧 苯甲醯基聯胺	
Serdaxin	RX-10100 XR	
CP 77059	甲基 3-[2, 4-二側氧基-3-苄基-1, 3-二氫吡啶并 [2,3- d] 嘧啶基] 苯甲酸酯	4
MX 2120	7-(2,2 二甲基)丙基-1-甲基黃嘌呤	
UK 66838	6-(4-乙醯基-2-甲基咪唑-1-基)-8-甲基	

化合物	同義字	PDE 活性
	-2(1H)-喹啉酮	
CC 11050		4
CT 1579		4
Trombodipine	CAS 註冊號碼 113658-85-8	
A 906119	CAS 註冊號碼 134072-58-5	
256066 (GSK)		4

額外的 PDE 抑制劑，如表 6 所示。

表 6.

5E3623	CP 166907	MKS 213492
A 021311	CT 1786	N 3601
ARX-111	GRC-3566	ND-1510
ATB-901	GRC-3590	NR-111
BFGP 385	GRC-3785	ORG 20494
BY 244	GRC-4039	R-1627
CH-2874	HFV 1017	REN 1053
CH-3442	IPL 423088	RP 116474
CH-3697	IWF 12214	RPR-117658
CH-4139	K 123	SDZ-PDI-747
CH-422	KF 31334	SKF-107806
CH-673	LAS-30989	Vasotrope
CH-928	LAS-31396	CT 2820

其他 PDE 1 抑制劑敘述於美國專利申請案號 20040259792 及 20050075795，納入於此作為參考。其他 PDE 2 抑制劑敘述於美國專利申請案號 20030176316，納入於此作為參考。其他 PDE 3 抑制劑敘述於以下專利及專利申請案：EP 0 653 426、EP 0 294 647、EP 0 357 788、EP 0 220 044、EP 0 326 307、EP 0 207 500、EP 0 406 958、EP 0 150 937、EP 0 075 463、EP 0 272 914、及 EP 0 112 987、U.S. Pat. Nos. 4,963,561; 5,141,931、6,897,229 及 6,156,753; 美國專利申請案號 20030158133、

20040097593、20060030611，及 20060025463; WO 96/15117; DE 2825048; DE 2727481; DE 2847621; DE 3044568; DE 2837161;及 DE 3021792，各引入於此作為參考。其他 PDE 4 抑制劑敘述於以下專利、專利申請案及參考文獻：美國專利號碼 3,892,777、4,193,926、4,655,074、4,965,271、5,096,906、5,124,455、5,272,153、6,569,890、6,953,853、6,933,296、6,919,353、6,953,810、6,949,573、6,909,002 及 6,740,655; 美國專利申請案號 20030187052、20030187257、20030144300、20030130254、20030186974、20030220352、20030134876、20040048903、20040023945、20040044036、20040106641、20040097593、20040242643、20040192701、20040224971、20040220183、20040180900、20040171798、20040167199、20040146561、20040152754、20040229918、20050192336、20050267196、20050049258、20060014782、20060004003、20060019932、20050267196、20050222207、20050222207、20060009481; 國際公開號 WO 92/079778;及 Molnar-Kimber, K.L. et al. J. Immunol., 150:295A (1993)，各引入於此作為參考。可用於本發明方法、組合物及套組之其他 PDE 5 抑制劑，包括敘述於美國專利號碼 6,992,192、6,984,641、6,960,587、6,943,166、6,878,711 及 6,869,950，及美國專利申請案號 20030144296、20030171384、20040029891、20040038996、20040186046、20040259792、20040087561、20050054660、20050042177、20050245544、20060009481，

各引入於此作為參考。可用於本發明方法、組合物及套組之其他 PDE 6 抑制劑，包括敘述於美國專利申請案號 20040259792、20040248957、20040242673，及 20040259880，各引入於此作為參考。可用於本發明方法、組合物及套組之其他 PDE 7 抑制劑，包括敘述於以下專利、專利申請案及參考文獻者：美國專利號碼 6,838,559、6,753,340、6,617,357 及 6,852,720；美國專利申請案號 20030186988、20030162802、20030191167、20040214843，及 20060009481；國際公開 WO 00/68230；及 Martinez et al., J. Med. Chem. 43:683-689 (2000), Pitts et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 14: 2955-2958 (2004)，及 Hunt Trends in Medicinal Chemistry 2000:November 30(2)，各引入於此作為參考。可用於本發明方法、組合物及套組之其他 PDE 抑制劑，敘述於美國專利號碼 6,953,774。

於某些實施形態，本發明中可採用多於 1 種 PDE 抑制劑，使得組合物具有對抗 PDE 2、3、4 及 7 中至少 2 種的活性。於其他實施形態，使用具對抗 PDE 2、3、4 及 7 中至少 2 種的活性的單一 PDE 抑制劑。

組合物

本發明包括此處各 A2A 受體協同劑與此處提供之抗增殖化合物之個別組合，如同各組合明示者。本發明更包括此處各 PDE 抑制劑與此處提供之抗增殖化合物之個別組合，如同各組合明示者。於一特定實施例，該 A2A 受體協

同劑為 IB-MECA 或氯-IB-MECA。於其他實施例，該 PDE 抑制劑為 trequinsin、zardaverine、roflumilast、rolipram、cilostazol、milrinone、papaverine、BAY 60-7550 或 BRL-50481。

B 細胞增殖性疾病

B 細胞增殖性疾病之例，包括 B 細胞癌及自體免疫淋巴增殖性疾病。依照本發明方法治療之 B 細胞癌之例，包括 B 細胞慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B 細胞原淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴癌、被套細胞(mantle cell)淋巴癌、濾泡淋巴癌、黏膜相關淋巴組織之外邊緣區 B 細胞淋巴癌(MALT 型)、節邊緣區淋巴癌、脾邊緣區淋巴癌、毛細胞白血病、漿細胞瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴癌、伯基特(Burkitt)淋巴癌、多重骨髓癌，惰性骨髓癌、悶燃骨髓癌(smoldering myeloma)、不明原因球蛋白增多症(*Monoclonal Gammopathy* of Uncertain *Significance*)(MGUS)、B 細胞非霍奇金氏淋巴癌、小型淋巴球淋巴癌、單株免疫球蛋白沉積疾病、重鏈疾病、縱隔（胸腺）大 B 細胞淋巴癌、血管內大 B 細胞淋巴癌、初級滲液淋巴癌、淋巴瘤樣肉芽腫、前體 B 淋巴母細胞白血病/淋巴癌、霍奇金氏淋巴癌（例如結節性淋巴細胞為主型霍奇金氏淋巴癌、古典霍奇金氏淋巴癌、結節性硬化症霍奇金氏淋巴癌、混合細胞霍奇金氏淋巴癌、富淋巴細胞的古典霍奇金氏淋巴癌，及淋巴細胞枯竭之霍奇金氏淋巴癌）、移植後淋巴增殖性病症，和 waldenstrom 氏巨蛋白血症。較佳之 B 細

胞癌為多重骨髓癌。其他此種病症為此技術領域之人士所知。

投予

依照本發明之療法，可以單獨或與其他療法結合，且可提供於家中、醫師辦公室、診所、醫院門診，或醫院。治療可隨意性地開始於醫院，以便醫師更密切觀察療效，且於需要時進行調整，或可於門診開始。療程取決於欲治療之疾病或病症類型、病患年紀及情況、該病患疾病之階段及類型，及該病患對於該治療之反應。

針對各種實施形態的投予途徑包括但不限於:局部、透皮吸收，和全身性投予（例如，靜脈注射、肌肉內注射、皮下、吸入、直腸、口腔、陰道、腹腔內、耳內、眼內或口服投予）。此處使用“全身性投予”，係指所有非經皮膚的投予路徑，且特別排除局部及透皮吸收的投予路徑。於一實施例，RPL554 係以經鼻內投予。

本發明任一方法之特定實施形態中，將該等化合物彼此於 28 天內投予，彼此於 14 天內投予，彼此於 10 天內投予，彼此於 5 天內投予，彼此於 24 小時內投予，或同時投予。該等化合物可以配方在一起成為單一組合物，或可以分離地配方及投予。各化合物可以此處所定義之低劑量或高劑量投予。

於組合療法，組合中之各成分的投予劑量及頻率，可以獨立控制。例如可將一化合物每日投予 3 次，而一第 2 化合物每日投予 1 次。組合療法可以開及關的周期給予，

包括休止期，以使得病患身體有機會從任何尚未預見的副作用中回復。該等化合物亦可配方在一起，以使得一次投予傳遞兩化合物。

藥學組成物之配方

投予本發明 A2A 受體協同劑或組合，可藉由任意適當方法，以在標靶區域抑制增殖。該化合物可包含在任意適當量、任意適當擔體物質中，且一般在該組合物總重中存在 1-95%重量比。該化合物，可以適於口服、非口服(例如靜脈注射、肌內注射)、直腸癌、皮膚、鼻、陰道、吸入、皮膚（貼布），或眼部投予路徑之劑型。因此，該組合物可為以下形式:例如錠劑、膠囊、藥片、粉末、顆粒、懸浮液、乳狀液中，溶液，凝膠體包括水凝膠、糊劑、藥膏、乳霜、膏、灌藥(drenches)、滲透性遞藥裝置、栓劑、灌腸、可注射物、植入物、噴劑或氣溶膠。此組合物可依照習知製藥實務配方(見例如 Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, 2000, ed. A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York)。

組合之各化合物可以該技術領域中已知的各種方法配方。例如可將所有藥劑配方在一起或分開。較佳為，將所有藥劑配方在一起以供同時或接近同時投予該等藥劑。此種共配方組合物，可包括所有化合物配方在同一藥丸、膠

囊、液體等。需瞭解，當指特定組合物之配方時，使用之配方技術亦有用於配方該組合之個別藥劑，以及本發明其他組合。藉針對不同藥劑使用不同的配方策略，可適當配合各藥劑之藥物動力學曲線。

個別或分開配方之藥劑，可以包裝在一起成為一套組。非限制例包括的套組，包含例如:2 個藥片、1 個藥片及一粉末、一栓劑及一瓶中的液體、2 個外用乳霜等。該套組可包括選擇性成分，幫助投予單位劑量給病患，例如用於將粉末復水的小瓶、注射用針筒、客製化 IV 遞藥系、吸入器等。此外，該單位劑量套組可包括用法指示，以供製備及投予此組成物。此套組可以製造成供 1 位病患單次使用單位劑量，供特定病患多次使用劑量(固定劑量或各化合物視療程之效價不同);或該套組可包括多次劑量，適於對多位病患投予 (“大包裝”)。該套組成分可以組裝在紙盒、透明塑料罩(blister pack)、瓶、管材等。

劑量

一般而言，該 A2A 受體協同劑之劑量為每日 0.1 mg 至 500 mg，例如每日約 50 mg，每日約 5 mg，或較佳為每日約 1 mg。該 PDE 抑制劑之劑量，為每日例如 0.1 至 2000 mg，例如每日約 200 mg，每日約 20 mg，或較佳為每日約 4 mg。

投予組合中之各藥劑，可以獨立地從 1~4 次持續 1 天至 1 年。

抗增殖性化合物之劑量為該技術領域中已知，且可使用標準醫用技術決定。

以下實施例係用於說明本發明。絕非用於限制本發明。

實施例 1:

材料及方法

腫瘤細胞培養

將 MM.1S、MM.1R、H929、RPMI-8226、MOLP-8、OPM2、EJM、ANBL6 及 KSM-12-PE 多重骨髓癌細胞株，及 Burkitt 氏淋巴癌細胞株 GA-10 ，及非 Hodgkin 氏淋巴癌細胞株 Farage、SU-DHL6，及 Karpas 422、Pfieffer、Toledo、Kusami-1 AML 細胞株、被套細胞(mantle cell)淋巴癌細胞株 Mino，及 JVM-13 在 37℃、5% CO_2 培養。所有細胞株培養於補充 10% FBS 之 RPMI-1640 培養基，除了 OCI Ly10 細胞(IMDM 培養基，補充有 20%人類血清)。ANBL6 培養基亦補充 10 ng/ml IL-6。MM.1S、MM.1R、SU-DHL6、Karpas 422 及 OCI ly10 細胞，由 Dana Farber Cancer Institute 提供。ANBL-6 細胞由 Bob Orlowski (M.D. Anderson Cancer Research Center)提供。H929、RPMI-8226、 GA-10、Farag、Mino, JVM-13, Pfeiffer, Toledo 及 Kusami-1 細胞，來自於 ATCC (Cat #'s CCL-155、 CRL-9068、CRL-2392、CRL-2630, CRL-3000、CRL-3003、CRL-2632、CRL-2631，及 CRL-2724)。MOLP-8、OPM2、EJM，及 KSM-12-PE，來自於 DSMZ。

化合物

化合物係以最高所望濃度的 1000 倍製備於 DMSO 中。主盤，係以 384 井格式，以 2 或 3 倍系列稀釋化合物產生。

針對單一藥劑回應曲線，該主盤包括 9 個各別的化合物，於 2 或 3 倍稀釋的 12 個濃度。針對組合矩陣，主盤包括各別的化合物，於 2 或 3 倍稀釋的 6 或 9 個濃度。

抗增殖分析

在添加化合物前 24 小時將細胞加至 384 井盤，使得各井在 35 μL 培養基中含 2000 個細胞。將主盤稀釋 100x (1 μL 至 100 μL 中)到 384 井稀釋盤，各盤僅包含一種細胞培養基。將各稀釋盤的 4.5 μL 添加到各分析盤，使最終稀釋度為 1000x。為得到組合資料，將 2 個主盤稀釋到分析盤。化合物添加後，使分析盤維持在 37℃ 及 5% CO_2 持續 72 小時。然後將 30μL ATPLite (Perkin Elmer)於室溫加至各井。在 30 分鐘內，使用 ATPLite 螢光讀出於一 Envision 2103 Multilabel Reader (Perkin Elmer)定量最終 ATP 量。測量係於井上部使用一螢光孔徑及每井 0.1 秒的讀取時間進行。

針對各井之抑制百分比 (%I)，使用下式計算：

%I = [(未經處理井之平均值 - 經處理井)/(未經處理井之平均值)] x 100

該未經處理井之平均值(avg. untreated wells)，為來自於僅以載體(vehicle)處理之相同分析盤的 40 個井的算術平均。負抑制值，係相較於未經處理井，在經處理井之局部變異所致。

單一藥劑活性，藉由使用下坡 simplex 演算法，以最小平方近似 S 型方程式 $I = I_{max}C^{\alpha}/[C^{\alpha}+EC_{50}{}^{\alpha}]$ (C 為濃度，

EC_{50} 為用以得到 50%最大效果所需之該藥劑濃度，α 為 S 度(sigmoidicity))。各次近似參數之不確定性，係從以下範圍評估:於減小之 chi-squared 變化小於 1，或當最小值超過 1 則小於最小之減小之 chi-squared，可低估 σ_I 錯誤。

單一藥劑曲線數據用在定義各化合物之稀釋系列，以供用在 6x6 矩陣格式中篩選組合。視該單一藥劑曲線之 S 度，使用稀釋因子 f 為 2、3 或 4，選出 5 個劑量水平，其中，中心濃度接近近似的 EC_{50}。針對具有未檢出單一藥劑活性之化合物，使用稀釋因子 4，從最高可達濃度開始。

Loewe 加成性用於定量組合效果。組合先以 Additivity Excess Volume 排序，其定義為 ADD Volume = $\Sigma C_X, C_Y (I_{data} - I_{Loewe})$。其中 $I_{Loewe}(C_X, C_Y)$ 為滿足 $(C_X/EC_X) + (C_Y/EC_Y) = 1$ 之抑制，且 $EC_{X,Y}$ 為針對該單一藥劑曲線，在 I_{Loewe} 之有效濃度。使用一“共效分數(Synergy Score)”，其中，共效分數 $S = \log f_X \log f_Y \Sigma I_{data} (I_{data} - I_{Loewe})$，將所有非單一藥劑濃度配對加總，且其中 $\log f_{X,Y}$ 為針對各單一藥劑之稀釋因子的自然對數。此有效地計算經測量及 Loewe 加成回應表現之體積，並對於高抑制加權，並針對各種稀釋因子校正。基於針對 I_{data} 值之經測量錯誤及標準錯誤增殖(propagation)，針對每一共效分數計算不確定性 σ_S。

慢性淋巴細胞白血病 (CLL) 離析及細胞培養

從流體細胞計數器確認之 B-CLL 病患，經 IRB 核准

同意，將血液樣本取得於加有肝素的試管，病患為未經治療或於化療後已至少過 1 個月。有活性感染或其他醫學狀況的病患未包括在此研究中，病患的白血球數以自動分析小於 15,000/μl 者，排除於此研究外。將全血分層於 Ficoll-Hystopaque (Sigma)上，於離心後離析周邊血單核細胞 (PBMC)。清洗 PBMC 並再懸浮於補充 10% 胎牛血清 (Sigma)、20mML-谷醯胺、100 IU/ml 盤尼西林，及 100 μg/ml 鏈黴素 (Mediatech)]之完整培養基 [RPMI-1640 (Mediatech)。將 1 百萬個細胞以抗 CD5-PE 及抗 CD19-PE-Cy5 (Becton Dickenson, Franklin Lakes NJ) 染色。B-CLL 細胞之百分比，定義為以流體細胞計數器決定之雙倍表現 CD5 及 CD19 的細胞百分比。

細胞凋亡分析

將約每井 5 百萬個細胞，接種於 96 井盤(BD, Franklin Lakes NJ)，並且於 37℃ 、5% CO2 培養 1 小時。將化合物主盤稀釋 1:50 到完全培養基，以製作化合物稀釋度。然後藉由稀釋 2 個工作稀釋盤 1:10 至各細胞之盤，以製作化合物混合物。添加藥物後，將細胞於 37℃、5% CO2 培養 48 小時。對各井添加 Hoechst 33342 (Molecular Probes, Eugene OR)至最終濃度 0.25 μg/mL，並將細胞於放在冰上直到分析前先於 37℃再培養 10 分鐘。然後以 LSR-II 流體細胞計數器 (Becton Dickenson, Franklin Lakes, NJ) 配備有高通量取樣 (HTS)選配，於高通量模式，分析平盤。使用 355 nm 雷射激發染料，並且利用 450/50 nm 帶通濾波

器偵測螢光。使用 FlowJo 軟體(Tree Star Inc., Ashland, OR),在利用 FSC/SSC 閘排除碎片並接著選閘堆積 Hoechst 染料之細胞後,計算凋亡的分部。

實施例 2:

使用 RPMI-8226、MM.1S、MM.1R 及 H929 MM 細胞株,來檢驗各種化合物之活性。得到之共效分數(Synergy Score)提供於下表 7-15。

表 7. 於 1 種以上 MM 細胞株 (RPMI-8226、MM.1S、MM.1R 及 H929)中,與地塞米松共效之之腺苷受體協同劑與及磷酸二酯酶抑制劑的共效分數整理

化合物/細胞株:	RPMI-8226	H929	MM.1S
ADAC	5.08	7.08	6.98
Papaverine	3.49	3.05	2.99
Trequinsin	5.76	2.68	3.21
(S)-ENBA	8.64	7.82	7.30
BAY 60-7550	1.37	0.822	1.44
R-(-)-Rolipram	1.72	0.545	0.371
Rolipram	1.43	0.0927	0.203
CCPA	5.04	n.d.	5.15
氯-IB-MECA	5.61	5.29	8.37
HE-NECA	17.7	7.62	8.94
Cilostamide	1.42	0.982	1.34
EHNA	1.14	n.d.	n.d.
CGS-21680	2.54	n.d.	4.73

針對於某些 6 x 6 地塞米松組合之資料,如下所示。於將細胞與測試化合物(一或多種)一起培養 72 小時後,增殖抑制測定如上所示。將單一藥劑或藥物組合的各濃度效果,與控制組井(未經藥物處理之 MM 細胞)比較。藥劑單獨使用及組合使用的效果,係以細胞增殖抑制百分比表示。

表 8. 地塞米松 (DEX)及 2-氯-N6-環戊基腺苷(CCPA)對抗人類多重骨髓癌細胞(MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ CCPA (μM)	5.06	1.69	0.562	0.187	0.0625	0
150	96	95	95	93	92	76
50	94	93	91	89	81	72
16.7	95	87	82	68	63	47
5.56	85	73	51	54	41	36
1.85	74	46	46	28	30	13
0	50	38	15	21	2.4	9.9

表 9: 地塞米松 (DEX)及 Cl-IB-MECA 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ Cl-IB-MECA(nM)	769	256	85.4	28.5	9.49	3.16	1.06	0.352	0
101	100	96	91	80	74	71	69	71	67
33.7	100	95	86	62	62	56	59	52	56
11.2	97	87	57	42	40	41	41	45	29
3.74.	90	63	40	27	29	21	27	22	22
1.25	69	38	21	14	7.5	10	9.4	8.9	9.7
0.4.16	64	33	22	19	7.6	11	6.7	12	4.5
0.139	50	33	13	5.5	1.7	16	13	6.2	0.78
0.0462.	57	36	21	11	14	0.6	16	9.7	12
0	71	27	6.3	-0.6	9.1	6.3	5.9	16	0.07

表 10:地塞米松 (DEX)及 (S)-ENBA 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ (S)-ENBA (μM)	14	4.67	1.56	0.519	0.173	0
150	96	96	95	95	87	73
50	95	95	95	90	83	55
16.7	95	94	93	82	62	36
5.56	92	91	86	57	38	20
1.85	81	83	57	49	4.4	14
0	62	49	50	14	14	-15

表 11:地塞米松 (DEX)及 ADAC 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ ADAC (μM)	31.6	10.5	3.51	1.17	0.390	0
150	93	93	92	93	92	87
50	92	93	93	93	94	79
16.7	92	94	92	93	93	60
5.56	94	93	93	92	90	30
1.85	89	92	89	91	80	27
0	82	82	75	80	60	-2.3

表 12:地塞米松 (DEX)及 HE-NECA 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ HE-NECA (nM)	23.2	11.6	5.8	2.9	1.45	0.725	0.363	0.181	0
101	95	94	94	94	89	83	75	69	64
33.7	95	95	94	93	90	84	75	64	48
11.2	94	91	90	86	80	67	55	42	28
3.74.	85	81	74	68	53	47	21	25	18
1.25	71	64	64	43	41	23	17	4.1	3.9
0.4.16	50	41	16	40	12	5.6	-0.33	0.13	-5.2
0.139	49	35	32	29	7	0.33	4.4	-5.3	1.8
0.0462.	47	50	41	35	25	13	3.1	-0.39	-2.5
0	51	46	42	35	31	11	9.2	-0.91	-3.90

表 13:地塞米松 (DEX)及 Trequinsin 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ Trequinsin (μM)	10.1	3.37	1.12	0.374	0.125	0.0416	0.0139	0.00462	0
303	83	76	67	71	72	68	72	73	70
101	82	71	66	65	68	74	62	63	68
33. 7	77	65	55	61	64	59	57	55	64
11.2	64	52	39	40	39	39	41	36	54
3.74	52	33	26	26	29	25	26	26	32
1.25	43	23	20	15	16	18	18	12	28
0.416	37	12	9.5	10	7.3	8.4	10	11	8.3
0. 139	33	9	8.8	7	6.1	2.9	6.1	1.1	10
0	33	11	-6.1	-1.6	-1.4	5.5	1.4	10	3

表 14: 地塞米松 (DEX)及 BAY 60-7550 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (nM) \ BAY60-7550 (μM)	35.4	11.8	3.93	1.31	0.437	0
150	90	83	80	81	80	80
50	85	79	70	84	85	70
16.7	79	60	56	50	52	48
5.56	64	54	35	36	29	33
1.85	54	33	25	17	19	14
0	44	21	3	1.7	2.2	0.099

表 15: 地塞米松 (DEX)及 Cilostamide 對抗人類多重骨髓癌細胞 (MM.1S)之抗增殖活性

DEX (μM) \ Cilostamide(μM)	29.8	9.93	3.31	1.10	0.368	0
1.02	88	80	81	78	77	82
0.34	86	79	77	78	76	78
0.113	87	77	77	77	75	76
0.0378	84	67	66	66	68	61
0.0126	71	48	47	38	45	47
0	33	4.2	-2	2.4	0.46	-8.9

實施例 3: 以 A2A 受體協同劑識別非類固醇共效抗增殖組合

與糖皮質激素一起共效(糖皮質激素增進劑)以抑制增殖，定義了針對多重骨髓癌生長及存活之重要蛋白質/路徑。因此，此等增進劑代表用於識別新穎的含非類固醇藥物組合以供多重骨髓癌治療的新的方法。於當將此非類固醇化合物與其他藥劑共同投予時，可以觀察到組合的活性。為測試此假說，使用 cHTS 來篩選具 151 化合物庫組的腺苷受體協同劑，來識別類固醇依存性共效抗增殖活性。

該等腺苷受體協同劑，包括 ADAC、HE-NECA 及氯-IB-MECA，當篩選 151 化合物庫組時，為糖皮質激素增進劑中最有活性的。以下為與腺苷受體協同劑 ADAC 一起共效的藥劑及其共效分數(表 16)。化合物與 HE-NECA 混合，共效分數列於表 17。

表 16: 於 1 種以上 MM 細胞株 (RPMI-8226、MM.1S、MM.1R 及 H929)中，與腺苷受體協同劑 ADAC 共效之化合物的共效分數

	RPMI-8226	H929	MM.1S	MM.1R
Sirolimus	4.679	2.138	6.506	5.287
Spironolactone	0.8213	0.6779	1.444	2.029
Bufexamac	1.399	1.12	1.479	1.532
Parthenolide	1.405	1.581	0.8883	2.799
Isotretinoin	0.6432	0.6984	2.689	2.807
Carmustine	0.8825	0.8854	1.477	1.247
Topotecan hydrochloride	2.859	1.67	2.044	1.821
Irinotecan hydrochloride	1.414	1.877	2.576	3.13
Azathioprine	1.63	1.22	1.43	1.26
Chlorambucil	0.43	0.96	2.29	1.32
Daunorubicin	1.46	1.11	0.99	2.37
地塞米松	4.71	7.09	1.98	0.33
Doxycycline	1.17	2.35	2.22	0.78
Epirubicin	1.14	0.33	1.48	1.42
Etoposide	1.68	0.13	1.41	1.54
Gemcitibine	0.3	0.07	1.42	1.2
Imatinib	0.4	0.69	1.11	1.47
Tretinoin	0.75	1.07	3.27	2.09

表 17: 於 1 種以上 MM 細胞株 (RPMI-8226、MM.1S、MM.1R 及 H929)中，與腺苷受體協同劑 HE-NECA 共效之化合物的共效分數

	RPMI-8226	H929	MM.1S	MM.1R
Sirolimus	4.09	2.918	5.592	2.919
Spironolactone	0.6876	1.831	1.835	1.151
Bufexamac	0.3833	3.17	3.476	3.173
Parthenolide	0.8463	1.332	1.291	1.225
Isotretinoin	0.6543	0.938	2.433	2.956
Carmustine	0.97	1.457	3.081	0.8425
Topotecan hydrochloride	1.469	1.185	1.466	0.8564
Irinotecan hydrochloride	1.227	0.6736	0.6406	0.6972
Daunorubicin	0.86	0.77	0.72	1.19

為了進一步評估使用腺苷受體協同劑供治療多重骨髓癌，實施組合篩選以檢查當組合針對多重骨髓癌為標準看護之藥物(地塞米松、lenalidomide、bortezomib、

doxorubicin及melphalan)，腺苷受體A2A協同劑CGS-2160之活性。亦將CGS-21680與PDE抑制劑trequinsin及roflumilast一起測試。此等組合使用6種MM細胞株檢查。針對所有檢查的組合，有1種以上MM細胞株觀察到強力共效(表18)。

表18: 於6種MM細胞株(MM.1S、MOLP-8、OPM-2、EJM、ANBL-6及KSM-12-PE)中，針對腺苷受體協同劑CGS-21680組合MM標準看護藥物及PDE抑制劑之共效分數整理

	MM.1S	MOLP-8	OPM-2	EJM	ANBL-6	KSM-12-PE
地塞米松	8.06	4.86	2.85	5.32	1.25	1.27
lenalidomide	4.87	1.65	1.36	0.32	1.45	0.83
bortezomib	1.18	0.23	1.92	0.39	0.12	0.36
melphalan	2.52	1	1.08	1.76	2.3	0.6
doxorubicin	1.65	1.16	0.46	1.21	2.54	0.81
trequinsin	6.71	4.7	4.74	4.81	4.55	2.44
roflumilast	2.54	3.44	0.29	1.06	3.73	0.27

吾人亦實施一266種化合物的增進劑篩選，使用MM.1R多重骨髓癌細胞株，以識別組合腺苷受體協同劑HE-NECA具共效活性的額外化合物(表19)。

表19. 使用MM.1R MM細胞株，針對腺苷受體協同劑HE-NECA組合之共效分數

HE-NECA 組合	共效分數	標靶/機制
Decitabine	2.83	DNA 代謝（低度甲基化）
Dihydroergotamine	2.56	血清素(serotonin)、去甲腎上腺素(noradrenaline)及多巴胺協同劑
a-amanitin	2.29	RNA 聚合酶抑制劑
GF 109203X	2.22	PKC 激酶抑制劑
Oxolamine citrate	2.17	rx 未知
Triptolide	2.12	訊息傳遞調控劑 (NF-kB)
Trifluridine	1.94	核苷類似物
Pentagastin	2.18	類胃酸，結合於 cholecystokinin-B 受體
MG115	1.75	蛋白酶體抑制劑
Patulin	1.73	mycotoxin
Monordon	1.7	HSP90 抑制劑
Captafol	1.37	DHFS 抑制劑
Gestrinone	1.19	類固醇荷爾蒙， a-progestin
Amiodarone	0.67	抗心律不整劑
LY 294002	0.83	PI3K 抑制劑

實施例 4: 細胞介素 IL-6 使腺苷受體協同劑毒殺細胞

MM 細胞移至骨骼對於發病具有關鍵性。於此微型環境中，MM 細胞與骨髓基質細胞的交互作用，經由增強化學激素(chemokine)及細胞介素的表現來刺激腫瘤細胞擴展，其促進 MM 細胞增殖並保護其免於細胞凋亡。細胞介素-6 (IL-6) 為定性最清楚的 MM 細胞的生長及存活因子。IL-6 能觸發顯著的 MM 細胞生長，並於體外保護其免於細胞凋亡。例如 IL-6 可保護細胞免於地塞米松(dexamethasone)誘發之細胞凋亡，推測藉由活化 PI3K 訊息化。IL-6 之重要性，由於觀察 IL-6 基因剔除小鼠無法發展出漿細胞腫瘤而突顯。

MM.1S 為一 IL-6 回應性細胞株，其已用於檢查化合物是否能克服 IL-6 之保護作用。為了檢測 IL-6 的作用，首先將 MM.1S 細胞與稀釋 2 倍的地塞米松(dexamethasone)於存在或不存在 10ng/ml IL-6 下，一起培養 72 小時。與文獻中所述現象為一致地，吾人觀察到 MM.1S 細胞生長受到刺激(資料未顯示)，當培養於存在 IL-6 (+IL-6, IC_{50} 0.0617 μM vs. IC_{50} 0.179 μM, 無 IL-6)時，細胞對於地塞米松較不敏感(於 IC_{50} 改變 2.9 倍)。相對於對地塞米松觀察到的結果，吾人發現，當培養基中存在 IL-6 時，MM.1S 細胞對於腺苷受體協同劑的抗增殖效果較為敏感。

IL-6 對於腺苷受體協同劑之抗增殖作用的影響

使用生長於存在(10ng/ml)或不存在 IL-6 之 MM.1S 細胞時，從腺苷受體協同劑(μM)之 2 倍稀釋物得到的劑量回

應分析結果。於各案例中，培養基中存在 IL-6，減低需要殺死 50%細胞(IC_{50})所需的腺苷受體協同劑濃度(表 20)。

表 20

腺苷受體協同劑	IC_{50} (no IL-6)	IC_{50} (+IL-6)
氯-IB-MECA	0.838	0.25
(S)-ENBA	2.27	1.53
ADAC	0.623	0.207
HE-NECA	0.0065	0.00088

實施例 5:腺苷受體配體分析

在吾人的分析中，當使用 RPMI-8226、H929、MM.1S 及 MM.1R MM 細胞株時，多重腺苷受體協同劑，包括:ADAC、(S)-ENBA、2-氯-N6-環戊基腺苷、氯-IB-MECA、IB-MECA，及 HE-NECA 為有效且共效的。此標靶類別的多個成員為共效的情形，與此等化合物之標靶為一腺苷受體者一致。由於該腺苷受體家族有 4 個成員(A1、A2A、A2B 及 A3)，吾人已使用腺苷受體拮抗劑鑑別哪一受體次型為吾人所觀察到的共效抗增殖作用的標靶。

將 MM.1S 細胞與腺苷受體協同劑氯-IB-MECA 的 2 倍稀釋物，於存在或不存在 A2A-選擇性拮抗劑 SCH 58261 (78nM)、A3-選擇性拮抗劑 MRS 1523 (87nM)、A1-選擇性拮抗劑 DPCPX (89nM)或 A2B-選擇性拮抗劑 MRS 1574 (89nM)下，一起培養 72 小時。A2A 拮抗劑 SCH58261 為最為有效的拮抗劑，阻斷氯-IB-MECA 抗增殖活性>50% (表 21)。

表 21: 腺苷受體拮抗劑存在，氯-IB-MECA 之細胞生長抑制百分比

氯-IB-MECA 之濃度	無拮抗劑	78nM SCH58261	87nM MRS1523	89nM DPCPX	89nM MRS1754
3.1	70	28	69	64	71
1.5	61	8.1	54	47	50
0.77	49	6.4	48	38	57
0.39	35	0.5	33	18	13
0.19	20	5.2	19	7.4	25

當各拮抗劑之濃度增加 2 倍，檢查 MM.1S 細胞生長受到氯-IB-MECA 抑制之百分比。再此，A2A 拮抗劑 SCH58261 為化合物中最有效者，濃度增加 2 倍，組斷氯-IB-MECA 抗增殖活性>70%（表 22）。

表 22: 腺苷受體拮抗劑存在，氯-IB-MECA 之細胞生長抑制百分比

Cl-IB-MECA 濃度	無拮抗劑	78nM SCH58261	150nM SCH58261	170nM MRS1523	174nM DPCPX	175nM MRS1754
3.1	70	28	16	74	60	72
1.5	61	8.1	4.3	61	46	45
0.77	49	6.4	-2.5	51	36	52
0.39	35	0.5	-2	38	17	14
0.19	20	5.2	-3.8	26	12	21

亦檢查腺苷受體拮抗劑在腺苷受體協同劑 (S)-ENBA 之效果。將 MM.1S 細胞與 3 倍稀釋的腺苷受體協同劑 (S)-ENBA，在存在或不存在 A2A-選擇性拮抗劑 SCH 58261 (78nM)、A3-選擇性拮抗劑 MRS 1523 (183nM) 、A1-選擇性拮抗劑 DPCPX (178nM)或 A2B-選擇性拮抗劑 MRS 1574 (175nM)下，一起培養 72 小時。A2A 拮抗劑 SCH58261 再次，為拮抗劑中最有效的(表 23)。其他拮抗劑相對於 A2A-選擇性拮抗劑 SCH58261，即使已於高出 SCH58261 之 2 倍高濃度進行測試，最好為具臨界活性。

表 23. 腺苷受體拮抗劑存在，(S)-ENBA A 之細胞生長抑制百分比

(s)-ENBA 濃度(μM)	無拮抗劑	78nM SCH58261	183nM MRS1523	178nM DPCPX	175nM MRS1754
14	68	45	65	89	71
4.7	52	12	52	77	47
1.6	41	14	36	37	50
0.52	19	6	14	18	10
0.17	6	4.5	10	2.4	9.3

實施例 6: 其他細胞株中之活性

腺苷受體協同劑之抗增殖性活性，使用 Farage（非 Hodgkin 氏 B 細胞淋巴瘤)及 GA-10（Burkitt 氏淋巴癌）細胞株檢驗。如同使用 RPMI-8226、H929、及 MM.1S 多重骨髓癌細胞株，當使用腺苷受體協同劑與地塞米松組合時，觀察到共效(表 24)。

表 24. 於 Farage 及 GA-10 細胞株中，腺苷受體協同劑 X 地塞米松之共效分數

地塞米松 (X)	GA-10	Farage
(S)-ENBA	1.05	1.37
ADAC	2.43	2.28
IB-MECA	2.23	2.91
氯-IB-MECA	2.17	3.17
HE-NECA	1.64	3.6

由於觀察到腺苷受體協同劑對於 Farage 非霍奇金氏 B 細胞淋巴癌及 GA-10 Burkitt 氏淋巴瘤細胞具有共效組合抗增殖活性，吾人檢驗額外的代表的 B 細胞惡性細胞株，以檢查腺苷受體協同劑敏感性及共效抗增殖活性。如同表 25 所示，於 OCI-ly10、SU-DHL6 及 Karpas 422 DLBCL 細胞株，當將地塞米松、trequinsin (PDE 2, 3, 4 抑制劑)、roflumilast (PDE 4 抑制劑)，及 Go6976 (PKC alpha

及 beta 抑制劑），與腺苷受體協同劑 CGS-21680 組合時，可觀察到共效。

表 25. 使用 OCI-ly10、Karpas 422 及 SU-DHL6 DLBCL 細胞株，針對腺苷受體協同劑 CGS-21680 之共效分數

	OCI-ly10	SU-DHL6	Karpas 422
地塞米松	4.21	4.85	4.32
trequinsin	1.64	0.92	2.11
roflumilast	3.32	0.93	3.38
Go 6976	1.61	3.69	2.91

組合共效抗增殖活性，當使用一腺苷受體協同劑組合 HSP 90 抑制劑 geldanomycin 亦觀察到（表 26）。組合活性針對多重骨髓癌（MM.1S、KSM-12-PE、EJM 及 H929）、被套細胞淋巴癌（Mino and JVM-13）、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（pfeiffer）、急性髓系白血病（Kasumi-1）觀察到，代表影響此 2 個標靶的藥劑可能對於治療血液學疾病有廣泛用途。針對 HE-NECA × geldanomycin 於 Mino 及 JVM-13 被套細胞淋巴癌細胞株之組合分析，如表 27 及 28 所示。

表 26. 針對腺苷受體協同劑 HE-NECA 組合 HSP90 抑制劑 Geldanomycin 之共效分數

MM.1S	KSM-12_PE	EJM	H929	Mino	Pfeiffer	Kasumi-1	JVM-13
2.2	1.37	1.48	1.82	1.27	2.1	2.47	1.84

表 27: HE-NECA 及 Geldanomycin 對抗人類被套細胞淋巴癌細胞株 Mino 之抗增殖活性

HE-NECA (nM) / Geldanomycin (μM)	20	10	5	2.5	1.25	0
0.52	94	81	69	44	32	27
0.17	21	30	20	18	14	14
0.057	16	9.8	23	11	15	6.7
0.019	5.5	18	8.4	15	2.8	4.3
0.0064	10	14	13	9.7	17	4.7
0	3.8	10	12	7.9	6.5	14

表 28: HE-NECA 及 Geldanomycin 對抗人類被套細胞淋巴癌細胞株 JVM-13 之抗增殖活性

Geldanomycin (μM) \ HE-NECA (nM)	20	10	5	2.5	1.25	0
0.52	98	93	82	56	36	19
0.17	18	21	4	11	-1.1	12
0.057	-10	-3.1	-15	6.6	-3.4	7.6
0.019	-8.5	-13	22	0	0.5	-7.8
0.0064	20	-9.8	1.2	4.7	16	-5.8
0	-9.7	2.1	-1.5	-0.9	-0.1	3.5

針對腺苷受體協同劑 HE-NECA 及 HDAC 抑制劑 trichostatin ，在被套細胞淋巴瘤(Mino，表 29)及多重骨髓癌(OPM2，表 30)細胞株，均觀察到共效抗增殖活性

表 29: HE-NECA 及 Trichostatin A 對抗人類被套細胞淋巴癌細胞株 Mino 之抗增殖活性

Trichostatin A (μM) \ HE-NECA (nM)	20	10	5	2.5	1.25	0
0.1	100	100	100	100	100	100
0.05	100	100	99	100	100	100
0.025	82	86	77	86	87	78
0.013	54	47	54	27	20	21
0.0063	18	22	12	24	13	24
0	18	4.7	12	4.1	13	3.2

表 30: HE-NECA 及 Trichostatin A 對抗人類多重骨髓癌細胞株 OPM2 之抗增殖活性

Trichostatin A (μM) \ HE-NECA (nM)	20	10	5	2.5	1.25	0
0.1	100	100	100	100	100	99
0.05	91	84	87	80	87	76
0.025	67	67	54	68	62	48
0.013	50	43	44	33	19	16
0.0063	21	19	24	35	14	13
0	4.8	0.4	2.6	1	2.8	-1.8

針對慢性淋巴細胞白血病(CLL)細胞，檢查腺苷受體協同劑活性。因為沒有針對 B 細胞癌慢性淋巴細胞白血病(CLL)的可得細胞株，從患此疾病的患者離析腫瘤細胞，並將細胞於腺苷受體協同劑 CGS-21680 存在下及地塞米松

下培養。從病患得到之細胞均觀察到組合活性。例如，針對病患 1，單一藥劑活性 CGS-21680（14%細胞凋亡）及地塞米松（33%細胞凋亡），相較於此，組合活性為 44%（表 31）。針對病患 2，針對 CGS-21680 誘導 9%細胞凋亡，地塞米松，27%細胞凋亡，組合後可達 37%的細胞凋亡（表 32）。

表 31: 由 CGS-21680 及地塞米松誘導 CLL 細胞凋亡(病患 #1)

地塞米松 (nM) / CGS-21680 (μM)	100	10	1	0
0.45	58	45	17	16
0.15	61	44	14	14
0.05	57	41	8	12
0	56	33	9.3	3.9

表 32: 以 CGS-21680 及地塞米松誘導 CLL 細胞凋亡(病患 #2)

地塞米松(nM) / CGS-21680(μM)	50	36	11	8.4
0.45	52	37	8.9	9
0.15	51	34	8.5	6.7
0.05	47	27	6.3	5.1
0	50	36	11	8.4

其他實施形態

所有在此說明書提及之出版物、專利及專利申請案，引入作為參考。本發明之已敘述的方法及系統，對於熟悉此項技藝之人士而言，應瞭解在不脫離本發明範圍及精神下，各種修飾及變化為顯明的。雖本發明已以其特別實施形態連結說明，但應瞭解不限於此特定實施形態。事實上，用於實施各種本發明之已敘述模式中，對於熟悉醫學、免疫學、藥物動力學、內分泌學或相關技術領域者為顯而易見的各種修飾，皆意欲包含在本發明之範圍內。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

五、中文發明摘要：

本發明提供用於治療 B 細胞增殖性疾病之組合物及方法，採用一 A2A 受體協同劑及或 1 種以上 PDE 抑制劑。該方法及組合物可進一步包含一抗增殖化合物。

六、英文發明摘要：

The invention provides compositions and methods for the treatment of B-cell proliferative disorders that employ an A2A receptor agonist or one or more PDE inhibitors. The methods and compositions may further include an antiproliferative compound.

十、申請專利範圍：

1.一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，該方法包含對一病患投予一 A2A 受體協同劑，其量對於治療該 B 細胞增殖性疾病為有效。

2.一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，該方法包含對一病患投予一 A2A 受體協同劑及一抗增殖化合物之組合，其合計量對於治療該 B 細胞增殖性疾病為有效。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中，該 A2A 受體協同劑擇自於表 1 及 2 所示化合物所構成之族群。

4.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該 A2A 受體協同劑及抗增殖化合物係同時投予。

5.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該 A2A 受體協同劑及抗增殖化合物彼此在 14 天內投予。

6.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中，該抗增殖化合物為 IL-6。

7.一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，該方法包含對一病患投予一 PDE 抑制劑及一糖皮質激素以外的抗增殖化合物，合計量對於治療該 B 細胞增殖性疾病為有效。

8.一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，該方法包含對一病患投予:2 種以上 PDE 抑制劑，其對 PDE 2、3、4 及 7 中至少 2 種具有抑制活性，及一抗增殖化合物之組合，合計量對於治療該 B 細胞增殖性疾病為有效。

9.一種治療 B 細胞增殖性疾病之方法，該方法包含對一病患投予:一 PDE 抑制劑，其對 PDE 2、3、4 及 7 中至少

2 種具有抑制活性，及一抗增殖化合物之組合，合計量對於治療該 B 細胞增殖性疾病為有效。

10.如申請專利範圍第 7 或 9 項之方法，其中，該 PDE 抑制劑擇自於表 5 及 6 所示化合物所構成之族群。

11.如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該 PDE 抑制劑至少其中之一擇自於表 5 及 6 所示化合物所構成之族群。

12.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該 PDE 抑制劑對 PDE 2、3、4 及 7 中至少 2 種具有抑制活性。

13.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該組合包含 2 種以上 PDE 抑制劑，當組合時對 PDE 2、3、4 及 7 中至少 2 種具有抑制活性。

14.如申請專利範圍第 7 或 9 項之方法，其中該 PDE 抑制劑及抗增殖化合物係同時投予。

15.如申請專利範圍第 7 或 9 項之方法，其中該 PDE 抑制劑及抗增殖化合物彼此在 14 天內投予。

16.如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該 PDE 抑制劑及抗增殖化合物係同時投予。

17.如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該 PDE 抑制劑及抗增殖化合物彼此在 14 天內投予。

18.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該 PDE 抑制劑對抗 PDE 4 為有效。

19.如申請專利範圍第 1、2、7、8 或 9 項之方法，其中，該 B 細胞增殖性疾病係擇自於以下所構成之族群：自體免疫淋巴增殖性疾病、B 細胞慢性淋巴細胞性白血病

(CLL)、B細胞原淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴癌、皮質細胞(mantle cell)淋巴癌、濾泡淋巴癌、黏膜相關淋巴組織之外邊緣區 B 細胞淋巴癌(MALT 型)、節邊緣區淋巴癌、脾邊緣區淋巴癌、毛細胞白血病、漿細胞瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴癌、伯基特(Burkitt)淋巴癌、多重骨髓癌，惰性骨髓癌、悶燃骨髓癌(smoldering myeloma)、不明原因球蛋白增多症(*Monoclonal Gammopathy* of Uncertain *Significance*) (MGUS)、B 細胞非霍奇金氏淋巴癌、小型淋巴球淋巴癌、單株免疫球蛋白沉積疾病、重鏈疾病、縱隔（胸腺）大 B 細胞淋巴癌、血管內大 B 細胞淋巴癌、初級滲液淋巴癌、淋巴瘤樣肉芽腫、前體 B 淋巴母細胞白血病/淋巴癌、霍奇金氏淋巴癌、結節性淋巴細胞為主型霍奇金氏淋巴癌、古典霍奇金氏淋巴癌、結節性硬化症霍奇金氏淋巴癌、混合細胞霍奇金氏淋巴癌、富淋巴細胞的古典霍奇金氏淋巴癌，淋巴細胞枯竭之霍奇金氏淋巴癌、移植後淋巴增殖性病症，和 waldenstrom 氏巨蛋白血症。

20.如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，該細胞增殖性疾病為多重骨髓癌。

21.如申請專利範圍第 1、2、7、8 或 9 項之方法，其中，該病患未罹患共病免疫發炎性病症。

22.如申請專利範圍第 1、2、7、8 或 9 項之方法，其中，該抗增殖化合物該抗增殖化合物擇自於以下所構成之族群:烷基化劑、鉑劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑、抗腫瘤抗生素、抗有絲分裂劑、芳香化酶(aromatase)抑制

劑、胸苷酸合成酶抑制劑、DNA 拮抗劑、法尼基轉移酶抑制劑、泵抑制劑、組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、核糖核苷還原酶抑制劑、腫瘤壞死因子 α 協同劑/拮抗劑，內皮素(endothelin)A 受體拮抗劑、維甲酸受體協同劑、免疫調節劑、激素和抗激素劑、光動力劑、酪胺酸激酶抑制劑、反義化合物、皮質類固醇、HSP90 抑制劑、蛋白酶體(proteosome)抑制劑、CD40 抑制劑、抗-CSI 抗體、FGFR3 抑制劑、VEGF 抑制劑、MEK 抑制劑、cyclin D1 抑制劑、NF-kB 抑制劑、anthracycline、組蛋白去乙醯基酶、kinesin 抑制劑、磷解酶抑制劑、COX2 抑制劑、mTOR 抑制劑、calcineurin 拮抗劑，及 IMiD。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中，該抗增殖化合物擇自於表 3 及 4 所示之化合物。

24.如申請專利範圍第 1、2、7、8 或 9 項之方法，其中，該抗增殖化合物與至少一第 2 抗增殖化合物組合投予。

25.如申請專利範圍第 24 項之方法，其中，該組合擇自於以下所構成之族群：CHOP（環磷醯胺(cyclophosphamide)、長春新鹼(vincristine)、阿黴素(doxorubicin)、強的松(prednisone))、VAD(長春新鹼、阿黴素、地塞米松(dexamethasone))、MP(馬法蘭(melphalan)和潑尼松(prednisone))、DT(地塞米松和沙利竇邁(thalidomide))、DM(地塞米松和馬法蘭)、DR(地塞米松和 Revlimid)、DV(地塞米松和 velcade)、RV(Revlimid 和 velcade)，以及環磷醯胺和滅必治

(etoposide)。

26.一種套組，包含:(i)一 A2A 受體協同劑及(ii)一抗增殖化合物，其合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效。

27.一種套組，包含:(i)一 PDE 抑制劑及(ii)一糖皮質激素以外的抗增殖化合物，其合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效。

28.一種套組，包含:(i) 一 PDE 抑制劑，對 PDE 2、3、4 及 7 至少 2 種具有抑制活性及(ii) 一抗增殖化合物，其合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效。

29.一種套組，包含:(i) 2 種以上 PDE 抑制劑，其組合時對 PDE 2、3、4 及 7 至少 2 種具抑制活性及(ii) 一抗增殖化合物，合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效。

30.如申請專利範圍第 26 至 29 項中任一項之套組，其中，該抗增殖化合物擇自於以下所構成之族群:烷基化劑、鉑劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑、抗腫瘤抗生素、抗有絲分裂劑、芳香化酶(aromatase)抑制劑、胸苷酸合成酶抑制劑、DNA 拮抗劑，法尼基轉移酶抑制劑、泵抑制劑、組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、核糖核苷還原酶抑制劑，腫瘤壞死因子 α 協同劑/拮抗劑，內皮素(endothelin)A 受體拮抗劑、維甲酸受體協同劑、免疫調節劑、激素和抗激素劑、光動力劑、酪胺酸激酶抑制劑、反義化合物、皮質類固醇、HSP90 抑制劑、蛋白酶體(proteosome)抑制劑、CD40 抑制劑、抗-CSI 抗體、FGFR3 抑制劑、VEGF 抑制劑、MEK 抑制劑、cyclin D1 抑制劑、

NF-kB 抑制劑、anthracycline、組蛋白去乙醯基酶、kinesin 抑制劑、磷解酶抑制劑、COX2 抑制劑、mTOR 抑制劑、calcineurin 拮抗劑，及 IMiD。

31.如申請專利範圍第 26 至 29 項中任一項之套組，其中，該抗增殖化合物擇自於表 3 及 4 所示之化合物。

32.如申請專利範圍第 26 至 29 項中任一項之套組，更包含至少一第 2 抗增殖化合物與該抗增殖化合物合併組合。

33.如申請專利範圍第 32 項之套組，其中，該組合擇自於以下所構成之族群:CHOP（環磷醯胺、長春新鹼、阿黴素、和強的松）、VAD（長春新鹼、阿黴素、和地塞米松）、MP（馬法蘭和潑尼松）、DT（地塞米松和沙利竇邁）、DM（地塞米松和馬法蘭）、DR（地塞米松和 Revlimid）、DV（地塞米松和 velcade ）、RV（Revlimid 和 velcade ），以及環磷醯胺和滅必治(etoposide)。

34.如申請專利範圍第 26 至 29 項中任一項之套組，更包含用法指示，指示對一病患投予(i)及(ii)以治療 B 細胞增殖性疾病。

35.一種藥學組成物，包含：(i)一 A2A 受體協同劑及(ii)一抗增殖化合物，合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效，及(iii)一醫藥上可接受之擔體。

36.一種藥學組成物，包含:(i)一 PDE 抑制劑及(ii)一糖皮質激素以外的抗增殖化合物，合計量對於治療 B 細胞增殖性疾病為有效，及(iii)一醫藥上可接受之擔體。

37.一種藥學組成物，包含：(i) 2種以上PDE抑制劑，當組合時，對PDE 2、3、4及7中至少2種具抑制活性及(ii)一抗增殖化合物，合計量對於治療B細胞增殖性疾病為有效，及(iii)一醫藥上可接受之擔體。

38.一種藥學組成物，包含：(i) 一PDE抑制劑，對PDE 2、3、4及7中至少2種具抑制活性及(ii) 一抗增殖化合物，合計量對於治療B細胞增殖性疾病為有效，及(iii)一醫藥上可接受之擔體。

39.一種套組，包含：

(i)一組合物，包含一A2A受體協同劑及一抗增殖化合物；及

(ii)用法指示，指示對一病患投予該組合物以供治療一B細胞增殖性疾病。

40.一種套組，包含：

(i)一A2A受體協同劑；及

(ii)用法指示，指示投予該A2A受體協同劑及一抗增殖化合物以治療一B細胞增殖性疾病。

41.一種套組，包含：

(i)一組合物，包含一PDE抑制劑及一糖皮質激素以外之抗增殖化合物；及

(ii)用法指示，指示對一病患投予該組合物以供治療一B細胞增殖性疾病。

42.一種套組，包含：

(i)一組合物，包含一PDE抑制劑，其對PDE2、3、4

及 7 中至少 2 種具抑制活性，及一抗增殖化合物；以及

(ii)用法指示，指示對一病患投予該組合物以供治療一 B 細胞增殖性疾病。

43. 一種套組，包含：

(i)一組合物，包含 2 種以上 PDE 抑制劑，當組合時，對 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種具抑制活性，及一抗增殖化合物；以及

(ii)用法指示，指示對一病患投予該組合物以供治療一 B 細胞增殖性疾病。

44. 一種套組，包含：

(i)一 PDE 抑制劑；以及

(ii)用法指示，指示對一病患投予該 PDE 抑制劑及一抗增殖化合物以治療一 B 細胞增殖性疾病，其中，該抗增殖化合物不為糖皮質激素，或該 PDE 抑制劑對 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種具抑制活性。

45. 一種套組，包含：

(i)2 種以上 PDE 抑制劑，當組合時對 PDE2、3、4 及 7 中至少 2 種具抑制活性；以及

(ii)用法指示，指示對一病患投予該 2 種以上 PDE 抑制劑及一抗增殖化合物，以供治療一 B 細胞增殖性疾病。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。