



(21)申請案號：098116299

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/16

美國

61/053,947

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG

(CH)

瑞士

(72)發明人：茲威 萊 ZAWEL, LEIGH (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：13 共 97 頁

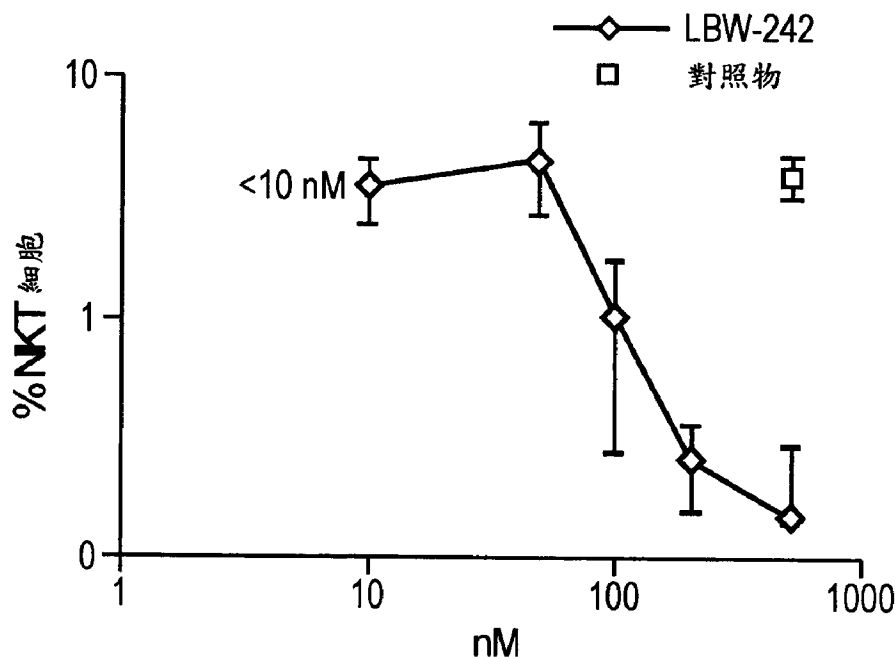
(54)名稱

I A P 抑制劑之免疫調節作用

IMMUNOMODULATION BY IAP INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於含有包括 Smac 模擬劑之 IAP 抑制劑的免疫佐劑。本發明進一步提供含有 IAP 抑制劑及抗原之醫藥組合物及疫苗。亦提供藉由投與 IAP 抑制劑增強免疫反應之方法、治療或預防癌症之方法、治療或預防感染之方法、治療自體免疫病症之方法及增強細胞激素或抗體產生之方法。





(21)申請案號：098116299

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 15 日

(51)Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/16

美國

61/053,947

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG

(CH)

瑞士

(72)發明人：茲威 萊 ZAWEL, LEIGH (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：13 共 97 頁

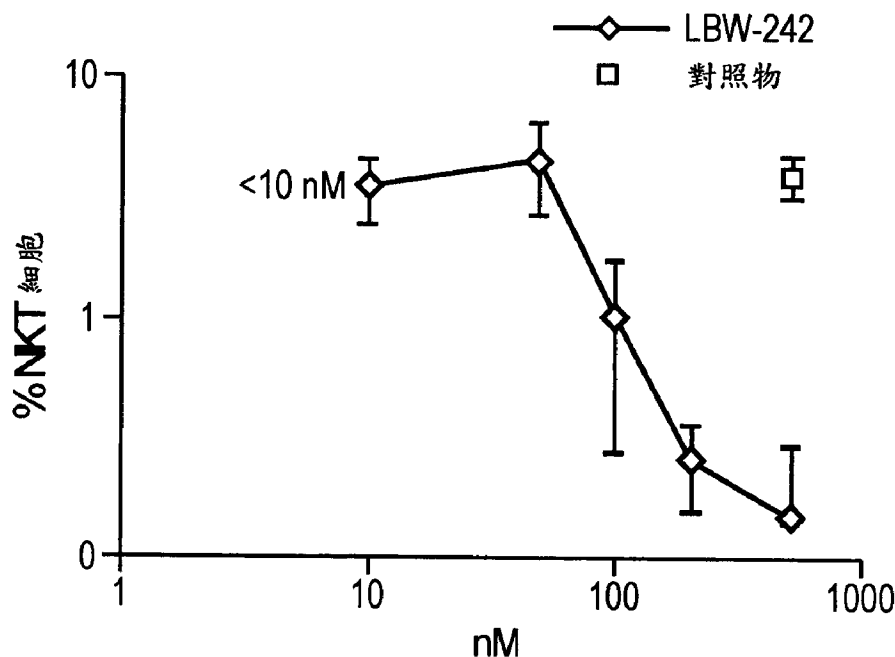
(54)名稱

I A P 抑制劑之免疫調節作用

IMMUNOMODULATION BY IAP INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於含有包括 Smac 模擬劑之 IAP 抑制劑的免疫佐劑。本發明進一步提供含有 IAP 抑制劑及抗原之醫藥組合物及疫苗。亦提供藉由投與 IAP 抑制劑增強免疫反應之方法、治療或預防癌症之方法、治療或預防感染之方法、治療自體免疫病症之方法及增強細胞激素或抗體產生之方法。



六、發明說明：

【先前技術】

免疫為投與抗原物質(例如疫苗)以產生或人工增強免疫反應的過程。一個常見問題為供免疫用之多種抗原之免疫原性不足以使抗體力價足夠地提高以提供保護以防未來激發。弱抗原亦不足以誘導細胞介導之免疫。

為加強對抗原之體液性及/或細胞免疫反應，通常將抗原連同佐劑一起投與。佐劑為增強對抗原之免疫反應的物質。將佐劑與抗原一起投與可促使個體對抗原產生反應，否則在佐劑不存在下該個體無反應。常用佐劑包括弗氏佐劑(Freund's adjuvant)、匙孔螺血氫蛋白(KLH)及粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。儘管已知佐劑具有免疫增強特性，但該等佐劑仍不足以誘導個體對抗多種臨床重要抗原(例如腫瘤相關抗原)之免疫反應。

因此，需要新穎佐劑組合物。

【發明內容】

本發明係關於具有經改良免疫原性特性之佐劑。該等免疫佐劑能夠廣泛增強免疫細胞活化。在至少一個實施例中，本發明係關於以下意外發現：IAP(細胞凋亡抑制劑)蛋白質家族之抑制劑具有能夠增強不同譜系之免疫細胞之生理學相關活化信號之有效免疫佐劑之作用。因此，在第一態樣中，本發明之特徵為一種包含能夠調節免疫活性之IAP抑制劑的免疫佐劑。在一實施例中，IAP抑制劑為式I化合物。在另一實施例中，IAP抑制劑為式II化合物。在

例示性實施例中，IAP抑制劑為(*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺)。

在另一態樣中，本發明之特徵為一種包含免疫原性用量之抗原及佐劑的醫藥組合物，其中該佐劑包含IAP抑制劑。在一相關態樣中，本發明之特徵為一種包含免疫原性用量之抗原及佐劑的疫苗，其中該佐劑包含IAP抑制劑。在該等態樣之一實施例中，IAP抑制劑為式I化合物。在該等態樣之另一實施例中，IAP抑制劑為式II化合物。在例示性實施例中，IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。

本發明之另一特徵為一種藉由向一個體投與免疫增強量之IAP抑制劑來增強該個體免疫反應之方法。在一較佳實施例中，IAP抑制劑之免疫增強量為治療有效量。在一實施例中，免疫反應受選自由樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞、NKT細胞等)、NK細胞及巨噬細胞組成之群之一或多種免疫細胞類型介導。在另一態樣中，本文提供一種IAP抑制劑之用途，係用於製造供增強個體免疫反應之用之藥物。

在一相關態樣中，本發明之特徵為一種增強一個體對抗原之免疫反應的方法，其包含以下步驟：(a)向該個體投與免疫原性用量之抗原；及(b)投與免疫增強量之IAP抑制劑。在一實施例中，免疫反應係藉由一或多個選自由樹突

狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞等)、NK細胞及巨噬細胞組成之群之免疫細胞類型介導。在該態樣之另一實施例中，抗原及IAP抑制劑係依次投與。在一替代性實施例中，抗原及IAP抑制劑係同時投與。抗原及IAP抑制劑可以單一組合物或各別組合物形式投與。在另一實施例中，抗原為腫瘤衍生抗原或腫瘤抗原。在另一實施例中，抗原包含病原體、減毒病原體或其一部分。在另一實施例中，抗原包含哺乳動物、植物、病毒、細菌或真菌抗原。在一實施例中，抗原為多肽分子。在另一實施例中，抗原為核酸分子。在另一態樣中，本文提供一種IAP抑制劑之用途，係用於製造供增強個體對抗原之免疫反應之用的藥物。

本發明之另一特徵為一種治療一個體之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之IAP抑制劑及免疫原性用量之抗原，其中投與IAP抑制劑及抗原增強該個體對癌症之免疫反應。在一實施例中，癌症為實體腫瘤。在另一實施例中，癌症為惡性血液病。在一實施例中，抗原包含癌細胞。在一例示性實施例中，癌細胞係自個體獲得。在另一例示性實施例中，癌細胞不能增殖。在該態樣之一實施例中，抗原及IAP抑制劑係依次投與。在一替代性實施例中，抗原及IAP抑制劑係同時投與。抗原及IAP抑制劑可以單一組合物或各別組合物形式投與。在另一態樣中，本文提供一種IAP抑制劑之用途，係用於製造供治療個體之癌症之用之藥物。

在另一實施例中，本發明之特徵為一種治療由傳染媒介物所引起之感染的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之IAP抑制劑及免疫原性用量之抗原，其中投與該IAP抑制劑及該抗原增強個體對傳染媒介物之免疫反應。在一實施例中，傳染媒介物係選自細菌、病毒、原蟲、真菌及寄生蟲。在另一實施例中，抗原及IAP抑制劑係依次投與。在一替代性實施例中，抗原及IAP抑制劑係同時投與。抗原及IAP抑制劑可以單一組合物或各別組合物形式投與。在另一態樣中，本文提供一種IAP抑制劑之用途，係用於製造供治療個體感染之用之藥物。

本發明之另一特徵為一種治療一個體之自體免疫病症的方法，其包含向該個體投與包含IAP抑制劑之組合物以便治療自體免疫病症。在該態樣之一實施例中，自體免疫病症為反應性關節炎或與HIV相關之自體免疫病症。在另一態樣中，本文提供一種IAP抑制劑之用途，係用於製造供治療個體之自體免疫病症之用之藥物。

在另一態樣中，本發明之特徵為一種增強活化免疫細胞之免疫活性的方法，其包含使活化免疫細胞與IAP抑制劑接觸。在一實施例中，免疫活性包含增強增殖。在另一實施例中，免疫活性包含增強細胞激素產生。在該等實施例之一態樣中，活化免疫細胞選自由樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞及巨噬細胞組成之群。在另一實施例中，免疫活性包含增強抗體產生。在該實施例之一態樣中，活化免疫細胞選自

由B細胞、漿細胞及融合瘤細胞組成之群。在一實施例中，使活化免疫細胞與IAP抑制劑接觸包含向個體投與IAP抑制劑。在另一態樣中，本文提供一種IAP抑制劑之用途，係用於製造供增強活化免疫細胞之免疫活性之用的藥物。

在本發明之前述每一態樣之一實施例中，IAP抑制劑為式I或式II之化合物。在本發明之前述每一態樣之另一實施例中，IAP抑制劑為式II化合物。在例示性實施例中，IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。

本發明進一步提供含有IAP抑制劑之套組。在一態樣中，本發明之特徵為一種套組，其包含：(a)包含IAP抑制劑及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物；(b)封裝該醫藥組合物之包裝材料；及(c)使用該醫藥組合物增強個體之免疫反應之說明書。在一實施例中，說明書指示醫藥組合物係與抗原一起投與個體。在另一實施例中，套組進一步包含抗原。在一實施例中，套組含有使用該醫藥組合物治療有需要之個體之癌症之說明書。在該態樣之一例示性實施例，IAP抑制劑為式I或式II之化合物。在另一例示性實施例中，IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。

【實施方式】

本發明至少部分地係基於以下意外發現：IAP抑制劑具有能夠增強不同譜系之免疫細胞之生理學相關活化信號之

有效免疫佐劑之作用。該等化合物不改變休眠免疫細胞之功能，但在刺激之情形下使免疫細胞活化增強。此活化藉由(例如)增強之擴增及細胞激素產生證實。在多次臨床應用下，IAP抑制劑之該特性使得該等化合物成為促進免疫性之理想藥劑。

本發明之各種態樣更詳細描述於以下分段中。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有如熟習本發明所屬技術之一般技術者通常所瞭解之相同含義。若有衝突，則以本說明書(包括定義)為準。儘管類似或等效於本文中所述之彼等內容之方法及材料可用於實施本發明，但以下描述合適方法及材料之實例。本文所述之材料、方法及實例僅具說明性且並不希望具有限制性。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻之全文以引用的方式併入本文中。

I. IAP抑制劑

細胞凋亡(漸進式細胞死亡過程)由一系列分子事件緊密結合。凋亡細胞死亡之主要效應子為卡斯蛋白酶(使與天冬胺酸鹽殘基相鄰之靶肽優先裂解之半胱胺酸蛋白酶之家族)。在非凋亡細胞中，卡斯蛋白酶保持非活性狀態。促細胞凋亡刺激引發階層式卡斯蛋白酶級聯之活化，引起必需細胞蛋白之蛋白水解分裂及最終細胞死亡。

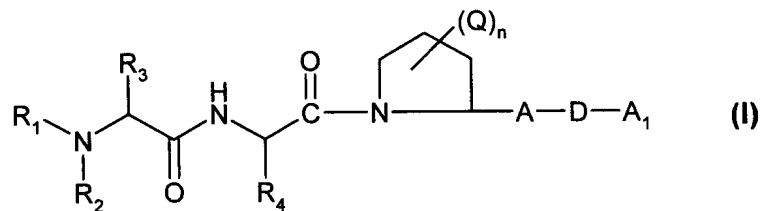
卡斯蛋白酶之活化受多個細胞因子嚴格控制。IAP(細胞凋亡抑制劑)蛋白家族之成員與卡斯蛋白酶直接結合，且該結合抑止卡斯蛋白酶活性。與卡斯蛋白酶之結合由為

IAP之抗細胞凋亡活性所必需之IAP BIR(桿狀病毒(baculovirus)IAP重複)域介導。IAP家族含有原型家族成員XIAP、cIAP-1及cIAP-2，且亦包括(例如)NAIP(神經元細胞凋亡抑制蛋白)、ML-IAP(黑色素瘤IAP)、ILP-2(類IAP蛋白2)及Op-IAP(桿狀病毒IAP)。

已鑑別藉由抑止IAP活性來進一步介導細胞凋亡路徑的多種因子。其中最顯著者為定位於線粒體且回應細胞凋亡刺激而釋入細胞溶質中的Smac(卡斯蛋白酶之第二個線粒體活化劑)及鼠Smac直系同源物DIABLO(具有低pI之直接IAP結合蛋白)。Smac/DIABLO藉由與IAP直接結合且阻止IAP與卡斯蛋白酶相互作用而抑制IAP蛋白之活性。IAP家族成員過度表現於多個類型癌症中的發現使得研究者假設IAP抑制劑可藉由促進癌細胞中之促細胞凋亡信號轉導而具有作為抗癌劑之臨床意義。本發明至少部分地係基於以下意外發現：IAP抑制劑此外適用作能夠增強免疫反應之免疫佐劑。

已開發包括Smac模擬劑之多種IAP抑制劑，該等抑制劑亦與IAP相互作用且抑制其活性。因此，「IAP抑制劑」係指抑制IAP家族成員之活性的任何化合物。該等化合物可包括(例如)小分子、多肽(亦即Smac模擬肽)、靶向IAP蛋白之RNA干擾分子(例如siRNA或反義RNA)及抗IAP抗體。

在特定實施例中，本發明之IAP抑制劑為式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物；

其中

R_1 為 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基或 C_3 - C_{10} 環烷基，其中 R_1 可未經取代或經取代；

R_2 為 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基，其中 R_2 可未經取代或經取代；

R_3 為 H、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 CH_2 -Z，或

R_2 及 R_3 與其所連接之氮原子一起形成雜環，

其中烷基、烯基、炔基或 het 環可未經取代或經取代；

Z 為 H、OH、F、Cl、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CH_2F 或 CH_2OH ；

R_4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烯基、 C_{1-10} 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基，其中 C_{1-10} 烷基或環烷基未經取代或經取代；

A 為 het，其可經取代或未經取代；

D 為 C_1 - C_7 伸烷基或 C_2 - C_9 伸烯基、 $C(O)$ 、O、 NR_7 、 $S(O)_r$ 、 $C(O)$ - C_1 - C_{10} 烷基、 O - C_1 - C_{10} 烷基、 $S(O)_r$ - C_1 - C_{10} 烷基、 $C(O)$ C_0 - C_{10} 芳基烷基、 OC_0 - C_{10} 芳基烷基或 $S(O)_r$ C_0 - C_{10} 芳基烷基，

其中烷基及芳基可未經取代或經取代；

r 為 0、1 或 2；

A_1 為經取代或未經取代之芳基或未經取代或經取代之 het，其中芳基及 het 上之取代基為鹵基、烷基、低碳烷氧基、 NR_5R_6 、CN、 NO_2 或 SR_5 ；

各 Q 獨立地為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、芳基 C_1 - C_{10} 烷氧基、OH、O- C_1 - C_{10} 烷基、 $(CH_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 環烷基、芳基、芳基 C_1 - C_{10} 烷基、O- $(CH_2)_{0-6}$ 芳基、 $(CH_2)_{1-6}$ het、het、O- $(CH_2)_{1-6}$ het、-OR₁₁、C(O)R₁₁、-C(O)N(R₁₁)(R₁₂)、N(R₁₁)(R₁₂)、SR₁₁、S(O)R₁₁、S(O)₂R₁₁、S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂) 或 NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂)，其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；

n 為 0、1、2 或 3、4、5、6 或 7；

R₁₁ 及 R₁₂ 獨立地為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 $(CH_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 環烷基、 $(CH_2)_{0-6}$ -(CH)₀₋₁(芳基)₁₋₂、C(O)- C_1 - C_{10} 烷基、-C(O)- $(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 環烷基、-C(O)-O- $(CH_2)_{0-6}$ -芳基、-C(O)- $(CH_2)_{0-6}$ -O-萸基、C(O)-NH- $(CH_2)_{0-6}$ -芳基、C(O)- $(CH_2)_{0-6}$ -芳基、C(O)- $(CH_2)_{1-6}$ -het、-C(S)- C_1 - C_{10} 烷基、-C(S)- $(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 環烷基、-C(S)-O- $(CH_2)_{0-6}$ -芳基、-C(S)- $(CH_2)_{0-6}$ -O-萸基、C(S)-NH- $(CH_2)_{0-6}$ -芳基、-C(S)- $(CH_2)_{0-6}$ -芳基或 C(S)- $(CH_2)_{1-6}$ -het、C(O)R₁₅、C(O)NR₁₅R₁₆、C(O)OR₁₅、S(O)_mR₁₅、S(O)_mNR₁₅R₁₆(m=1 或 2)、C(S)R₁₅、C(S)NR₁₅R₁₆、C(S)OR₁₅，其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；或 R₁₁ 及 R₁₂ 為有助於該分子轉運穿越細胞膜之取代基，或

R₁₁ 及 R₁₂ 與氮原子一起形成 het，

其中

R_{11} 及 R_{12} 之烷基取代基可未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代： C_1 - C_{10} 烷基、鹵素、OH、O- C_1 - C_6 烷基、-S- C_1 - C_6 烷基、 CF_3 或 $NR_{15}R_{16}$ ；

R_{11} 及 R_{12} 之經取代之環烷基取代基經一或多個選自以下基團之取代基取代： C_2 - C_{10} 烯基； C_1 - C_6 烷基；鹵素；OH；O- C_1 - C_6 烷基；S- C_1 - C_6 烷基、 CF_3 ；或 $NR_{15}R_{16}$ ，且

R_{11} 及 R_{12} 之經取代之het或經取代之芳基經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、硝基、 $CNO-C(O)-C_1-C_4$ 烷基及 $C(O)-O-C_1-C_4$ 烷基；

R_5 、 R_6 及 R_7 獨立地為氫、低碳烷基、芳基、芳基低碳烷基、環烷基或環烷基低碳烷基、 $C(O)R_{15}$ 、 $S(O)R_{15}$ 、 $C(O)OR_{15}$ 、 $C(O)NR_{15}R_{16}$ ；且

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、Q及A及 A_1 基團上之取代基獨立地為鹵基、羥基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷醯基、低碳烷氧基、芳基、芳基低碳烷基、胺基、胺基低碳烷基、二低碳烷基胺基、低碳烷醯基、胺基低碳烷氧基、硝基、氰基、氰基低碳烷基、羧基、低碳烷氧羰基、低碳烷醯基、芳醯基、低碳芳基烷醯基、胺甲醯基、*N*-單低碳烷基胺甲醯基或 N,N -二低碳烷基胺甲醯基、低碳烷基胺基甲酸酯、甲脒基、胍、脲基、硫基、磺基、低碳烷硫基、磺酸胺基、磺醯胺、苯磺醯胺、磺酸酯、硫基低碳烷基、芳基磺醯胺、經鹵素取代之芳基磺酸酯、低碳烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基；芳基-低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基

芳基亞磺醯基、低碳烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基-低碳烷基磺醯基、低碳芳基烷基低碳烷基芳基磺醯基、鹵素-低碳烷基巯基、鹵素-低碳烷基磺醯基、膦酸基(-P(=O)(OH)₂)、羥基-低碳烷氧基磷醯基或二-低碳烷氧基磷醯基、(R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃、低碳烷基胺基甲酸酯或胺基甲酸酯或-NR₈R₁₄，

其中

R₈及R₁₄可相同或不同，且獨立地為H或低碳烷基，或

R₈及R₁₄與氮原子一起形成含有氮雜環原子且可視情況含有一或兩個選自氮、氧及硫之其他雜環原子之3員至8員雜環，其中該雜環可未經取代或經以下基團取代：低碳烷基、鹵基、低碳烯基、低碳炔基、羥基、低碳烷氧基、硝基、胺基、低碳烷基、胺基、二低碳烷基胺基、氰基、羧基、低碳烷氧羰基、甲醯基、低碳烷醯基、側氧基、胺甲醯基、*N*-低碳烷基胺甲醯基或*N,N*-二低碳烷基胺甲醯基、巯基或低碳烷硫基；

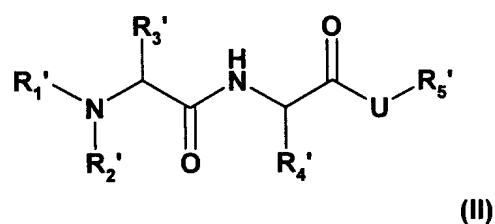
R₉、R₁₀及R₁₃獨立地為氫、低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、芳基、芳基低碳烷基、經鹵素取代之芳基、經鹵素取代之芳基低碳烷基；

R₁₅及R₁₆獨立地為氫、低碳烷基、芳基、芳基低碳烷基、環烷基或環烷基低碳烷基，且

het為含有1-4個選自N、O及S之雜環原子之5員至7員單環雜環，或為包括一個含有1、2或3個選自N、O及S之雜環原子之5員至7員單環雜環的8員至12員稠環系統，其中

het未經取代或經取代；

在另一實施例中，IAP抑制劑為式II化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物；

其中

R_1' 為 H；

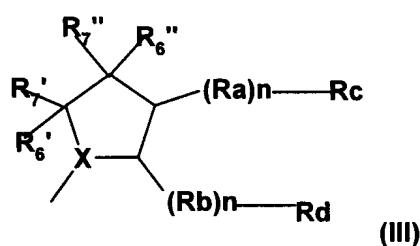
R_2' 為 C_1 - C_4 烷基；其可未經取代或經取代；

R_3' 為 C_1 - C_4 烷基；

R_4' 為 $-C_3$ - C_{10} 環烷基；其可未經取代或經取代；

R_5' 為 H； C_1 - C_{10} 烷基；芳基；苯基； C_3 - C_7 環烷基； $-(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 環烷基； $-C_1$ - C_{10} 烷基-芳基； $-(CH_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 環烷基- $(CH_2)_{0-6}$ -苯基； $-(CH_2)_{0-4}CH-((CH_2)_{1-4}-苯基)_2$ ； $-(CH_2)_{0-6}CH(苯基)_2$ ；-二氫節基； $-C(O)-C_1$ - C_{10} 烷基； $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 -環烷基； $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -苯基； $-(CH_2)_{0-6}-C(O)-$ 苯基； $-(CH_2)_{0-6}-het$ ； $-C(O)-(CH_2)_{1-6}-het$ ；或 R_5' 為胺基酸之殘基，其中烷基、環烷基、苯基及芳基取代基未經取代或經取代；

U如結構III所示：



其中

R_5' 與Rc或Rd連接；

各n獨立地為0-5；

X為C或N；

Ra及Rb獨立地為O、S或N原子或C₀₋₈烷基，其中烷基鏈中之一或多個碳原子可經選自O、S或N之雜原子置換，且其中烷基可未經取代或經取代；

Rd係選自：

(a) -Re-Q-(Rf)_p(Rg)_q；或

(b) Ar₁-D-Ar₂；

Rc為H或Rc及Rd可一起形成環烷基或het；其中若Rd及Rc形成環烷基或het，則R_{5'}與所形成之環在C或N原子處連接；

p及q獨立地為0或1；

Re為C₁₋₈烷基或亞烷基，且Re可未經取代或經取代；

Q為N、O、S、S(O)或S(O)₂；

Ar₁及Ar₂為經取代或未經取代之芳基或het；

Rf及Rg各自獨立地為H；-C₁-C₁₀烷基；C₁-C₁₀烷基芳基；-OH；-O-C₁-C₁₀烷基；-(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇環烷基；-O-(CH₂)₀₋₆-芳基；苯基；芳基；苯基-苯基；-(CH₂)₁₋₆-het；-O-(CH₂)₁₋₆-het；-OR₁₁；-C(O)-R₁₁；-C(O)-N(R₁₁)(R₁₂)；-N(R₁₁)(R₁₂)；-S-R₁₁；-S(O)-R₁₁；-S(O)₂-R₁₁；-S(O)₂-NR₁₁R₁₂；-NR₁₁-S(O)₂-R₁₂；S-C₁-C₁₀烷基；芳基-C₁-C₄烷基；het-C₁-C₄烷基，其中烷基、環烷基、het及芳基未經取代或經取代；-SO₂-

C_1 - C_2 烷基； $-\text{SO}_2$ - C_1 - C_2 烷基苯基； $-\text{O}-C_1$ - C_4 烷基；或Rg及Rf形成選自het或芳基之環；

D為 $-\text{CO}-$ ； $-\text{C}(\text{O})-C_{1-7}$ 伸烷基或伸芳基； $-\text{CF}_2-$ ； $-\text{O}-$ ； $-\text{S}(\text{O})_r$ ，其中r為0-2；1,3-二氧戊環；或 C_{1-7} 烷基-OH；其中烷基、伸烷基或伸芳基可未經取代或經一或多個以下基團取代：鹵素、OH、 $-\text{O}-C_1$ - C_6 烷基、 $-\text{S}-C_1$ - C_6 烷基或 $-\text{CF}_3$ ；或D為 $-\text{N}(\text{R}_x)-$ ，其中 R_x 為H； C_{1-7} 烷基(未經取代或經取代)；芳基； $-\text{O}(C_{1-7}$ 環烷基)(未經取代或經取代)； $\text{C}(\text{O})-C_1$ - C_{10} 烷基； $\text{C}(\text{O})-C_0$ - C_{10} 烷基-芳基； $\text{C}-\text{O}-C_1$ - C_{10} 烷基； $\text{C}-\text{O}-C_0$ - C_{10} 烷基-芳基或 SO_2 - C_1 - C_{10} 烷基； SO_2 -(C_0 - C_{10} 烷基芳基)；

R_6'' 、 R_7'' 、 R_6' 及 R_7' 各自獨立地為H； $-\text{C}_1$ - C_{10} 烷基； $-\text{C}_1$ - C_{10} 烷氧基；芳基- C_1 - C_{10} 烷氧基； $-\text{OH}$ ； $-\text{O}-C_1$ - C_{10} 烷基； $-(\text{CH}_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 環烷基； $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基；苯基； $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -het； $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -het； $-\text{OR}_{11}'$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11}')(\text{R}_{12}')$ ； $-\text{N}(\text{R}_{11}')(\text{R}_{12}')$ ； $-\text{S}-\text{R}_{11}'$ ； $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{11}'$ ； $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{11}'$ ； $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_{11}'\text{R}_{12}'$ ； $-\text{NR}_{11}'-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{12}'$ ；其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；且 R_6'' 、 R_7'' 、 R_6' 及 R_7' 可接合在一起形成環系統；

R_{11}' 及 R_{12}' 獨立地為H； C_1 - C_{10} 烷基； $-(\text{CH}_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 環烷基； $-(\text{CH}_2)_{0-6}$ - $(\text{CH})_{0-1}$ (芳基) $_{1-2}$ ； $-\text{C}(\text{O})-C_1$ - C_{10} 烷基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 環烷基； $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -O-萸基； $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -het； $-\text{C}(\text{S})-C_1$ - C_{10} 烷基； $-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 環烷基； $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基； $-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{0-6}$ -O-萸

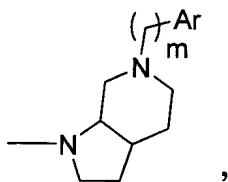
基；-C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(S)-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(S)-(CH₂)₁₋₆-het；其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；或R₁₁'及R₁₂'為有助於該分子轉運穿越細胞膜之取代基；或R₁₁'及R₁₂'與氮原子一起形成het；其中R₁₁'及R₁₂'之烷基取代基可未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代：C₁-C₁₀烷基、鹵素、OH、-O-C₁-C₆烷基、-S-C₁-C₆烷基或-CF₃；

R₁₁'及R₁₂'之經取代之環烷基取代基經一或多個選自以下基團之取代基取代：C₁-C₁₀烯基；C₁-C₆烷基；鹵素；OH；-O-C₁-C₆烷基；-S-C₁-C₆烷基或-CF₃；

R₁₁'及R₁₂'之經取代之苯基或芳基經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素；羥基；C₁-C₄烷基；C₁-C₄烷氧基；硝基；-CN；-O-C(O)-C₁-C₄烷基及-C(O)-O-C₁-C₄-芳基；且其中

het為含有1-4個選自N、O及S之雜原子的5-7員雜環，或包括至少一個含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5-7員雜環的8-12員稠環系統，該雜環或稠環系統未經取代或在碳或氮原子上經取代。

在式II之一實施例中，U-R₅為



其中m為0、1、2或3，且Ar為經取代或未經取代之芳基或het。在一實施例中，Ar為苯基。

在式II之另一實施例中：

R_1' 為 H；

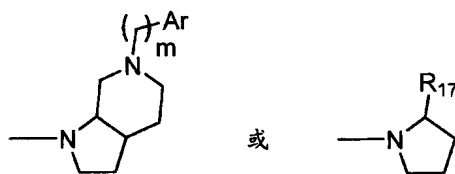
R_2' 為 C_1 - C_4 烷基；

R_3' 為 C_1 - C_4 烷基；

R_4' 為 $-C_3$ - C_{10} 環烷基；

R_5' 為 H 或 C_1 - C_{10} 烷基；

且 U 為



其中 m 為 0、1、2、或 3，且 Ar 為經取代或未經取代之芳基或 het(例如 Ar 為經取代或未經取代之苯基或 het)；且

R_{17} 為 Ar_1 -D- Ar_2 ；

其中 Ar_1 及 Ar_2 為經取代或未經取代之芳基或 het；且

D 為 $-CO-$ 或 $-O-$ ；或 D 為 $-N(R_x)-$ ，其中 R_x 為 H 或 C_{1-7} 烷基。

IAP 抑制劑及製造其之方法揭示於 WO 2005/097791 及 WO 2008/016893 中，該等專利全文均以引用的方式併入本文中。

如本文所用之術語「烷基」係指完全飽和之支鏈或非支鏈烴部分。烷基較佳包含 1 至 20 個碳原子，更佳 1 至 16 個碳原子、1 至 10 個碳原子、1 至 7 個碳原子或 1 至 4 個碳原子。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊

基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及其類似基團。此外，表述「 C_x-C_y 烷基」(其中 x 為1-5且 y 為2-10)表示具有特定範圍之碳之特定烷基(直鏈或支鏈)。舉例而言，表述 C_1-C_4 烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、第三丁基及異丁基。

單獨或組合之術語「烯基」係指包含至少一個烯鍵及指定數目之碳原子的直鏈、環狀或支鏈烴殘基。較佳烯基具有至多8個、較佳至多6個、尤其較佳至多4個碳原子。烯基之實例為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、異丁烯基、1-環己烯基、1-環戊烯基。

術語「炔基」包括長度類似於上述烷基、但含有至少一個參鍵的不飽和脂族基團。

舉例而言，術語「炔基」包括直鏈炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支鏈炔基及經環烷基或環烯基取代之炔基。術語炔基進一步包括包括置換烴主鏈之一或多個碳之氧、氮、硫或磷原子的炔基。在某些實施例中，直鏈或支鏈炔基在其主鏈上具有6個或6個以下碳原子(例如直鏈 C_2-C_6 、支鏈 C_3-C_6)。術語 C_2-C_6 包括含有2至6個碳原子之炔基。

如本文所用之術語「環烷基」係指具有3-12個碳原子、較佳3-9個或3-7個碳原子之飽和或不飽和單環、雙環或三

環烴基。例示性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基及其類似基團。例示性雙環烴基包括萘基、吡啶基、六氫吡啶基、四氫萘基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基及其類似基團。例示性三環烴基包括金剛烷基及其類似基團。

術語「環烯基」係指含有1至3個環及每環4至8個碳之部分不飽和環烴基。例示性基團包括環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。術語「環烯基」亦包括雙環及三環基團，其中至少一個環為部分不飽和含碳環且第二環或第三環可為碳環或雜環，其限制條件為連接點係連接至環烯基。

「烷氧基」係指經由氧原子連接至分子其餘部分、具有1至10個碳原子之彼等烷基。具有1-8個碳原子之烷氧基較佳。烷氧基之烷基部分可為直鏈、環狀或支鏈或其組合。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丁氧基、環戊基氧基及其類似基團。烷氧基亦可由下式表示： $-OR^i$ ，其中 R^i 為烷氧基之「烷基部分」。

除非另有說明，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烷基」意謂穩定直鏈或支鏈或其組合，其由指定數目之碳原子及一至五個、更佳一至三個選自由O、N、Si及S組成之群之雜原子組成，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經季銨化。雜烷基經由碳原子或雜原子連接至分子其餘部分。

術語「烷基羰基」係指具有式 $-C(O)-R^{ii}$ 之基團，其中 R^{ii} 為如上所定義之烷基且其中碳原子總數係指經組合之烷基及羰基部分。「烷基羰基」可經由烷基連接至分子其餘部分(亦即-烷基- $C(O)-R^{ii}$)。

術語「烷氧基羰基」係指具有式 $-C(O)O-R^{iii}$ 之基團，其中 R^{iii} 為如上所定義之烷基且其中碳原子總數係指經組合之烷基及羰基部分。「烷氧基羰基」可經由烷基連接至分子其餘部分(亦即-烷基- $C(O)O-R^{iii}$)。

術語「雜烷基羰基」係指具有式 $-C(O)R^{iv}$ 之基團，其中 R^{iv} 為如上所定義之雜烷基且其中碳原子總數係指經組合之烷基及羰基部分。「雜烷基羰基」可經由烷基或雜烷基連接至分子其餘部分(亦即-烷基- $C(O)O-R^{iv}$ 或-雜烷基- $C(O)O-R^{iv}$)。

術語「芳基」包括僅由氫及碳組成且含有六至十九個碳原子或六至十個碳原子的芳族單環或多環(例如三環、雙環)烴環系統，其中該等環系統可部分飽和。芳基包括(但不限於)諸如苯基、甲苯基、二甲苯基、蔥基、萘基及菲基之基團。芳基亦可與不為芳族之脂環或雜環稠合或橋接以形成多環(例如萘滿)。

如本文所用之術語「雜芳基」表示各環中具有至多7個原子之穩定單環或雙環，其中至少一個環為芳族環且含有1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子。在此定義範疇內之雜芳基包括(但不限於)吡啶基、咪唑基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、吡唑基、吡嗪基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩

基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噁唑基、異噁唑基、吲哚基、吡嗪基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氫喹啉。如同以下雜環之定義，亦應瞭解「雜芳基」包括任何含氮雜芳基之N-氧化物衍生物。在雜芳基取代基為雙環且一個環為非芳族環或不含有雜原子之情況下，應瞭解分別經由芳族環或經由含雜原子之環連接。

術語「雜環」或「雜環基」係指含有至少一個諸如O、S或N之雜原子之五員至十員完全飽和或部分不飽和非芳族雜環基。最常見實例為哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、吡咯啶基或吡嗪基。可經由碳原子或經由雜原子連接雜環基取代基。

此外，上述烷基、烯基、環烷基、環烯基、烷氧基、芳基、雜芳基及雜環基可「未經取代」或「經取代」。術語「經取代」意欲描述具有置換分子之一或多個原子(例如C、O或N)上之氫之取代基的部分。該等取代基可獨立地包括(例如)一或多個以下基團：直鏈或支鏈烷基(較佳C₁-C₅)、環烷基(較佳C₃-C₈)、烷氧基(較佳C₁-C₆)、硫基烷基(較佳C₁-C₆)、烯基(較佳C₂-C₆)、炔基(較佳C₂-C₆)、雜環、碳環、芳基(例如苯基)、芳氧基(例如苯氧基)、芳烷基(例如苯甲基)、芳氧基烷基(例如苯氧基烷基)、芳基乙醯胺醯基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基羰基及芳基羰基或其他該醯基、雜芳基羰基或雜芳基、(CR'R")₀₋₃NR'R"(例如-NH₂)、(CR'R")₀₋₃CN(例如-CN)、-NO₂、鹵素(例如-F、-Cl、-Br

或-I)、 $(CR'R'')_{0-3}C(\text{鹵素})_3$ (例如 $-CF_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}CH(\text{鹵素})_2$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CH_2(\text{鹵素})$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (例如 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$)、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (例如 $-CH_2OCH_3$ 及 $-OCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (例如 $-SH$ 及 $-SCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}OH$ (例如 $-OH$)、 $(CR'R'')_{0-3}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-3}$ (經取代或未經取代之苯基)、 $(CR'R'')_{0-3}(C_3-C_8\text{環烷基})$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (例如 $-CO_2H$)或 $(CR'R'')_{0-3}OR'$ 基團，或任何天然存在胺基酸之側鏈；其中 R' 及 R'' 各自獨立地為氫、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基。

如此項技術中所一般性瞭解，術語「胺」或「胺基」應瞭解廣泛用於分子或部分或官能基且可為一級、二級或三級胺或胺基。術語「胺」或「胺基」包括其中氮原子共價鍵結至少一個碳、氫或雜原子之化合物。該等術語包括(但不限於)例如「烷基胺基」、「芳基胺基」、「二芳基胺基」、「烷基芳基胺基」、「烷基胺基芳基」、「芳基胺基烷基」、「烷胺基烷基」、「醯胺」、「醯胺基」及「胺基羰基」。術語「烷基胺基」包含其中氮結合至至少一個其他烷基之基團及化合物。術語「二烷基胺基」包括其中氮原子結合至至少兩個其他烷基之基團。術語「芳基胺基」及「二芳基胺基」包括其中氮分別結合至至少一個或兩個芳基之基團。術語「烷基芳基胺基」、「烷基胺基芳基」或「芳基胺基烷基」係指結合至至少一個烷基及至

少一個芳基之胺基。術語「烷胺基烷基」係指結合至亦與烷基結合之氮原子的烷基、烯基或炔基。

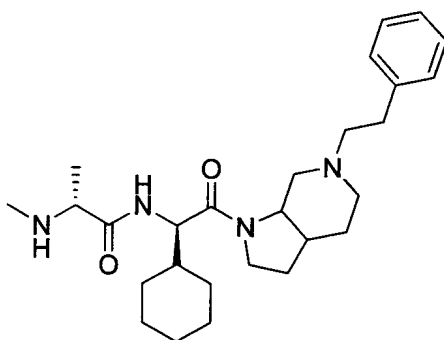
術語「醯胺」、「醯胺基」或「胺基羰基」包括含有結合至羰基或硫基羰基之碳之氮原子的化合物或部分。該術語包括「烷胺基羰基」或「烷基胺基羰基」，其包括結合至與羰基結合之胺基的烷基、烯基、芳基或炔基。其包括芳基胺基羰基及芳基羰基胺基，該等基團包括結合至與羰基或硫基羰基之碳結合之胺基的芳基或雜芳基部分。術語「烷基胺基羰基」、「烯基胺基羰基」、「炔基胺基羰基」、「芳基胺基羰基」、「烷基羰基胺基」、「烯基羰基胺基」、「炔基羰基胺基」及「芳基羰基胺基」包括於術語「醯胺」內。醯胺亦包括脲基(胺基羰基胺基)及胺基甲酸酯(氧基羰基胺基)。

在本發明之一特定實施例中，術語「胺」或「胺基」係指式 $N(R^8)R^9$ 、 $CH_2N(R^8)R^9$ 及 $CH(CH_3)N(R^8)R^9$ 之取代基，其中 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由 H 及 $(C_1-C_4\text{烷基})_{0-1}G$ 組成之群，其中 G 選自由以下基團組成之群：COOH、H、 PO_3H 、 SO_3H 、Br、Cl、F、O- C_{1-4} 烷基、S- C_{1-4} 烷基、芳基、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基-COOH、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基及 $C(O)$ -芳基。

應注意，本發明之一些化合物之結構包括不對稱碳原子。因此應瞭解，由該不對稱所形成之異構物(例如所有對映異構物及非對映異構物)均包括於本發明之範疇內。該等異構物可藉由典型分離技術及立體化學控制合成法、

以大體純形式獲得。此外，本申請案中所述之結構及其他化合物及部分亦包括其所有互變異構物。本文所述之化合物可經由此項技術公認之合成策略獲得。

在一較佳實施例中，IAP抑制劑為LBW 242(N-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苄乙基-八氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺)：



以下表示可用作本申請案中之IAP抑制劑的化合物：

| 實例 | 名稱 | +MS ESI (M+H) ⁺ |
|----|---|----------------------------|
| 1 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(4-氟-苯甲醯基)-噻唑-2-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | |
| 2 | (S)-N-[(S)-環己基-(乙基-((S)-1-[5-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-3-基]-丙基)-胺甲醯基)-甲基]-2-甲基胺基-丙醯胺 | |
| 3 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[5-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | |
| 4 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(4-氟-苯氧基)-吡啶-2-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | |
| 5 | (S)-N-[(S)-環己基-2-((S)-2-[5-氟-2-[(4-氟-苯基)-甲基-胺基]-吡啶-4-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺 | |
| 6 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(4-氟-苯甲醯基)-5-甲基-噻唑-1,2-基]-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 515 |
| 7 | (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(4-苯甲醯基-5-甲基-噁唑-2-基)-吡咯啶-1-基]-1-環己基-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 481 |

| 實例 | 名稱 | +MS ESI (M+H) ⁺ |
|----|---|----------------------------|
| 8 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(4-氟-苯甲醯基)-5-甲基-噁唑-2-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 499 |
| 9 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(4-氟-苯甲醯基)-5-甲基-噻唑-2-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 487 |
| 10 | (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-苯甲醯基-噁唑-2-基)-吡咯啉-1-基)-1-環己基-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 485 |
| 11 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(2,4-二氟-苯甲醯基)-噻唑-2-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 519 |
| 12 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[4-(1H-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 522 |
| 13 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-4-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 483.27 |
| 14 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((4-氟-苯基)-甲基-胺基)-吡啶-4-基)-吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-丙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 456.27 |
| 15 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[2-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-4-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 495.27 |
| 16 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 483.28 |
| 17 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((3-氟-2-((4-氟-苯基)-甲基-胺基)-吡啶-4-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 514.29 |
| 18 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((3-氟-2-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-4-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 513.26 |
| 19 | (S)-N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((2-胺基-6-[N-(4-氟-苯基)-胍基]-吡啶-4-基)-吡咯啉-1-基)-1-環己基-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 512.31 |
| 20 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-側氧基-2-((S)-2-(4-苯氧基-吡啶-2-基)-吡咯啉-1-基)-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 465.3 |
| 21 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((6-(4-氟-苯氧基)-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 498.3 |
| 22 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((4-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-2-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 495.3 |
| 23 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((6-(4-氟-苯甲醯基)-2-甲基-嘧啶-4-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 510.3 |
| 24 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((5-((4-氟-苯基)-甲基-胺基)-吡啶-3-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 496.3 |
| 25 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-((S)-2-((4-((4-氟-苯基)-甲基-胺基)-吡啶-2-基)-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 496.3 |

| 實例 | 名稱 | +MS ESI (M+H) ⁺ |
|----|--|----------------------------|
| 26 | (S)-N-[(S)-1-環己基-2-((S)-2-{6-[(4-氟-苯基)-甲基-胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺 | 511.3 |
| 27 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-氟-苯甲醯基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-丙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 458.2 |
| 28 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-氟-苯甲醯基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-丙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 470.2 |
| 29 | (S)-N-[(S)-1-((S)-2-{6-[(4-氟-苯基)-甲基-胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-丙基]-2-甲基胺基-丙醯胺 | 471.3 |
| 30 | (S)-N-((S)-1-環己基-2-((S)-2-[6-(4-氟-苯基胺基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 497.3 |
| 31 | (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-氟-苯基胺基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-丙基)-2-甲基胺基-丙醯胺 | 457.3 |

II. IAP抑制劑之免疫調節特性

為使個體產生免疫反應，通常將免疫刺激物、免疫原或抗原與免疫佐劑組合投與。佐劑為增強對免疫刺激物、免疫原或抗原之免疫反應的物質。根據本發明，IAP抑制劑(包括Smac模擬劑)為有效免疫佐劑。IAP抑制劑能夠增強不同譜系免疫細胞中之生理學相關活化信號。IAP抑制劑不改變休眠免疫細胞之功能，但在刺激的情形下增強免疫細胞活化。免疫細胞活化可藉由(例如)增強之擴增、細胞激素產生及細胞表面標記物之表現變化證實。對IAP抑制劑有反應之細胞類型包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞及NKT細胞)、NK細胞及巨噬細胞、漿細胞及融合瘤。

如本文所用之術語「個體」意欲包括動物，其能夠患有或罹患疾病或病症(諸如癌症)或需要使其免疫反應增強。個體之實例包括哺乳動物，例如人類、小鼠、兔、大鼠、

犬、牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、驢及轉殖基因非人類動物。在某些實施例中，個體為人類，例如患有疾病或病症(諸如癌症)、處於患疾病或病症(諸如癌症)之風險或潛在地能夠患有疾病或病症(諸如癌症)或需要使其免疫反應增強的人類。

由IAP抑制劑增強之免疫信號之範疇超過目前已知佐劑之範疇。此外，與目前已知佐劑相比，IAP抑制劑能夠刺激更廣泛不同譜系之免疫細胞。該等特性使IAP抑制劑成為促進免疫性之理想藥劑。藉由放大弱免疫信號，IAP抑制劑可充當疫苗佐劑且此外可用於增強對慢性感染或腫瘤之免疫性。IAP抑制劑亦適用於某些自體免疫疾病，其中免疫刺激促進疾病消退。在一特定實施例中，IAP抑制劑為式I或式II之化合物，諸如LBW 242(*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺)。下文更詳細描述IAP抑制劑之其他治療應用。

III. 治療組合物及方法

(A) 佐劑及疫苗

IAP抑制劑之免疫調節特性使IAP抑制劑成為理想佐劑。因此，本發明之特徵為一種包含IAP抑制劑之免疫佐劑。該等免疫佐劑可單獨或與抗原或免疫原組合投與個體。抗原或免疫原可為疫苗或疫苗之組份。本發明之另一特徵為含有抗原及IAP抑制劑之醫藥組合物。此外，本發明之特徵為含有抗原及IAP抑制劑之疫苗。

該等醫藥組合物及/或疫苗中所提供或與抗原組合投與之IAP抑制劑之量通常為免疫增強量。如本文所用之IAP抑制劑之「免疫增強量」係指能夠刺激或增強免疫反應之任何指標的IAP抑制劑之任何用量。在例示性實施例中，免疫增強量之IAP抑制劑在治療學上可有效治療或預防疾病。如本文所用之增強免疫反應係指該免疫反應比沒有本發明IAP抑制劑時所發生之免疫反應水準增強。

該等醫藥組合物及/或疫苗中所提供或與IAP抑制劑組合投與之抗原量較佳為免疫原性用量。抗原可在單獨投與時具有免疫原性，或僅在與佐劑(例如IAP抑制劑)組合投與時具有免疫原性。抗原之量通常為誘導個體之免疫反應而無顯著不良副作用之量。與本發明之免疫佐劑組合投與時或作為本發明之醫藥組合物或疫苗之組份投與時，可減少單獨投與時具有免疫原性之抗原用量。需要減少為刺激個體之免疫反應所需之抗原用量，因為此可減少與目前所用之一些抗原相關之不良副作用的機率。

如本文所用之術語「抗原」係指能夠刺激或增強免疫反應之任何指標之任何分子或組合物。免疫反應之指標包括(但不限於)以下任何免疫活性：細胞激素之產生、抗體之產生、免疫細胞之活化、免疫細胞之擴增、免疫細胞之增殖、免疫細胞介導之細胞毒性及免疫細胞表面標記物之表現變化。術語「抗原」可與術語「免疫原」互換使用。如本文所用之抗原之「免疫原性用量」係指能夠刺激或增強免疫反應之任何指標的任何抗原用量。

可使用此項技術中已知之任何合適方法測定免疫反應之刺激或增強，該方法包括(但不限於)偵測以下指標之變化：細胞激素產生、抗體產生、免疫細胞活化、免疫細胞擴增、免疫細胞介導之細胞毒性及免疫細胞表面標記物之表現變化。能夠產生免疫反應之免疫細胞包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞、巨噬細胞、漿細胞及融合瘤。

如本文所用之術語「疫苗」泛指用於誘導免疫性之抗原物質之任何製劑。

(B) 增強免疫反應之方法

本發明提供一種藉由向一個體投與IAP抑制劑來增強該個體之免疫反應之方法。該免疫反應通常受一或多種免疫細胞類型介導，該等免疫細胞類型包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞、巨噬細胞、漿細胞及融合瘤。該方法可包括選擇需要強免疫反應的個體。選用於該增強免疫反應之方法的個體可為對抗原(例如腫瘤抗原或病毒抗原)呈現低水準免疫反應之個體。

本發明進一步提供一種藉由將抗原與IAP抑制劑組合投與一個體來增強該個體對抗原之免疫反應的方法。在一特定實施例中，IAP抑制劑為式I或式II之化合物，諸如LBW 242(*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基氨基-丙醯胺)。抗原可在單獨投與時具有免疫原性，或僅在與佐劑(例如IAP抑制劑)組合

投與時具有免疫原性。該免疫反應通常受一或多種免疫細胞類型介導，該等免疫細胞類型包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞、巨噬細胞、漿細胞及融合瘤。抗原及IAP抑制劑可以各別組合物投與或可為單一組合物之組份。在抗原及IAP抑制劑以各別組合物投與的情況下，該等組合物可同時或依次投與。抗原及/或IAP抑制劑可以單次劑量或多次劑量投與。

適用於本發明之實施的抗原包括(但不限於)哺乳動物抗原、植物抗原、腫瘤抗原、微生物抗原、病毒抗原及真菌抗原。該等抗原可經分離或純化，或可存在於其他化合物之混合物內。合適抗原包括(例如)哺乳動物蛋白、植物蛋白、腫瘤蛋白、微生物蛋白、病毒蛋白及真菌蛋白。合適抗原亦包括活細胞、減毒細胞或殺滅細胞或細胞片段，包括腫瘤細胞、微生物細胞、感染有病毒之細胞及真菌細胞。其他合適抗原包括能夠誘導免疫反應之核酸分子(例如DNA、RNA等)。

(C) 治療癌症之方法

術語「治療」包括與所治療之病狀相關之至少一種症狀之減弱或減輕。舉例而言，治療可為病症(諸如癌症)之一或多種症狀之減弱或病症(諸如癌症)之完全根除。

免疫系統對癌細胞及腫瘤抗原之反應通常較低，使得疫苗接種方法在治療癌症時有問題。藉由IAP抑制劑(例如式I或式II之化合物)所增強之免疫信號的效能及範疇使得IAP

抑制劑(及包含其之佐劑、組合物及疫苗)尤其適用於改善對癌症之免疫反應。因此含有IAP抑制劑或與IAP抑制劑共投與之癌症疫苗有利於治療及/或預防癌症。因此，本發明提供藉由向患有癌症之個體投與治療有效量之IAP抑制劑及抗原來治療或減少個體癌症之症狀的方法，其中該IAP抑制劑及該抗原增強該個體對癌症之免疫反應以便治療該癌症。本發明進一步提供藉由向處於患癌症風險之個體投與治療有效量之IAP抑制劑及抗原來預防個體癌症之方法，以便增強個體對抗原之免疫反應且防止個體患癌症。抗原可在單獨投與時具有免疫原性，或僅在與佐劑(例如IAP抑制劑)組合投與時具有免疫原性。該免疫反應通常受一或多種免疫細胞類型介導，該等免疫細胞類型包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞、巨噬細胞、漿細胞及融合瘤。抗原及IAP抑制劑可以各別組合物投與或可為單一組合物之組份。在抗原及IAP抑制劑以各別組合物投與的情況下，該等組合物可同時或依次投與。抗原及/或IAP抑制劑可以單次劑量或多次劑量投與。

適用於治療或減少個體癌症症狀之上述方法的抗原包括與個體癌症相關之任何抗原。該抗原可存在於癌細胞中且不存在於非癌性細胞中。或者，相對於非癌性細胞，該抗原可以較高含量存在於癌細胞中。可使用此項技術中已知之任何合適技術鑑別差異表現之抗原，該技術包括(但不限於)北方墨點法、西方墨點法、定量RT-PCR、原位雜

交、寡核苷酸微陣列分析、抗體陣列分析、差異呈現、扣除雜交及基因表現系列分析(SAGE)。在一例示性實施例中，抗原為細胞表面抗原。抗原可為已知相對於非癌性細胞在癌細胞中差異表現之抗原。或者，可藉由將自患有癌症之個體獲得之癌細胞或細胞樣品與自個體獲得之正常細胞或細胞樣品比較來鑑別抗原。抗原可經分離或純化，或可作為混合物之組份存在。

合適抗原亦包括活癌細胞、殺死癌細胞或減毒癌細胞或癌細胞片段。癌細胞在作為抗原使用之前可照射或處理以使得其不能增殖。細胞在作為抗原使用之前亦可破碎、剪切、超音波處理或溶解。在一較佳實施例中，用作抗原之癌細胞為自根據本文所述之方法投與抗原之個體所獲得之自體細胞。在另一實施例中，用作抗原之癌細胞為同種異體細胞。

適用於預防個體癌症之上述方法的抗原包括已知通常存在於特定類型癌細胞且不存在於非癌性細胞中之任何抗原或已知通常相對於非癌性細胞以較高含量存在於癌細胞中之任何抗原。該等抗原包括(但不限於)黏蛋白-1(MUC-1)、前列腺特異性抗原(PSA)、癌胚抗原(CEA)、前列腺酸性磷酸酶(PAP)及黑色素瘤抗原基因家族(MAGE)之成員。某些病毒感染已知增加個體患癌症之可能性。與該等病毒相關之抗原亦適用於上述預防癌症之方法中。該等抗原可經分離或純化，或可包括活病毒粒子、殺死病毒粒子或減毒病毒粒子之全部或一部分。與增加個體對癌症之易感性

相關之病毒包括(但不限於)人類乳頭瘤病毒(HPV)、B型肝炎、C型肝炎、疱疹病毒、E-B病毒(Epstein-Barr virus)、人類嗜T淋巴細胞病毒及HIV-1。增強個體對上述抗原之免疫反應使得個體能夠抵抗含有該抗原之病毒或癌細胞之隨後激發，且因此防止個體患癌症。

適合於評估免疫反應(包括對癌症之免疫反應)之增強的方法已知於此項技術中。該等方法包括(但不限於)抗體力價、量測細胞激素產生、限制稀釋檢定、ELISA(量測細胞激素產生)、四聚物檢定、使用例如FastImmune™檢定(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)之免疫分型及酶聯免疫吸附斑點(ELISPOT)檢定。適用於量測對癌症治療之反應的臨床終點亦已知於此項技術中且包括(但不限於)腫瘤體積、總生存期、無病生存期及疾病進展時間減少。

由於本發明之IAP抑制劑廣泛增強免疫反應，因此上述方法適用於治療廣譜腫瘤，包括所有實體腫瘤及惡性血液病。該等腫瘤之實例包括(但不限於)白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、癌瘤、轉移性癌、肉瘤、腺瘤、神經系統癌症及泌尿生殖器癌症。在例示性實施例中，上述方法適用於治療成人及兒科急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓白血病、腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤、纖維組織細胞瘤、腦癌、腦幹神經膠質瘤、小腦星形細胞瘤、惡性神經膠質瘤、室管膜瘤、成神經管細胞瘤、小腦幕上原始神經外胚層瘤、下丘腦神經膠質瘤、乳癌、男性

乳癌、支氣管腺瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌、未知來源之癌瘤、中樞神經系統淋巴瘤、小腦星形細胞瘤、惡性神經膠質瘤、子宮頸癌、兒童癌、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性脊髓增生性病變、結腸直腸癌、皮膚T-細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、尤文家族腫瘤(Ewing family tumors)、顱外生殖細胞腫瘤、生殖腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸基質腫瘤、顱外生殖細胞腫瘤、生殖腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠滋養母細胞瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、下丘腦及視覺路徑神經膠質瘤、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、腎細胞癌、喉癌、唇及口腔癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、惡性纖維組織細胞瘤、成神經管細胞瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、頸部鱗狀細胞癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、脊髓增生性病變、慢性脊髓增生性病變、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、成松果體細胞瘤及小腦幕上原始神經外胚層瘤、垂體癌、漿細胞贅瘤、胸膜肺胚

細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、軟組織肉瘤、子宮肉瘤、賽紫利症候群(Sezary syndrome)、非黑色素瘤皮膚癌、小腸癌、鱗狀細胞癌、頸部鱗狀細胞癌、小腦幕上原始神經外胚層瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、移行細胞癌、滋養母細胞瘤、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌及威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)。

亦提供離體治療癌症之方法。根據該等方法，自患有癌症之個體分離免疫細胞群，且將該等免疫細胞用抗原及治療有效量之IAP抑制劑刺激，以使得免疫細胞針對抗原活化。隨後將免疫細胞返回個體。該等免疫細胞隨後增強個體對抗該個體癌症之免疫反應。如上所述適於治療、預防或減少個體癌症症狀之方法的抗原亦適於離體治療癌症之方法。此項技術中已知之多種實驗治療方案包括將抗原特异性T細胞離體活化並擴增及將該等細胞接受性轉移於受者中以便提供對抗受者腫瘤之抗原特异性T細胞(參見例如Greenberg, R.及Riddell, S. (1999) *Science* 285:546-551)。該等方法亦可用於活化T細胞對傳染媒介物之反應，該等傳染媒介物包括如本文所述之增加個體患癌症之可能性之傳染媒介物。在本發明之IAP抑制劑存在下離體活化可增加接受性轉移T細胞的出現率及活性。亦涵蓋在樹突狀細胞疫苗產生期間使用IAP抑制劑促進樹枝狀細胞成熟。

(D) 治療或預防傳染病之方法

藉由IAP抑制劑(例如式I或式II之化合物)所增強之免疫

信號的效能及範疇使得IAP抑制劑(及包含其之佐劑、組合物及疫苗)尤其適用於增強個體對傳染媒介物之免疫反應。可將IAP抑制劑併入疫苗中或與疫苗組合投與，從而改良疫苗抗原之免疫原性。因此含有IAP抑制劑或與IAP抑制劑組合投與之疫苗適用於預防由傳染媒介物所引起之感染，且若在感染發生後投與，則進一步適用於治療該等感染。因此，本發明之特徵為藉由向個體投與治療有效量之IAP抑制劑及抗原來治療由傳染媒介物所引起之感染的方法，其中IAP抑制劑及抗原增強個體對傳染媒介物之免疫反應，以便治療感染。本發明之特徵亦為藉由向個體投與治療有效量之IAP抑制劑及抗原來預防由傳染媒介物所引起之感染的方法，其中IAP抑制劑及抗原增強個體對傳染媒介物之免疫反應，以便預防感染。該免疫反應通常受一或多種免疫細胞類型介導，該等免疫細胞類型包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞、巨噬細胞及漿細胞。抗原及IAP抑制劑可以各別組合物投與或可為單一組合物之組份。在抗原及IAP抑制劑以各別組合物投與的情況下，該等組合物可同時或依次投與。抗原及/或IAP抑制劑可以單次劑量或多次劑量投與。

可使用上述方法治療或預防之傳染病包括(但不限於)由諸如細菌、病毒、原蟲、真菌及寄生蟲之傳染媒介物所引起之傳染病。合適抗原包括與傳染媒介物相關之任何抗原。抗原可經分離或純化，或可作為混合物之組份存在。

合適抗原亦包括完整傳染媒介物粒子、活傳染媒介物粒子、殺死傳染媒介物粒子或減毒傳染媒介物粒子，例如細菌細胞、病毒、原蟲、真菌或寄生蟲或其片段。該等傳染媒介物可在作為抗原使用之前經照射或處理以使得其不能增殖、不能複製或不能產生主動感染。傳染媒介物亦可在作為抗原使用之前破碎、剪切、超音波處理或溶解。

適於評估對抗原之免疫反應增強的方法已知於此項技術中且包括例如抗體力價、限制稀釋檢定、ELISA(量測細胞激素產生)、四聚物檢定、使用例如FastImmune™檢定(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)之免疫分型及酶聯免疫吸附斑點(ELISPOT)檢定。適用於量測對傳染媒介物治療之反應的臨床終點亦已知於此項技術中且包括(但不限於)細菌力價減小、病毒力價減小及與傳染病相關之症狀改善。

(E) 增強免疫細胞增殖及/或細胞激素分泌之方法

免疫活化誘導免疫細胞譜系之增殖及擴增。本發明之IAP抑制劑(例如式I或式II之化合物)藉由增強免疫細胞活化來增強多種免疫細胞之增殖及擴增，該等免疫細胞包括(但不限於)樹突狀細胞、B細胞、T細胞(例如CD4+T細胞、CD8+T細胞及NKT細胞)、NK細胞及巨噬細胞。因此，本發明之特徵為藉由使包括免疫細胞之細胞群與IAP抑制劑接觸來增強免疫細胞增殖之方法。在一較佳實施例中，使細胞與其他免疫活化刺激物及IAP抑制劑接觸以增強免疫細胞增殖。在該實施例中，與在IAP抑制劑不存在下與免疫活化刺激物接觸時之擴增相比，細胞與IAP抑制

劑及其他免疫活化刺激物之接觸展示更強之擴增。引發免疫活化之刺激物已知於此項技術中且包括(但不限於) α -半乳糖基神經醯胺(α -galcer)、抗CD3、抗CD28、抗IgM及抗CD40。其他免疫刺激物描述於(例如)Advanced Methods in Cellular Immunology, **Fernandez-Botran**等人, CRC; Spi版(2000年5月26日)中。

免疫活化亦誘導免疫細胞表現及分泌細胞激素。本發明之IAP抑制劑藉由增強免疫細胞活化來使免疫細胞產生及分泌細胞激素增強。該等細胞激素包括(但不限於)IFN- γ 、IFN- α 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF α 、TNF β 、TGF β 及GM-CSF。因此,本發明之特徵為藉由使包括免疫細胞之細胞群與IAP抑制劑接觸來增強細胞激素產生之方法。在一較佳實施例中,使細胞與其他免疫活化刺激物及IAP抑制劑接觸以增強細胞激素產生。在該實施例中,與在IAP抑制劑不存在下與免疫活化刺激物接觸時之細胞激素產生相比,細胞與IAP抑制劑及其他免疫活化刺激物之接觸展示更強之細胞激素產生。引發免疫活化之刺激物已知於此項技術中且包括(但不限於) α -半乳糖基神經醯胺、抗CD3、抗CD28、抗IgM及抗CD40。其他免疫刺激物描述於(例如)如上所述之Advanced Methods in Cellular Immunology, **Fernandez-Botran**等人, CRC; Spi版(2000年5月26日)中。

(F) 改良抗體產生之方法

許多商業上重要之抗原具有不良免疫原性且通常難以獲

得識別該等抗原之抗體。本發明之IAP抑制劑充當有效免疫佐劑之能力使得該等IAP抑制劑尤其適合於增強多株及/或單株抗體產生之效率。IAP抑制劑尤其適用於產生識別不良免疫原性抗原之抗體。因此，本發明之特徵為藉由抗原及IAP抑制劑使哺乳動物免疫來增強抗體產生之方法。此項技術中已知之適用於繼免疫之後分離單株及/或多株抗體的方法適用於實施本發明。與自僅經抗原免疫之動物分離單株抗體時所產生之識別抗原之融合瘤數目相比，自經抗原及IAP抑制劑免疫之動物分離單株抗體時產生數目更多之識別抗原之融合瘤。同樣，自經抗原及IAP抑制劑免疫之動物之抗血清所分離之多株抗體的反應性大於自僅經抗原免疫之動物之抗血清所分離之多株抗體的反應性。因此，使用IAP抑制劑增強單株及/或多株抗體產生可改良商業部門中抗體產生之效率。分離產生所關注之抗體的融合瘤之後，可藉由使該融合瘤與IAP抑制劑接觸來增強抗體產生。因此，IAP抑制劑適用於增強融合瘤之單株抗體產生。在一特定實施例中，IAP抑制劑為式I或式II之化合物，諸如LBW 242(*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基氨基-丙醯胺)。

(G) 調配物及投與方法

醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物。該等組合物包含治療(或預防)有效量之IAP抑制劑，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。醫藥學上可接受之合適載劑包括(但不限於)生理鹽

水、緩衝生理鹽水、右旋糖、水、甘油、乙醇及其組合。載劑及組合物可為無菌的。調配物應適合投藥模式。

短語「醫藥學上可接受之載劑」已知於此項技術中且包括適於將本發明之化合物投與哺乳動物的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑。該等載劑包括涉及將標的藥劑自身體之一器官或一部分載運或轉運至身體之另一器官或另一部分的液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。就與調配物之其他成份相容且對個體無害之意義而言，各種載劑必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受載劑之物質之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖、右旋糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素、甲基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油、蓖麻油、四甘醇及大豆油)；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯、聚乙二醇酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鹽、三乙醇胺、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鉀及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥調配物中所用之其他無毒相容物質。

濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸

鎂)以及著色劑、脫模劑、塗布劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲氧苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及衍生物(諸如維生E生育酚)及其類似物；及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸、檸檬酸鈉及其類似物。

醫藥學上可接受之合適載劑包括(但不限於)水、鹽溶液(例如NaCl)、醇類、阿拉伯膠(gum arabic)、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明膠、碳水化合物(諸如乳糖、葡聚糖或澱粉)、環糊精、硬脂酸鎂、滑石粉、矽酸、黏性石蠟、香料油、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等。醫藥製劑可經滅菌且需要時與助劑(例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色物、調味物及/或芳香物及其類似物)混合，該等助劑不與活性化合物發生有害反應。醫藥學上可接受之載劑亦可包括張力調節劑，諸如右旋糖、甘油、甘露醇及氯化鈉。

需要時，組合物亦可含有少量濕潤劑或乳化劑或pH緩衝劑。組合物可為液體溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、持續釋放型調配物或散劑。組合物可用傳統黏合劑

及載劑(諸如甘油三酯)調配成栓劑。口服調配物可包括標準載劑，諸如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。

組合物可根據常規程序調配成適於經口、皮下或靜脈內投與人類之醫藥組合物。通常，用於皮下或靜脈內投與之組合物為無菌等張性水性緩衝液中之溶液。需要時，組合物亦可包括增溶劑及局部麻醉劑以舒緩注射部位處之疼痛。一般而言，成份係單獨提供或一起混合成單位劑型，例如存於指定活性劑之量之密封容器(諸如安瓿或藥囊)中之乾燥凍乾粉末或無水濃縮物。當組合物藉由輸注投與時，其可以含有無菌醫藥級水、生理鹽水或右旋糖/水之輸注瓶分配。當組合物藉由注射投與時，可提供具有無菌注射用水或生理鹽水之安瓶，以便可將該等成份在投與前混合。

本發明之調配物包括適於皮下、靜脈內、經口、經鼻、局部、經黏膜、經皮、頰內、舌下、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之彼等調配物。調配物可方便地以單位劑型提供且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質組合以製備單一劑型之活性成份之量通常為產生治療效果之化合物的量。一般而言，以百分之一百計，此量之範圍為約1%至約99%、較佳約5%至約70%、最佳約10%至約30%之活性成份。

製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明之化合物與載劑及(視情況)一或多種配合劑結合之步驟。一般而

言，調配物係藉由使本發明之化合物與液體載劑或經精細分開之固體載劑或兩者均一旦密切結合且需要時隨後使產物成形來製備。

適合於經口投與之本發明之調配物可呈以下形式：膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含劑(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)、散劑、顆粒劑，或水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或水包油或油包水型液體乳液形式，或酏劑或糖漿，或片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)及/或漱口劑及其類似形式，該等形式各自含有預定量之本發明之化合物作為活性成份。本發明之化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。

在本發明之經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑及其類似物)中，活性成份係與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣)及/或以下任何物混合：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；緩溶劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如第四銨化合物；濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及

著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑的情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組合物亦可作為填充劑用於使用諸如乳糖及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中。

錠劑可視情況與一或多種配合劑一起藉由壓縮或成型製成。壓製錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備。成型錠劑可藉由在合適機器中使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物成型而製成。

本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑)可視情況經刻痕或製備有包衣及外殼，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中所熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素(以提供所需釋放曲線)、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體調配以便提供其中活性成份之緩釋或控釋。其可如下滅菌：例如經由滯留細菌之過濾器過濾，或將殺菌劑以可在使用之前立即溶解於無菌水中或某些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可具有僅釋放活性成份或視情況以延遲方式優先釋放於胃腸道之特定部分中之組成。可使用之包埋式組合物之實例包括聚合物及蠟。活性成份亦可呈微囊封形式(適當時使用一或多種上述賦形劑)。

用於經口投與之本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上

可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。除活性成份外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

除活性化合物外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠及其混合物。

用於經直腸或陰道投與之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式提供，其可藉由將一或多種本發明之化合物與包含(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之一或多種適當無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，而在體溫下為液體且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

適於經陰道投與之本發明之調配物亦包括此項技術中已知為適當之含有該等載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物。

用於局部或經皮投與之本發明之化合物之劑型包括散

劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及所需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除本發明之活性化合物外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

除本發明之化合物外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有常用推進劑，諸如氯氟烴及未經取代之揮發性烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有向身體提供本發明之化合物之控制傳遞的額外優勢。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中製得。吸收增強劑亦可用於增加化合物穿越皮膚之流動。此流動速率可藉由提供速率控制膜或將活性化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。

適於非經腸投與之本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張性水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在臨使用前復水成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，該等組合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、導致調配物使預定受體之血液具有等張性的溶質，或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明之醫藥組合物中之適當水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適當混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。適當流動性可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之塗布材料,藉由在分散情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

該等組合物亦可含有佐劑,諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保預防微生物之作用。組合物中亦可需要包括等張劑,諸如糖、氯化鈉及其類似物。此外,可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下,為延長藥物之作用,需要減緩吸收皮下或肌肉內注射之藥物。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液達成。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定,而溶解速率又視晶體尺寸及結晶形式而定。或者,非經腸投與之藥物形式之延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成。

可注射儲槽形式藉由以諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物形成本發明化合物之微囊封基質而製成。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定,可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦藉由將藥物

截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

套組

有利地，本發明亦提供供消費者用於治療或預防疾病之套組。套組包含：a)包含IAP抑制劑(例如式I或式II之化合物，例如LBW 242)及醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑之醫藥組合物；及視情況b)描述使用醫藥組合物治療或預防特定疾病之方法之說明書。在例示性實施例中，說明書描述使用醫藥組合物增強免疫反應之方法。在另一例示性實施例中，說明書描述使用醫藥組合物治療或預防癌症之方法。在另一例示性實施例中，說明書描述增強免疫細胞之免疫活性的方法。本發明之套組可進一步含有待與醫藥組合物一起投與或使用之抗原。

如本申請案所用之「套組」包括含有各別單位劑型之容器(諸如分隔式瓶或分隔式箔包)。如此項技術中所知，容器可呈任何習知形狀或形式，其由醫藥學上可接受之材料製成，例如紙或紙板盒、玻璃或塑膠瓶或罐、可再密封袋(例如，容納「再填充」之錠劑以置於不同容器中)，或具有個別劑量之發泡包裝以便根據治療時程自包裝中壓出。所用容器可視所涉及之確切劑型而定，例如習知紙板盒通常不會用於容納液體懸浮液。可將一個以上之容器一起用於單一包裝中以銷售單一劑型。舉例而言，錠劑可裝於瓶中，瓶又裝於盒內。

該套組之實例為所謂之發泡包裝。發泡包裝已熟知於包裝工業中且正廣泛用於醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類

似劑型)之封裝。發泡包裝通常由經較佳透明塑膠材料箔覆蓋之相對較硬之材料薄片組成。在包裝過程期間，在塑膠箔中形成凹槽。該等凹槽具有待包裝之個別錠劑或膠囊之尺寸及形狀或可具有容納多個待包裝之錠劑及/或膠囊之尺寸及形狀。接著，將錠劑或膠囊相應地置於該等凹槽中，且將相對較硬之材料薄片在與凹槽形成方向相反的箔面抵靠塑膠箔密封。因此，需要時，將錠劑或膠囊個別或共同地密封於塑膠箔與薄片之間的凹槽中。較佳地，薄片之強度應使得可藉由人工施壓於凹槽、藉此在薄片中之凹槽位置處形成開口而將錠劑或膠囊自發泡包裝中移除。隨後可經由該開口將錠劑或膠囊移除。

可能需要提供書面記憶輔助物，其中書面記憶輔助物為含有供醫師、藥劑師或個體用之資訊及/或說明書之書面記憶輔助物類型，例如緊鄰於錠劑或膠囊之數字形式(其中該等數字對應於給藥方案中應攝取如此所指定之錠劑或膠囊之日數)或含有同類型資訊之卡片形式。該記憶輔助物之另一實例為印於卡片上之日曆，例如如下「第一週：星期一、星期二」等；「第二週：星期一、星期二」等。記憶輔助物之其他變化形式顯而易見。「日劑量」可為欲於指定日服用之單個錠劑或膠囊或多個錠劑或膠囊。

套組之另一特定實施例為設計成一次分配一劑日劑量之分配器。該分配器較佳裝配有記憶輔助物，以便進一步有助於順應給藥方案。該記憶輔助物之一實例為指示已分配之日劑量數之機械計數器。該記憶輔助物之另一實例為與

液晶讀出器耦聯之電池供電式微晶片記憶體，或可聞提醒信號，例如讀出已服用之最近日劑量之日期且/或提醒服用下一劑量之日期之信號。

本發明藉由以下實例進一步說明，該等實例不應視為限制本發明。

實例

實例 1：藉由 IAP 抑制劑處理阻斷胚胎胸腺器官培養物 (FTOC) 中之 NKT 細胞發展

為研究 IAP 家族成員在 NKT 細胞發展中之作用，獲得內源性 IAP 抑制劑細胞凋亡之第二個線粒體活化劑 (SMAC) 之藥理學模擬劑。大多數實驗使用三種化學性質不同之抑制劑。其中一種抑制劑 LBW-242 為 IAP 家族成員之強力抑制劑，其與 XIAP BIR 域以低於微莫耳濃度結合 ($IC_{50}=280$ nM)。大多數重複實驗使用 LBW-242。

使用胎胸腺器官培養物 (FTOC) 研究 NKT 細胞發展。在三種不同 IAP 抑制劑、對照化合物或媒劑 (PBS) 存在下培養 C57BL/6 小鼠之胎齡 16.5 日胚胎。14 日之後，收穫培養物且藉由流式細胞計量儀分析。如圖 1 所示，以 IAP 抑制劑處理，阻斷胎胸腺器官培養物 (FTOC) 中之 NKT 細胞發展。圖 1A 描繪經 IAP 抑制劑 (SMAC 模擬劑) 處理 14 日之 FTOC 中之胸腺細胞群數量。如圖 1A 所示，用 IAP 抑制劑處理 FTOC 引起 CD4⁺T 細胞之中度減少，而對培養物大小或對 CD8⁺ 及雙陽性 T 細胞無一致作用。如圖 1B-D 所示，在多個實驗中，在 FTOC 培養期間對 IAP 家族成員之抑制作用係隨劑量

變化方式完全阻止NKT細胞發展。圖1B描繪第14日之單一陽性胸腺細胞發展與LBW-242濃度之間的函數關係。圖1C呈現對使用負載 α -半乳糖基神經醯胺之CD1d四聚物及抗CD3之第14日FTOC之流式細胞計量儀分析。用於各培養物之處理記錄於相應曲線上方。數據代表四次獨立實驗。圖1D呈現使用IAP抑制劑之多次獨立實驗之NKT細胞發展數量。圖1E描繪自第14日FTOC中所回收之NKT細胞之百分比與LBW-242劑量之間的函數關係。IAP家族成員對CD1d表現或對FOXP3陽性T細胞或 $\gamma\delta$ T細胞發展之抑制未產生一致作用。如圖1中所用，SMAC模擬劑3為LBW-242；SMAC模擬劑1及2為效能高於LBW-242的其他IAP抑制劑化合物。LBW-242及對照化合物以500 nM使用。SMAC模擬劑1及2以100 nM使用。所有培養物均使用胚齡16.5日之C57BL/6胚胎。

實例2：抑制IAP家族成員未使成熟CD4+T細胞對細胞凋亡敏感

評估IAP家族成員在成熟NKT細胞存活中之作用。將BALB/c小鼠之脾衍生CD4+T細胞用抗CD3及抗CD28活化24小時且隨後藉由流式細胞計量術分析。如圖2所示，抑制IAP家族成員未使成熟CD4+T細胞對細胞凋亡敏感。將 2×10^6 個BALB/c脾CD4+T細胞在RPMI中用抗CD3及抗CD28刺激。24小時之後，藉由錐蟲藍排除法(trypan blue exclusion)量化活細胞，且圖2A中描述所得細胞計數。使用流式細胞計量術、經由磷脂結合蛋白(Annexin)V及7-

AAD定量將圖2A之培養物中的凋亡細胞(結果描述於圖2B中)。LBW-242與對照化合物均以500 nM使用。如圖2A-B所示，用IAP抑制劑處理CD4+T細胞既不改變T細胞之總數，亦不促成細胞凋亡。使用抗CD3及負載 α -半乳糖基神經醯胺之CD1d四聚物鑑別圖2A之培養物中之NKT細胞。如圖2C所示，在培養物中仍可偵測到正常出現率下之NKT細胞。在無刺激的情況下，抑制IAP家族成員對細胞凋亡亦無可辨別之作用。

實例3：抑制IAP家族成員增強活化T細胞之細胞激素分泌

為測定IAP抑制在NKT細胞中之功能性結果，將來自BALB/c小鼠之脾細胞用NKT細胞特異性激動劑 α -半乳糖基神經醯胺刺激。意外地是，如圖3A-B所示，經IAP抑制劑處理之 α -半乳糖基神經醯胺刺激脾細胞展示IFN- γ (干擾素 γ)與IL-2(介白素-2)分泌增加。將來自三個各別小鼠之 5×10^5 個BALB/c脾細胞在RPMI中、在LBW-242或對照化合物存在下用 α -半乳糖基神經醯胺培養。48小時之後，藉由ELISA量測培養液上清液中之細胞激素含量，且結果描繪於圖3A(IFN γ)及圖3B(IL-2)中。如圖3C-D所示，在經抗CD3及抗CD28刺激之未分級分離BALB/c或C57BL/6 CD4+T細胞中觀測到對IL-2產生之類似劑量依賴性作用。將來自BALB/c小鼠之 10^5 個脾CD4+T細胞在RPMI中、在LBW-242或對照化合物存在下用抗CD3及抗CD28或同型對照物培養48小時。如圖3C所示，藉由ELISA量測培養液上清液中之IL-2含量。使用圖3C中所述條件之LBW-242之劑量反應曲

線描繪於圖3D中。LBW-242及對照化合物以500 nM使用。在無刺激的情況下未觀測到IAP抑制所產生之作用。重要的是，甚至在泛卡斯蛋白酶(pan-caspase)抑制劑ZVAD-FMK存在下，SMAC模擬劑處理CD4+T細胞引起細胞激素產生增強，表明所觀測之作用並非卡斯蛋白酶抑制解除之結果。

由於IAP抑制在T細胞中之所觀測作用仍可視NKT細胞功能之變化而定，因此評估IAP抑制在NKT細胞缺乏CD1d基因剔除C57BL/6小鼠中之結果。在IAP抑制劑存在下用抗CD3及抗CD28刺激CD1d基因剔除CD4+T細胞引起與WT動物之IL-2產生無差別之IL-2產生，表明藉由抑制IAP家族成員所引起之活化T細胞之細胞激素分泌增強與NKT細胞無關(圖4)。將野生型(WT)及CD1d基因剔除(KO)C57BL/6小鼠脾臟之CD4+T細胞在RPMI中、在LBW-242、M2或對照化合物存在下用抗CD3及抗CD28或同型對照物培養48小時。如圖4所示，藉由ELISA量測培養液上清液中之IL-2含量。IAP抑制之作用不限於CD4+T細胞，因為CD8+T細胞在IAP抑制劑存在下刺激之後類似地產生過量IFN- γ 及IL-2(圖5)。將來自C57BL/6小鼠之CD8+T細胞在RPMI中、在LBW-242或對照化合物存在下用抗CD3及抗CD28或同型對照物培養48小時。藉由ELISA量測培養液上清液中之細胞激素含量。如圖5所示，活化CD8+T細胞之細胞激素產生藉由IAP抑制增強。

實例4：人類CD4+T細胞對IAP抑制劑有反應

在小鼠與人類之間，IAP家族之大多數成員高度保守，表明在小鼠中之上述觀測結果亦可應用於活化人類細胞。為闡明此可能性，自多個健康自願者之外周血液純化CD4+T細胞，且在IAP抑制劑存在下用抗CD3及抗CD28刺激。如在小鼠中所觀測，抑制IAP家族成員引起活化CD4+T細胞之IL-2分泌之劑量依賴性增加；亦如在小鼠中所觀測，IAP抑制對休眠細胞無明顯作用(圖6A-B)。自健康供體之外周血液純化 10^5 個CD4+T細胞，且在IAP抑制劑(M2、M3及M4)或對照化合物(M1)存在下用抗CD3及抗CD28或同型對照物刺激48小時。如圖6A所示，藉由ELISA量測IL-2。M1及M4(LBW-242)以500 nM使用。M2及M3以100 nM使用。圖6B呈現使用不同供體之CD4+T細胞及圖6A所述之配置所得之LBW-242的劑量-反應曲線。

用環孢素(cyclosporine)藥理學阻斷鈣調神經磷酸酶(calcineurin)能夠阻斷與IAP抑制相關之IL-2產生增強。相比之下，用雷帕黴素(rapamycin)抑制Akt路徑能夠降低總IL-2產生，但在IAP抑制期間不阻止IL-2產生增強(圖6C)。將人類CD4+T細胞在IAP抑制劑或對照化合物存在下用西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素)或環孢素刺激，且所得IL-2含量展示於圖6C中。

實例5：在T細胞活化期間抑制IAP家族成員引起經由JNK及NF- κ B路徑之信號轉導增強。

為研究IAP抑制與活化依賴性細胞激素產生增強關聯之機制，藉由西方墨點法評估IAP抑制對經刺激CD4+T細胞

中之JNK磷酸化及I κ B降解之作用。如圖7所示，在IAP抑制T細胞中JNK與NF- κ B路徑均更迅速活化。將具有 2×10^6 個CD4+T細胞之重複培養物在500 nM LBW-242或對照化合物(LCV-843)存在下用抗CD3及抗CD28刺激指定時期。將重複培養物組合且藉由西方墨點法分析細胞溶解物之指定蛋白質。使用PDI作為負載對照物。儘管cIAP2已報導為bcl-10之泛素連接酶，但IAP抑制不引起活化T細胞中之bcl-10含量之可偵測變化。在無刺激情況下經IAP抑制劑處理之T細胞中未觀測到JNK磷酸化及I κ B降解之變化。

實例6：IAP抑制劑廣泛增強免疫細胞活化

由於JNK及NF- κ B路徑在多種免疫受體之下游信號轉導中發揮重要作用，因此對IAP抑制劑在多種其他免疫群體中之作用加以分析。如圖8A所示，經抗IgM及抗CD40刺激之IAP抑制B細胞與對照細胞相比產生更多IL-6。將 2×10^6 個B細胞在LBW-242或對照化合物存在下用抗IgM及抗CD40培養96小時。藉由ELISA量測培養液上清液中之IL-6。此外，部分活化(亦即藉由叢集破裂術)之骨髓源樹突狀細胞(DC)在IAP抑制之後產生更多IL-12 p40；此作用在經LPS或CpG刺激之IAP抑制DC中亦觀測到(圖8B)。將 4×10^4 個部分活化之骨髓源樹突狀細胞在LBW-242或對照化合物存在下用圖8B中所示之刺激物培養24小時。藉由ELISA量測培養液上清液中之p40。對於圖8中所述之兩個實驗，LBW-242與對照化合物均以500 nM使用。亦發現用LPS處理之腹膜巨噬細胞在用IAP抑制劑共處理時分泌更多IL-6。

實例7：抑制IAP家族成員增強同種異體反應性

鑒於IAP抑制能夠廣泛增強免疫細胞活化，因此檢查IAP抑制劑對同種異型反應之作用。將來自BALB/c小鼠之 4×10^5 個脾細胞與 8×10^5 個經照射C57BL/6脾細胞一起在LBW-242或對照化合物(LCV-843)存在下培養。六日之後，收穫培養物且分析細胞激素產生及脾細胞增殖。如圖9A所說明，用LBW-242處理之培養物呈現顯著增強之IFN- γ 分泌；然而，IL-2含量顯著減少。藉由ELISA量測細胞上清液中之細胞激素。LBW-242與對照化合物均以500 nM使用。在圖9A中所述之培養結束時，藉由錐蟲藍排除法對總活細胞計數且藉由流式細胞計量術、使用圖9B中所示之標記物鑑別免疫細胞亞群。鑒於圖9A中所述之培養物亦呈現顯著CD4 T細胞增殖(圖9B)，因此IL-2減少可歸因於細胞激素之消耗。大量B細胞增殖發生於IAP抑制之培養物中(圖9B)。

IAP抑制之增強活化作用易於逆轉；在同種異體反應性T細胞中，不論上述培養條件，在抑制劑不存在下抗CD3之第二次刺激引起等效反應(圖10)。回收在六日混合淋巴細胞反應中所刺激之細胞且將其用抗CD3再刺激48小時。藉由ELISA量測培養液上清液中之細胞激素。圖10中所示之樣品標記係指在初次刺激期間所用之處理。

實例8：刺激之後、CD4+T細胞過度表現SMAC結合蛋白MLIAP引起IL-2之產生減少

亦檢查ML-IAP(一種內源性SMAC結合蛋白)之過度表現

是否可改變T細胞對活化刺激物之反應。如圖11所示，ML-IAP轉殖基因BALB/c T細胞回應抗CD3及抗CD28刺激而分泌含量減少之IL-2，且此作用可經由IAP抑制調節。將來自BALB/c WT或MLIAP轉殖基因(IAP)小鼠之 10^5 個CD4+T細胞在RPMI中、在LBW-242或對照化合物存在下用抗CD3及抗CD28培養48小時。藉由ELISA量測培養液上清液中之IL-2含量。

實例9：XIAP基因剔除(KO)T細胞對SMAC模擬劑處理具有抗性

為確立IAP依賴型作用對T細胞活化之特異性，將XIAP缺乏型小鼠之T細胞在LBW-242或對照化合物LCV-843存在下活化。在基線時，XIAP缺乏型T細胞分泌的IL-2及含量與WT動物相當；然而XIAP缺乏型細胞對SMAC模擬劑處理具有抗性，在用LBW-242處理之後僅呈現細胞激素分泌之少量增加(圖12)。如圖12A所示，將來自C57BL/6 WT或XIAP KO小鼠之 10^5 個CD4+T細胞在RPMI中、在LBW-242或對照化合物LCV-843存在下用抗CD3及抗CD28培養48小時。藉由ELISA量測培養液上清液中之IL-2含量。圖12B描繪所刺激之CD4+T細胞在LBW-242存在下所產生之IL-2與在LCV-843存在下所產生之IL-2相比之比率。該等結果表明XIAP在使T細胞對SMAC模擬劑處理敏感中發揮重要作用。

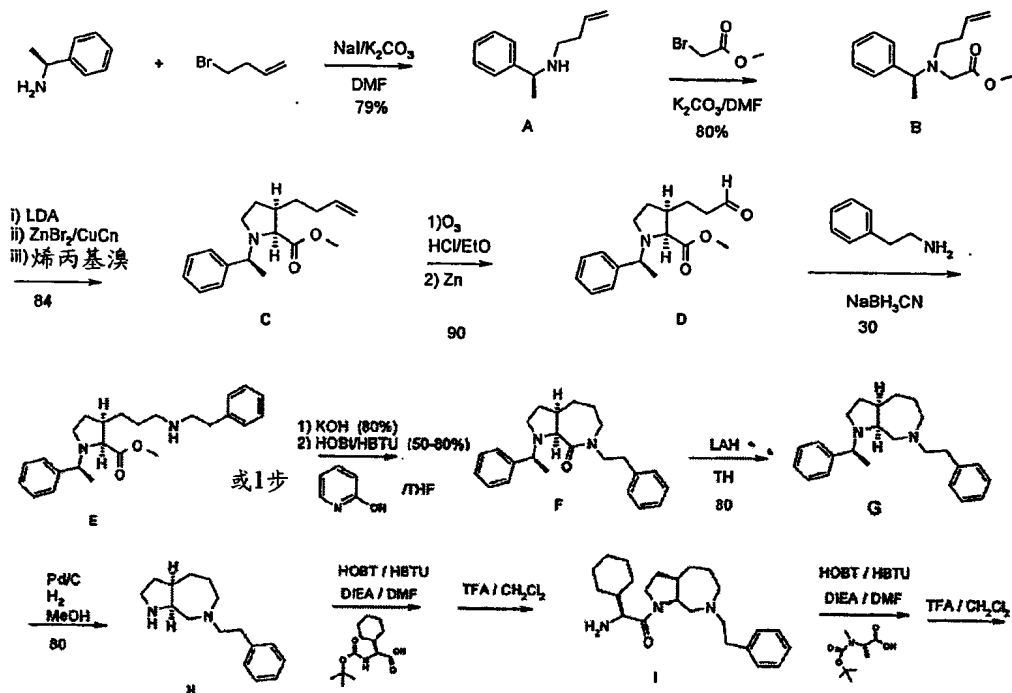
實例10：在活體內疫苗接種之後，IAP抑制劑增強免疫活化且改善保護性免疫

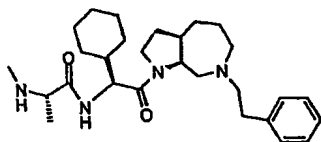
為檢查 IAP 抑制劑對活體內免疫活化之作用，將 LBW-242 與疫苗組合投與小鼠，隨後激發。在第 14 日及第 7 日，將經照射之 B16 小鼠黑色素瘤細胞(疫苗)與或不與單次口服劑量之 LBW-242(150 mg/kg) 一起投與小鼠。在第 0 日將活 B16 腫瘤細胞植入小鼠中(激發)。在活細胞植入之後第 7、10、13 及 16 日測量腫瘤體積。如圖 13 所示，與接受單獨 LBW-242 或 B16 疫苗之小鼠相比，接受 IAP 抑制劑 LBW-242 與 B16 疫苗組合之小鼠在用活 B16 細胞激發之後具有減少之腫瘤負荷。該等數據表明將 IAP 抑制劑與抗原組合投與可改良免疫活化，增強保護性免疫。

實例 11：本發明之 IAP 抑制劑之合成

以下描述 LBW 242(*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基氨基-丙醯胺)之合成程序。

類似合成程序可用於製備本發明之其他 IAP 抑制劑。





丁-3-烯基-((S)-1-苯基-乙基)-胺(A)：在0°C下將K₂CO₃ (53.9 g, 390 mmol)以數小份添加至S-(-)-1-苯基乙基胺 (15.75 g, 130 mmol)於150 mL DMF中之溶液中。在0°C下攪拌10 min之後，逐滴添加4-溴丁烯(13.5 g, 100 mmol)且隨後以數小份添加NaI(58.5 g, 390 mmol)。將反應混合物(白色懸浮液)加熱至95°C且攪拌隔夜/16小時。將溶液冷卻至室溫且用200 mL乙醚稀釋，且用3×100 ml水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將粗產物藉由蒸餾(在高真空下，65~70°C)純化以產生無色液體(13.5 g, 76.7%)。

[丁-3-烯基-((S)-1-苯基-乙基)-胺基]-乙酸乙酯(B)：在0°C下將K₂CO₃(10.0 g, 72.8 mmol)以數小份添加至丁-3-烯基-((S)-1-苯基-乙基)-胺(6.37 g, 36.4 mmol)於150 mL DMF中之溶液中。在0°C下攪拌10 min之後，緩慢添加溴乙酸乙酯(8.35 g, 54.6 mmol)。將反應混合物(白色懸浮液)在室溫下攪拌隔夜/16小時。將溶液用200 mL乙醚稀釋且用3×100 ml水洗滌。將粗產物藉由層析(己烷/CH₂Cl₂：50/50)純化以產生淺色液體(8.5 g, 94.5%)。

(2S,3R)-3-丁-3-烯基-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-甲酸乙酯(C)：在-40°C下向二異丙基胺(3.6 g, 35.7 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中緩慢添加BuLi(14.28 mL, 35.7 mmol, 2.5 M, 於己烷中)。將該溶液溫至0°C且攪拌30 min以形成LDA溶液。將LDA溶液冷卻至-70°C且在-70°C下

緩慢添加至[丁-3-烯基-((S)-1-苯基-乙基)-胺基]-乙酸乙酯(7.8 g, 29.8 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中。將淡黃色反應溶液在 -20°C 下攪拌30 min以成為深黃色溶液，且隨後冷卻至 -70°C 。在 -70°C 下向溶液中逐滴添加乙醚(50 mL)中之 ZnBr_2 (16.76 g, 74.5 mmol)。在室溫下攪拌1.5小時之後，將反應溶液冷卻至 0°C 且緩慢添加 CuCN (3.47 g, 38.74 mmol)及 LiCl (3.29 g, 77.48 mmol)於THF(80 mL)中之溶液。在 0°C 下攪拌10 min之後，將烯丙基溴(7.26 g, 60 mmol)逐滴添加至反應溶液中，且極其緩慢地溫熱至室溫。在室溫下攪拌隔夜之後，藉由添加60 mL飽和 NH_4Cl 來中止反應且用 3×150 mL乙醚萃取。將經組合之有機層濃縮。將粗產物藉由層析(己烷/ EtOAc : 85/15)純化以產生無色液體(7.4 g, 82.6%)。(將 ZnBr_2 在使用前在 150°C 下在高真空下乾燥1小時)。

(2S,3R)-1-((2E,4Z)-(S)-1)2-二甲基-己-2,4-二烯基)-3-(3-側氧基-丙基)吡咯啉-2-甲酸乙酯(D)：將(2S,3R)-3-丁-3-烯基-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-甲酸乙酯(1.0 g, 3.32 mmol)溶解於具有 HCl (0.5 mL, 37%)之 EtOH (10 mL)中，且冷卻至 -70°C 。使臭氧氣體鼓泡通過溶液約10 min或直至溶液變成極淡之藍色。使氮氣鼓泡通過溶液15 min以移除溶液中之過量臭氧。向冷卻溶液中添加 Zn 粉(0.43 g, 6.6 mmol)及 HCl (0.5 mL, 37%)，且在室溫下攪拌20 min。過濾之後將溶液用50 mL CH_2Cl_2 稀釋且用飽和 NaHCO_3 (10 mL)及 2×20 mL水洗滌。乾燥且濃縮之後，獲得無色液體

(1.0 g)，其不經進一步純化而用於下一步驟反應。

(2S,3R)-3-(3-苯乙基胺基-丙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-甲酸乙酯(E)：在室溫下向(2S,3R)-1-((2E,4Z)-(S)-1,2-二甲基-己-2,4-二烯基)-3-(3-側氧基-丙基)吡咯啉-2-甲酸乙酯(1 g，粗物質)於EtOH(10 mL)中之溶液中添加苯乙胺(0.44 g，3.65 mmol)。在室溫下攪拌30 min之後，整份添加NaBH₃CN(0.3 g，4.87 mmol)。在室溫下攪拌1.5小時之後，將反應溶液用50 mL乙醚稀釋且用20 mL鹽水洗滌。將乙醚層濃縮且將粗產物藉由層析(CH₂Cl₂/MeOH：97/3)純化以產生淺色液體(405 mg，30.0%)。

(3aS57aS)-6-苯乙基-1-((S)-1-苯基-乙基)-八氫-吡咯并[2,3-c]吡啉-7-酮(F)：將(2S,3R)-3-(3-苯乙基胺基-丙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2-甲酸乙酯(340 mg，0.83 mmol)溶解於20 mL MeOH/KOH/H₂O(10 mL/5 g/5 mL)中。在80°C下攪拌2小時之後，將溶液冷卻至0°C且藉由添加HCl(37%)中和至pH值=5。濃縮之後，將粗產物溶解於1 mL CH₂Cl₂中，且經由短砂膠塞過濾且用CH₂Cl₂/MeOH(93/7)溶離以產生作為酸之淺色玻璃狀固體(250 mg，78.9%)。

在室溫下向酸(1當量)於DMF中之溶液(0.05-0.1 M)中添加二異丙基乙基胺(5當量)。在室溫下攪拌20 min之後，將HOBT(1.2當量)及HBTU(1.2當量)於DMF中之溶液(0.05~0.1 M)添加至反應混合物中，且持續攪拌1.5 h(或藉由TLC監視)。將反應溶液用乙醚(1次，每次為溶液體積的5~10

倍)稀釋且用水(兩次,每次為溶液體積的3倍)洗滌。將經組合之有機溶液濃縮。將粗產物用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥且藉由層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/3)純化以產生純產物(70-95%產率)。

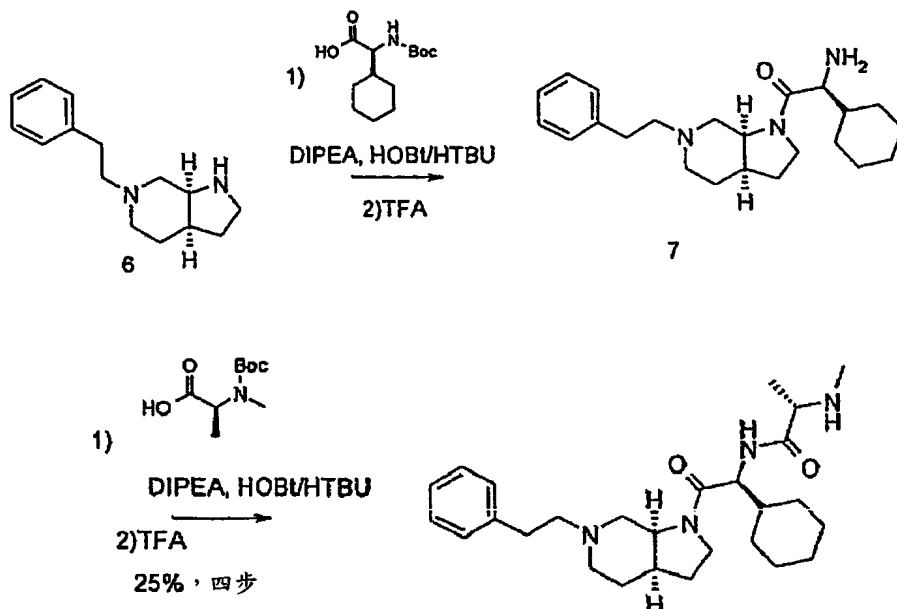
使用2-羥基吡啶製備化合物F之程序:將(2S,3R)-3-(2-苯乙基氨基-乙基)-1-((S)-1-苯基-乙基)-吡咯啉-2甲酸甲酯(400 mg, 1.05 mmol)及2-羥基吡啶(100 mg, 1.05 mmol)於THF(10 mL)中之溶液在 40°C 下攪拌24小時。將反應物用50 mL乙醚稀釋且用 2×120 mL水洗滌。乾燥且濃縮之後產生淺色液體(350 mg),其不經進一步純化而用於下一步驟反應。

(3aR,8aS)-7-苯乙基-1-((S)-1-苯基-乙基)-十氫-吡咯并[2,3-c]氮吡(G):在 -20°C 下向內醯胺(1當量)於THF中之溶液(0.02 M)中緩慢添加 LiAlH_4 (2當量)於THF中之溶液(0.02 M)。在室溫下攪拌1.5小時之後,將溶液用乙醚(1次,每次為溶液體積之5倍)稀釋且用水(2次,每次為溶液體積之2倍)洗滌,乾燥且濃縮。將粗產物藉由層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/3)純化以產生產物(產率70-90%)。

(3aR,8aS)-7-苯乙基-十氫-吡咯并[2,3-c]氮吡(H):在室溫下、在氣球之氫氣(在大氣壓力下)下將反應物(<1 g)及Pd 10%/碳(20重量%)於MeOH(10 mL,具有2滴乙酸)中之溶液/懸浮液在1000 mL圓底燒瓶中劇烈攪拌4-8小時。藉由室內真空脫氣10 min之後,將反應混合物過濾以移除催化劑且濃縮。將粗產物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (8/2,合理量)稀釋且用

10% NH_4OH 中和至 pH 值 = 7-8。乾燥且濃縮之後產生產物 (80% 定量產率)，其不經純化而用於下一步驟反應。

LBW 242：使用下述流程、由化合物 H 製備：



化合物 (7)：向 6 於二氯甲烷 (25 mL) 中之溶液中依次添加二異丙基乙基胺 (4.17 mL, 24 mmol)、t-Boc-L-環己基甘氨酸 (1.54 g, 6 mmol) 及 0.45 M HOBt/HBTU 於 DMF (16 mL, 7.19 mmol) 中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用 EtOAc (200 mL) 稀釋且依次用 1 M 檸檬酸水溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 及鹽水 (2×50 mL) 洗滌。將有機層乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析 (矽膠；己烷/EtOAc 1:9) 純化以得到黃色油狀物。將黃色油狀物溶解於二氯甲烷 (20 mL) 中，添加 TFA (10 mL) 且將混合物在室溫下攪拌 3 h。將混合物濃縮且將殘餘物溶解於二氯甲烷 (100 mL) 中且用飽和碳酸氫鈉中和。將溶液用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。將有機萃取物組合，乾燥且在真空下濃縮以得到 1.75 g (79%，兩步) 標題

化合物，其不經進一步純化或表徵而用於下一步驟中。

LBW 242：向7(1.75 g, 4.74 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中依次添加二異丙基乙基胺(3.30 mL, 19 mmol)、t-Boc-N-甲基-L-丙胺酸(0.97 g, 4.74 mmol)及0.45 M HOBt/HBTU於DMF(13 mL, 5.691 mmol)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用EtOAc(200 mL)稀釋且依次用1 M檸檬酸(50 mL)、水(50 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌。將有機層乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)中，添加TFA(10 mL)且將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物濃縮且將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中且用飽和碳酸氫鈉中和。將溶液用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。將有機萃取物組合，乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物藉由HPLC(C-18矽膠，20% CH₃CN/0.5% TFA中之H₂O)純化以得到g(36% 兩步)作為TFA鹽之標題化合物。

均等案

本文中僅參考某些實例及實施例描述本發明。未竭力去詳盡描述本發明之所有可能實例及實施例。實際上，熟習此項技術者應理解在不背離如以下申請專利範圍中所述之本發明原旨精神及範疇的情況下，可對上述實例及實施例進行各種添加、刪除、修改及其他改變。希望所有該等添加、刪除、修改及其他改變包括在以下申請專利範圍之範疇內。

以引用的方式併入

本文所引用之所有專利、公開之專利申請案、網站及其他參考文獻之全部內容均明確地以引用的方式全部併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖1A至1E描述表明藉由IAP抑制劑處理可阻斷胎胸腺器官培養物(FTOC)中之NKT細胞產生的數據；

圖2A至2C描述表明抑制IAP家族成員未使成熟CD4+T細胞對細胞凋亡敏感的數據；

圖3A至3D描述表明抑制IAP家族成員增強活化T細胞之細胞激素分泌的數據；

圖4描述表明藉由抑制IAP家族成員所引起之活化T細胞之細胞激素分泌增強與NKT細胞無關的數據；

圖5描述表明活化CD8+T細胞之細胞激素產生藉由IAP抑制加強的數據；

圖6A至6C描述表明人類CD4+T細胞對IAP抑制劑有反應的數據；

圖7描述表明在T細胞活化期間抑制IAP家族成員使得經由JNK及NF- κ B路徑之信號轉導增強的數據；

圖8A及8B描述表明IAP抑制劑廣泛增強免疫細胞活化的數據；

圖9A及9B描述表明抑制IAP家族成員增強同種異體反應性的數據；

圖10描述表明在經再刺激之同種異體反應性T細胞中IAP抑制被迅速逆轉的數據；

圖 11 描述表明刺激之後、SMAC 結合蛋白 MLIAP 在 CD4+T 細胞中之過度表現引起 IL-2 之產生減少的數據；

圖 12 描述表明 XIAP 基因剔除 (KO) T 細胞對 SMAC-模擬劑處理具有抗性的數據；及

圖 13 描述表明 IAP 抑制劑增強活體內免疫活化且使疫苗接種後之保護性免疫改善的數據。

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)

※申請案號：98 1162 99

C07D^{471/04} (2006.01)

※申請日： 98. 5. 15

※IPC 分類：~~A61P~~ A61K^{31/437} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P^{35/00} (2006.01)

IAP抑制劑之免疫調節作用

A61P^{37/02} (2006.01)

IMMUNOMODULATION BY IAP INHIBITORS

二、中文發明摘要：

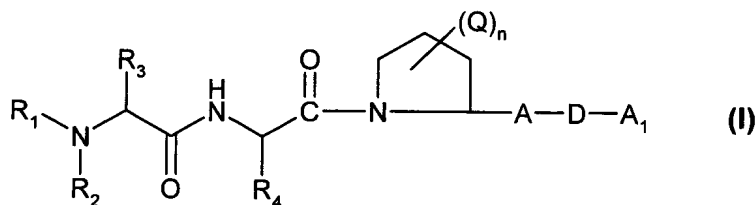
本發明係關於含有包括Smac模擬劑之IAP抑制劑的免疫佐劑。本發明進一步提供含有IAP抑制劑及抗原之醫藥組合物及疫苗。亦提供藉由投與IAP抑制劑增強免疫反應之方法、治療或預防癌症之方法、治療或預防感染之方法、治療自體免疫病症之方法及增強細胞激素或抗體產生之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to immune adjuvants containing IAP inhibitors, including Smac mimetics. The invention further provides pharmaceutical compositions and vaccines containing an IAP inhibitor and an antigen. Methods of enhancing an immune response by administration of an IAP inhibitor, methods of treating or preventing cancer, methods of treating or preventing infections, methods of treating autoimmune disorders, and methods of potentiating cytokine or antibody production are also provided.

七、申請專利範圍：

1. 一種免疫佐劑，其包含能夠調節免疫活性之IAP抑制劑。
2. 如請求項1之免疫佐劑，其中該IAP抑制劑為式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物；

其中

R_1 為 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基或 C_3 - C_{10} 環烷基，其中 R_1 可未經取代或經取代；

R_2 為 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基，其中 R_2 可未經取代或經取代；

R_3 為 H、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 CH_2 -Z，或

R_2 及 R_3 與其所連接之氮原子一起形成雜環，

其中該烷基、烯基、炔基或 het 環可未經取代或經取代；

Z 為 H、OH、F、Cl、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CH_2F 或 CH_2OH ；

R_4 為 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烯基、 C_{1-10} 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基，其中該等 C_{1-10} 烷基或環烷基未經取代或經取代；

A 為 het，其可經取代或未經取代；

D 為 C_1-C_7 伸烷基或 C_2-C_9 伸烯基、 $C(O)$ 、 O 、 NR_7 、 $S(O)_r$ 、 $C(O)-C_1-C_{10}$ 烷基、 $O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $S(O)_r-C_1-C_{10}$ 烷基、 $C(O)C_0-C_{10}$ 芳基烷基、 OC_0-C_{10} 芳基烷基或 $S(O)_rC_0-C_{10}$ 芳基烷基，

其中烷基及芳基可未經取代或經取代；

r 為 0、1 或 2；

A_1 為經取代或未經取代之芳基或未經取代或經取代之 het，其中芳基及 het 上之取代基為鹵基、烷基、低碳烷氧基、 NR_5R_6 、 CN 、 NO_2 或 SR_5 ；

各 Q 獨立地為 H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、芳基 C_1-C_{10} 烷氧基、 OH 、 $O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ 環烷基、芳基、芳基 C_1-C_{10} 烷基、 $O-(CH_2)_{0-6}$ 芳基、 $(CH_2)_{1-6}het$ 、 het 、 $O-(CH_2)_{1-6}het$ 、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$ 或 $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$ ，其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；

n 為 0、1、2 或 3、4、5、6 或 7；

R_{11} 及 R_{12} 獨立地為 H； C_1-C_{10} 烷基； $(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ 環烷基； $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}(\text{芳基})_{1-2}$ ； $C(O)-C_1-C_{10}$ 烷基； $-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_3-C_7$ 環烷基； $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ 芳基； $-C(O)-(CH_2)_{0-6}-O$ -萸基； $C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ 芳基； $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ 芳基； $C(O)-(CH_2)_{1-6}-het$ ； $-C(S)-C_1-C_{10}$ 烷基； $-C(S)-(CH_2)_{1-6}-C_3-C_7$ 環烷基； $-C(S)-O-(CH_2)_{0-6}$ 芳基； $-C(S)-$

$(\text{CH}_2)_{0-6}$ -O-萸基； $\text{C}(\text{S})\text{-NH-}(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基； $-\text{C}(\text{S})\text{-}(\text{CH}_2)_{0-6}$ -芳基或 $\text{C}(\text{S})\text{-}(\text{CH}_2)_{1-6}$ -het； $\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ ； $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ； $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ ； $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ， $m=1$ 或 2 ； $\text{C}(\text{S})\text{R}_{15}$ ； $\text{C}(\text{S})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ； $\text{C}(\text{S})\text{OR}_{15}$ ，其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；或 R_{11} 及 R_{12} 為有助於該分子轉運穿細胞膜之取代基，或

R_{11} 及 R_{12} 與氮原子一起形成het，

其中

R_{11} 及 R_{12} 之該等烷基取代基可未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代： $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、鹵素、OH、 $\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{S-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 CF_3 或 $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ；

R_{11} 及 R_{12} 之經取代之環烷基取代基經一或多個選自以下基團之取代基取代： $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；鹵素；OH； $\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 烷基； $\text{S-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 CF_3 ；或 $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ，且

R_{11} 及 R_{12} 之經取代之het或經取代之芳基經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、硝基、 $\text{CNO-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4$ 烷基及 $\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R_5 、 R_6 及 R_7 獨立地為氫、低碳烷基、芳基、芳基低碳烷基、環烷基或環烷基低碳烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ；且

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Q 及 A 及 A_1 基團上之取代基獨立地為鹵基、羥基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷醯基、低碳烷氧基、芳基、芳基低碳烷基、胺基、胺基

低碳烷基、二低碳烷基胺基、低碳烷醯基、胺基低碳烷
 氧基、硝基、氰基、氰基低碳烷基、羧基、低碳烷氧羰
 基、低碳烷醯基、芳醯基、低碳芳基烷醯基、胺甲醯
 基、*N*-單低碳烷基胺甲醯基或 *N,N*-二低碳烷基胺甲醯
 基、低碳烷基胺基甲酸酯、甲脞基、胍、脲基、巰基、
 磺基、低碳烷硫基、磺胺基、磺醯胺、苯磺醯胺、磺酸
 酯、硫基低碳烷基、芳基磺醯胺、經鹵素取代之芳基磺
 酸酯、低碳烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基；芳基-低碳烷
 基亞磺醯基、低碳烷基芳基亞磺醯基、低碳烷基磺醯
 基、芳基磺醯基、芳基-低碳烷基磺醯基、低碳芳基烷基
 低碳烷基芳基磺醯基、鹵素-低碳烷基巰基、鹵素-低碳
 烷基磺醯基、膦酸基(-P(=O)(OH)₂)、羥基-低碳烷氧基磷
 醯基或二-低碳烷氧基磷醯基、(R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃、低
 碳烷基胺基甲酸酯或胺基甲酸酯或-NR₈R₁₄，

其中

R₈及R₁₄可相同或不同，且獨立地為H或低碳烷基，或

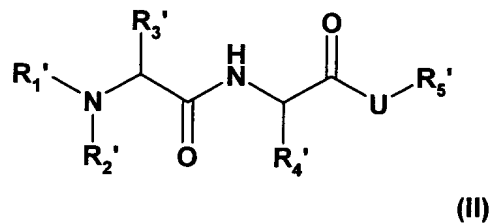
R₈及R₁₄與氮原子一起形成含有氮雜環原子且可視情況
 含有一或兩個選自氮、氧及硫之其他雜環原子之3員至8
 員雜環，其中該雜環可未經取代或經以下基團取代：低
 碳烷基、鹵基、低碳烯基、低碳炔基、羥基、低碳烷氧
 基、硝基、胺基、低碳烷基、胺基、二低碳烷基胺基、
 氰基、羧基、低碳烷氧羰基、甲醯基、低碳烷醯基、側
 氧基、胺甲醯基、*N*-低碳烷基胺甲醯基或 *N,N*-二低碳烷
 基胺甲醯基、巰基或低碳烷硫基；

R_9 、 R_{10} 及 R_{13} 獨立地為氫、低碳烷基、經鹵素取代之低碳烷基、芳基、芳基低碳烷基、經鹵素取代之芳基、經鹵素取代之芳基低碳烷基；

其中 R_{15} 及 R_{16} 獨立地為氫、低碳烷基、芳基、芳基低碳烷基、環烷基或環烷基低碳烷基；且

het為含有1-4個選自N、O及S之雜環原子之5員至7員單環雜環，或為包括一個含有1、2或3個選自N、O及S之雜環原子之5員至7員單環雜環的8員至12員稠環系統，其中het未經取代或經取代。

3. 如請求項1之免疫佐劑，其中該IAP抑制劑為式II化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物；

其中

R_1' 為H；

R_2' 為 C_1 - C_4 烷基；其可未經取代或經取代；

R_3' 為 C_1 - C_4 烷基；

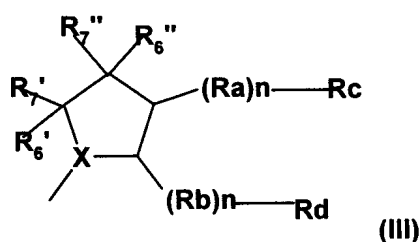
R_4' 為 $-C_3$ - C_{10} 環烷基；其可未經取代或經取代；

R_5' 為H； C_1 - C_{10} 烷基；芳基；苯基； C_3 - C_7 環烷基；

$-(CH_2)_{1-6}$ - C_3 - C_7 環烷基； $-C_1$ - C_{10} 烷基-芳基； $-(CH_2)_{0-6}$ - C_3 -

C_7 環烷基 $-(CH_2)_{0-6}$ - 苯基 ; $-(CH_2)_{0-4}CH-((CH_2)_{1-4}$ - 苯基) $_2$; $-(CH_2)_{0-6}-CH($ 苯基) $_2$; -二氫茛基 ; $-C(O)-C_1-C_{10}$ 烷基 ; $-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_3-C_7$ - 環烷基 ; $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ - 苯基 ; $-(CH_2)_{0-6}-C(O)$ - 苯基 ; $-(CH_2)_{0-6}$ -het ; $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ -het ; 或 R_5' 為胺基酸之殘基，其中該等烷基、環烷基、苯基及芳基取代基未經取代或經取代；

U 如結構 III 所示：



其中

R_5' 與 Rc 或 Rd 連接；

各 n 獨立地為 0-5；

X 為 C 或 N；

Ra 及 Rb 獨立地為 O、S 或 N 原子或 C_{0-8} 烷基，其中該烷基鏈中之一或多個碳原子可經選自 O、S 或 N 之雜原子置換，且其中該烷基可未經取代或經取代；

Rd 係選自：

(a) $-Re-Q-(Rf)_p(Rg)_q$ ；或

(b) Ar_1-D-Ar_2 ；

Rc 為 H 或 Rc 及 Rd 可一起形成環烷基或 het；其中若 Rd 及 Rc 形成環烷基或 het，則 R_5' 與該所形成之環在 C 或 N 原子處連接；

p及q獨立地為0或1；

Re為C₁₋₈烷基或亞烷基，且Re可未經取代或經取代；

Q為N、O、S、S(O)或S(O)₂；

Ar₁及Ar₂為經取代或未經取代之芳基或het；

Rf及Rg各自獨立地為H；-C₁-C₁₀烷基；C₁-C₁₀烷基芳基；-OH；-O-C₁-C₁₀烷基；-(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇環烷基；-O-(CH₂)₀₋₆-芳基；苯基；芳基；苯基-苯基；-(CH₂)₁₋₆-het；-O-(CH₂)₁₋₆-het；-OR₁₁；-C(O)-R₁₁；-C(O)-N(R₁₁)(R₁₂)；-N(R₁₁)(R₁₂)；-S-R₁₁；-S(O)-R₁₁；-S(O)₂-R₁₁；-S(O)₂-NR₁₁R₁₂；-NR₁₁-S(O)₂-R₁₂；S-C₁-C₁₀烷基；芳基-C₁-C₄烷基；het-C₁-C₄烷基，其中烷基、環烷基、het及芳基未經取代或經取代；-SO₂-C₁-C₂烷基；-SO₂-C₁-C₂烷基苯基；-O-C₁-C₄烷基；或Rg及Rf形成選自het或芳基之環；

D為-CO-；-C(O)-C₁₋₇伸烷基或伸芳基；-CF₂-；-O-；-S(O)_r，其中r為0-2；1,3-二氧戊環；或C₁₋₇烷基-OH；其中烷基、伸烷基或伸芳基可未經取代或經一或多個以下基團取代：鹵素、OH、-O-C₁-C₆烷基、-S-C₁-C₆烷基或-CF₃；或D為-N(R_x)-，其中R_x為H；C₁₋₇烷基(未經取代或經取代)；芳基；-O(C₁₋₇環烷基)(未經取代或經取代)；C(O)-C₁-C₁₀烷基；C(O)-C₀-C₁₀烷基-芳基；C-O-C₁-C₁₀烷基；C-O-C₀-C₁₀烷基-芳基或SO₂-C₁-C₁₀烷基；SO₂-(C₀-C₁₀烷基芳基)；

R₆"、R₇"、R₆'及R₇'各自獨立地為H；-C₁-C₁₀烷基；-C₁-

C_{10} 烷氧基；芳基- C_1 - C_{10} 烷氧基；-OH；-O- C_1 - C_{10} 烷基；-(CH_2)₀₋₆- C_3 - C_7 環烷基；-O-(CH_2)₀₋₆-芳基；苯基；-(CH_2)₁₋₆-het；-O-(CH_2)₁₋₆-het；-OR_{11'}；-C(O)-R_{11'}；-C(O)-N(R_{11'})(R_{12'})；-N(R_{11'})(R_{12'})；-S-R_{11'}；-S(O)-R_{11'}；-S(O)₂-R_{11'}；-S(O)₂-NR_{11'}R_{12'}；-NR_{11'}-S(O)₂-R_{12'}；其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；且 R_{6''}、R_{7''}、R_{6'}及 R_{7'}可接合在一起形成環系統；

R_{11'}及 R_{12'}獨立地為 H； C_1 - C_{10} 烷基；-(CH_2)₀₋₆- C_3 - C_7 環烷基；-(CH_2)₀₋₆-(CH)₀₋₁(芳基)₁₋₂；-C(O)- C_1 - C_{10} 烷基；-C(O)-(CH₂)₁₋₆- C_3 - C_7 環烷基；-C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-萸基；-C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(O)-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(O)-(CH₂)₁₋₆-het；-C(S)- C_1 - C_{10} 烷基；-C(S)-(CH₂)₁₋₆- C_3 - C_7 環烷基；-C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-萸基；-C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(S)-(CH₂)₀₋₆-芳基；-C(S)-(CH₂)₁₋₆-het；其中烷基、環烷基及芳基未經取代或經取代；或 R_{11'}及 R_{12'}為有助於該分子轉運穿越細胞膜之取代基；或 R_{11'}及 R_{12'}與氮原子一起形成 het；其中 R_{11'}及 R_{12'}之該等烷基取代基可未經取代或經一或多個選自以下基團之取代基取代： C_1 - C_{10} 烷基、鹵素、OH、-O- C_1 - C_6 烷基、-S- C_1 - C_6 烷基或 -CF₃；

R_{11'}及 R_{12'}之經取代之環烷基取代基經一或多個選自以下基團之取代基取代： C_1 - C_{10} 烯基； C_1 - C_6 烷基；鹵素；OH；-O- C_1 - C_6 烷基；-S- C_1 - C_6 烷基或 -CF₃；

R_{11}' 及 R_{12}' 之經取代之苯基或芳基經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素；羥基； C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基；硝基；-CN；-O-C(O)- C_1 - C_4 烷基及-C(O)-O- C_1 - C_4 -芳基；且其中

het為含有1-4個選自N、O及S之雜原子的5-7員雜環，或包括至少一個含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5-7員雜環的8-12員稠環系統，該雜環或稠環系統未經取代或在碳或氮原子上經取代。

4. 如請求項1之免疫佐劑，其中該IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。
5. 一種醫藥組合物，其包含免疫原性用量之抗原及包含IAP抑制劑之佐劑。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該IAP抑制劑為式I化合物。
7. 如請求項5之醫藥組合物，其中該IAP抑制劑為式II化合物。
8. 如請求項5之醫藥組合物，其中該IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。
9. 一種疫苗，其包含免疫原性用量之抗原及包含IAP抑制劑之佐劑。
10. 如請求項9之疫苗，其中該IAP抑制劑為式I化合物。
11. 如請求項9之疫苗，其中該IAP抑制劑為式II化合物。

12. 如請求項9之疫苗，其中該IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。
13. 一種增強個體免疫反應之方法，該方法包含向該個體投與免疫增強量之IAP抑制劑。
14. 如請求項13之方法，其中該免疫反應受一或多種選自由以下各者組成之群之免疫細胞類型介導：樹突狀細胞、B細胞、T細胞、NK細胞、NKT細胞、巨噬細胞、CD4+T細胞及CD8+T細胞。
15. 一種增強個體對抗原之免疫反應的方法，該方法包含以下步驟：(a)向該個體投與免疫原性用量之抗原；及(b)投與免疫增強量之IAP抑制劑。
16. 如請求項15之方法，其中該免疫反應受一或多種選自由以下各者組成之群之免疫細胞類型介導：樹突狀細胞、B細胞、T細胞、NK細胞、NKT細胞、巨噬細胞、CD4+T細胞及CD8+T細胞。
17. 如請求項15之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係依次投與。
18. 如請求項15之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係同時投與。
19. 如請求項15之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係以單一組合物形式投與。
20. 如請求項15之方法，其中該抗原為腫瘤抗原。
21. 如請求項15之方法，其中該抗原包含病原體、減毒病原

體或其一部分。

22. 一種治療個體之癌症之方法，該方法包含向有需要之該個體投與治療有效量之IAP抑制劑及免疫原性用量之抗原，其中投與該IAP抑制劑，且該抗原增強該個體對該癌症之免疫反應。
23. 如請求項22之方法，其中該癌症為實體腫瘤。
24. 如請求項22之方法，其中該癌症為惡性血液病。
25. 如請求項22之方法，其中該抗原包含癌細胞。
26. 如請求項25之方法，其中該癌細胞自該個體獲得。
27. 如請求項25之方法，其中該癌細胞不能增殖。
28. 如請求項22之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係依次投與。
29. 如請求項22之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係同時投與。
30. 如請求項22之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係以單一組合物形式投與。
31. 一種治療由傳染媒介物所引起之感染的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之IAP抑制劑及免疫原性用量之抗原，其中投與該IAP抑制劑且該抗原增強該個體對該傳染媒介物之免疫反應。
32. 如請求項31之方法，其中該傳染媒介物選自由細菌、病毒、原蟲、真菌及寄生蟲組成之群。
33. 如請求項31之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係依次投與。

34. 如請求項31之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係同時投與。
35. 如請求項31之方法，其中該抗原及該IAP抑制劑係以單一組合物形式投與。
36. 一種治療個體之自體免疫病症的方法，該方法包含向該個體投與包含IAP抑制劑之組合物，以便治療該自體免疫病症。
37. 一種增強活化免疫細胞之免疫活性的方法，該方法包含使活化免疫細胞與IAP抑制劑接觸。
38. 如請求項37之方法，其中該免疫活性包含增強增殖。
39. 如請求項38之方法，其中該活化免疫細胞選自由樹突狀細胞、B細胞、T細胞、NK細胞、NKT細胞、巨噬細胞、CD4+T細胞及CD8+T細胞組成之群。
40. 如請求項37之方法，其中該免疫活性包含增強細胞激素產生。
41. 如請求項40之方法，其中該活化免疫細胞選自由樹突狀細胞、B細胞、T細胞、NK細胞、NKT細胞、巨噬細胞、CD4+T細胞及CD8+T細胞組成之群。
42. 如請求項37之方法，其中該免疫活性包含增強抗體產生。
43. 如請求項42之方法，其中該活化免疫細胞選自由B細胞、漿細胞及融合瘤細胞組成之群。
44. 如請求項37-43中任一項之方法，其中該接觸包含向個體投與該化合物。

45. 如請求項13-44中任一項之方法，其中該IAP抑制劑為式I化合物。
46. 如請求項13-44中任一項之方法，其中該IAP抑制劑為式II化合物。
47. 如請求項45之方法，其中該IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。
48. 一種套組，其包含：
- (a) 包含IAP抑制劑及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物；
 - (b) 封裝該醫藥組合物之包裝材料；及
 - (c) 使用該醫藥組合物增強個體免疫反應之說明書。
49. 如請求項48之套組，其中該等說明書指示該醫藥組合物係與抗原一起投與該個體。
50. 如請求項49之套組，其進一步包含抗原。
51. 如請求項48之套組，其中該套組含有使用該醫藥組合物治療有需要之個體之癌症之說明書。
52. 如請求項48-51中任一項之套組，其中該IAP抑制劑為式I化合物。
53. 如請求項48-51中任一項之套組，其中該IAP抑制劑為式II化合物。
54. 如請求項52之套組，其中該IAP抑制劑為*N*-[1-環己基-2-側氧基-2-(6-苯乙基-八氫-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-乙基]-2-甲基胺基-丙醯胺。

八、圖式：

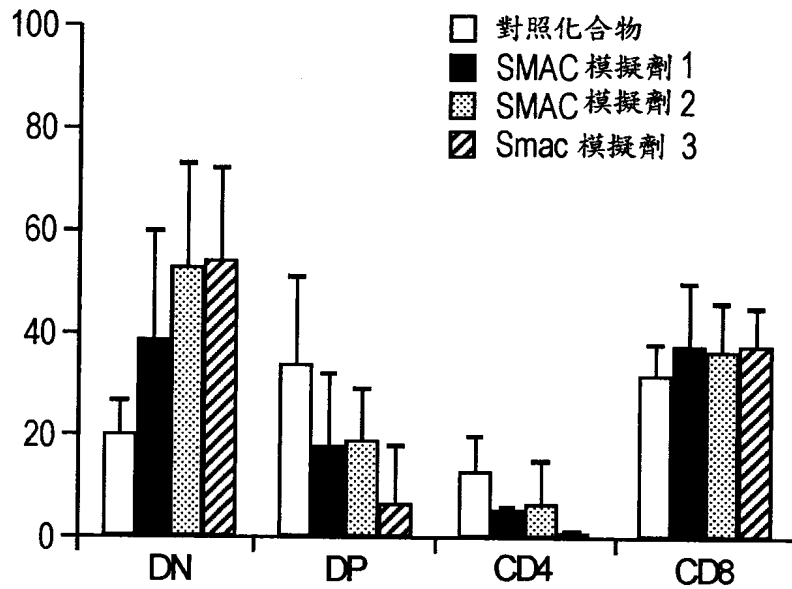


圖1A

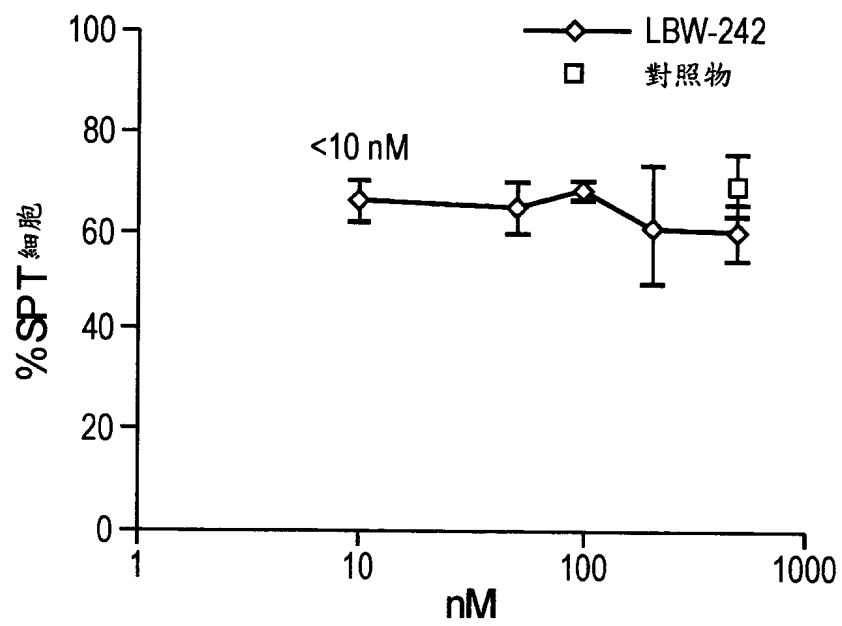
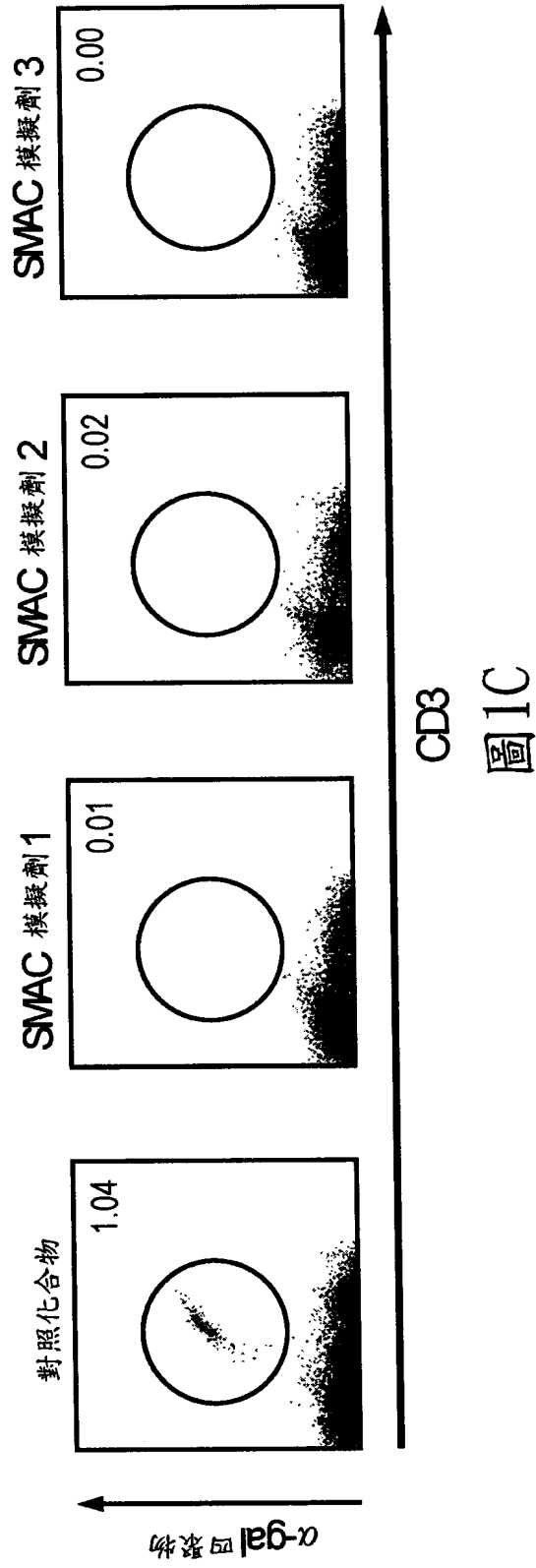


圖1B



CD3
圖1C

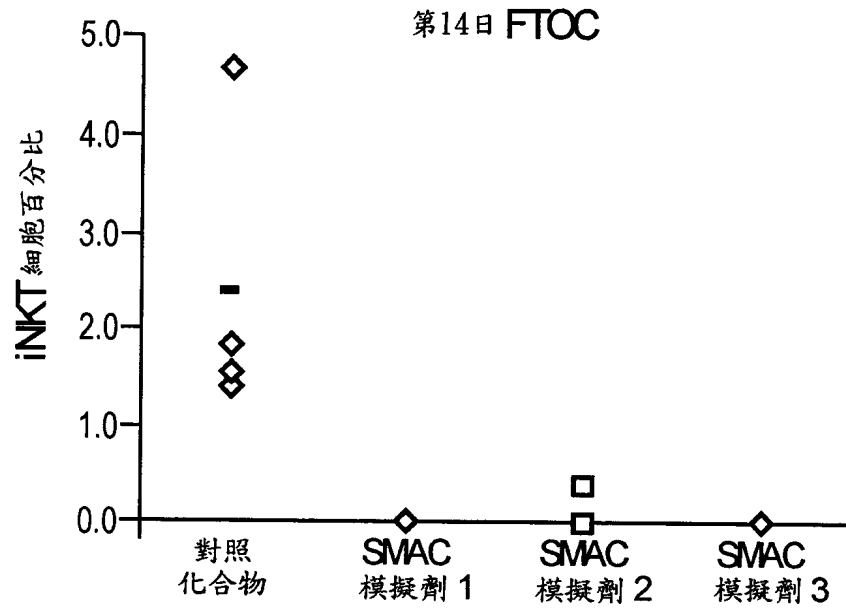


圖 1D

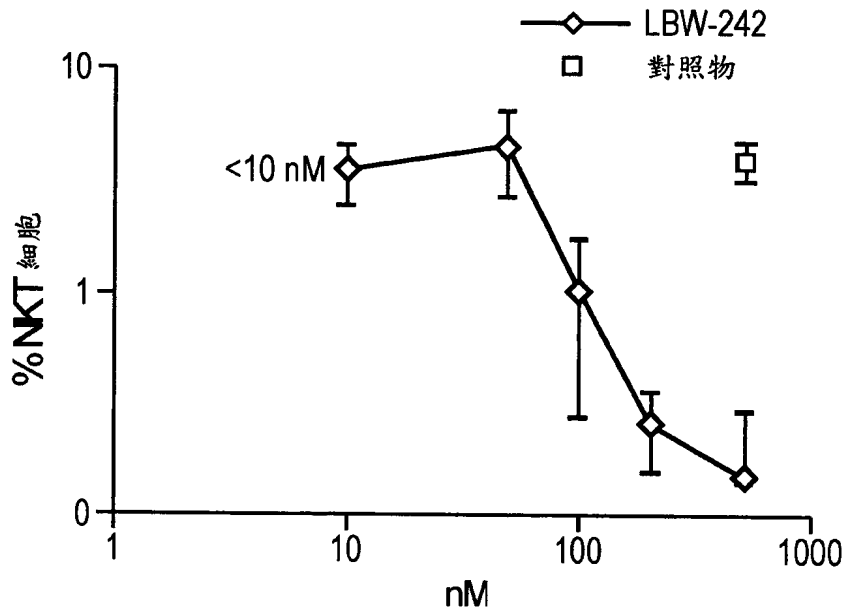


圖 1E

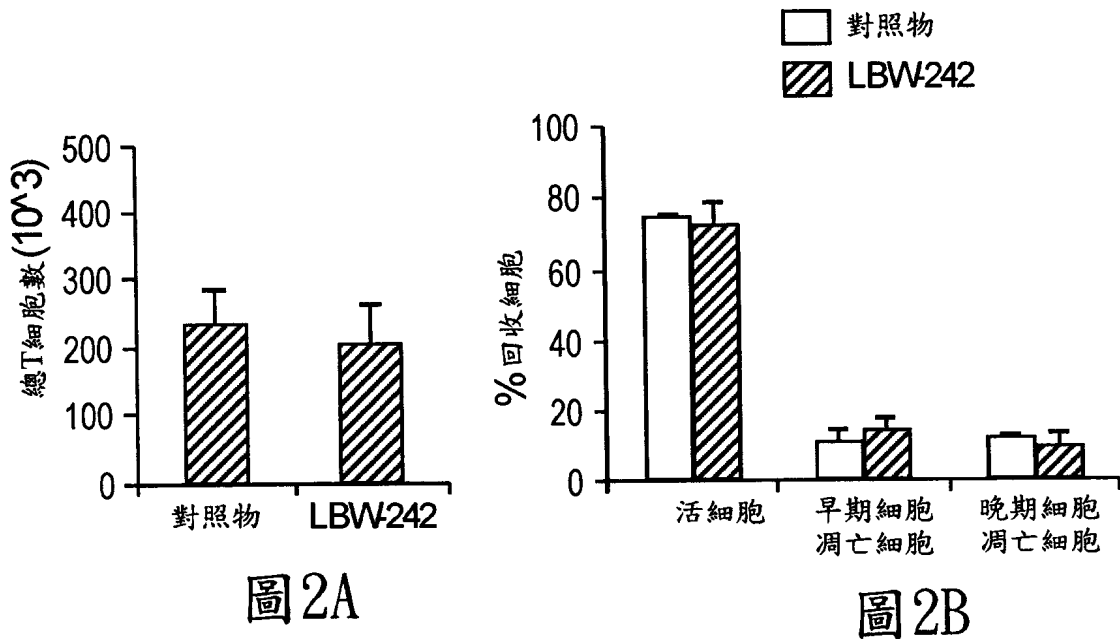


圖2A

圖2B

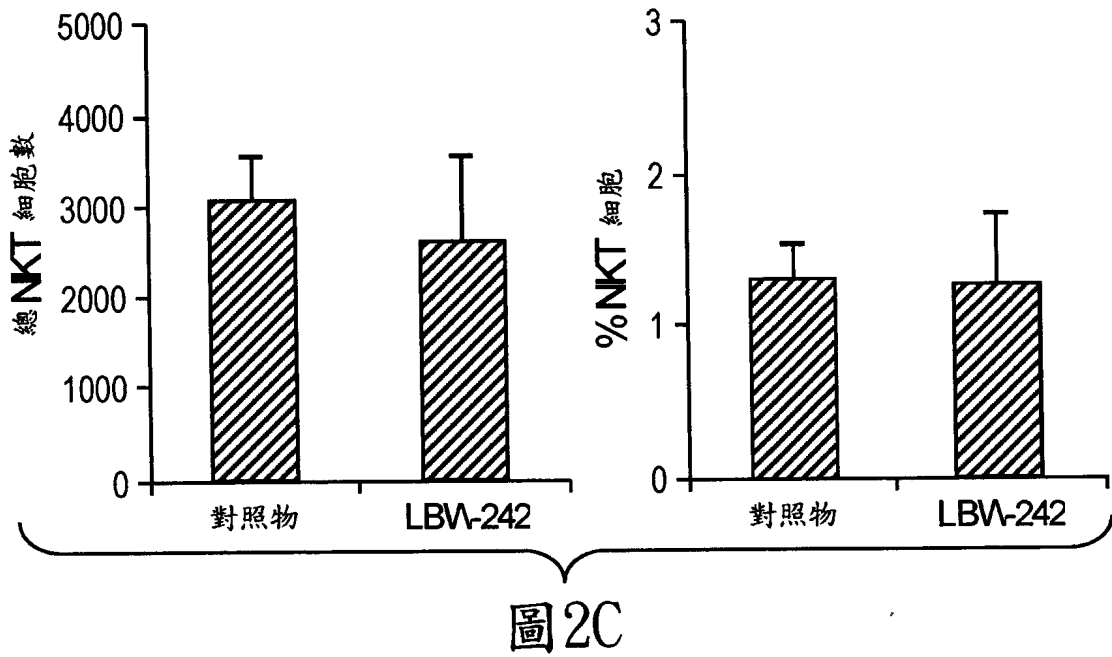


圖2C

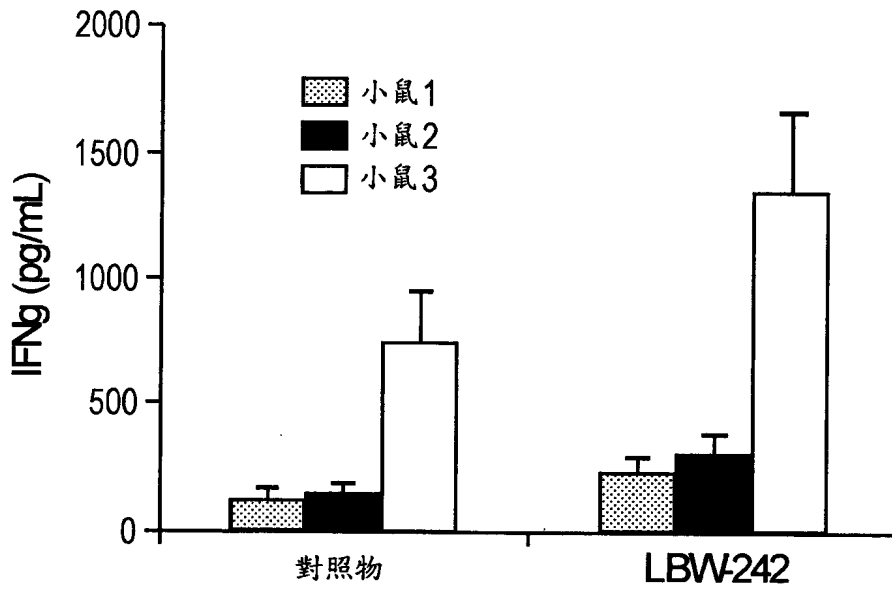


圖3A

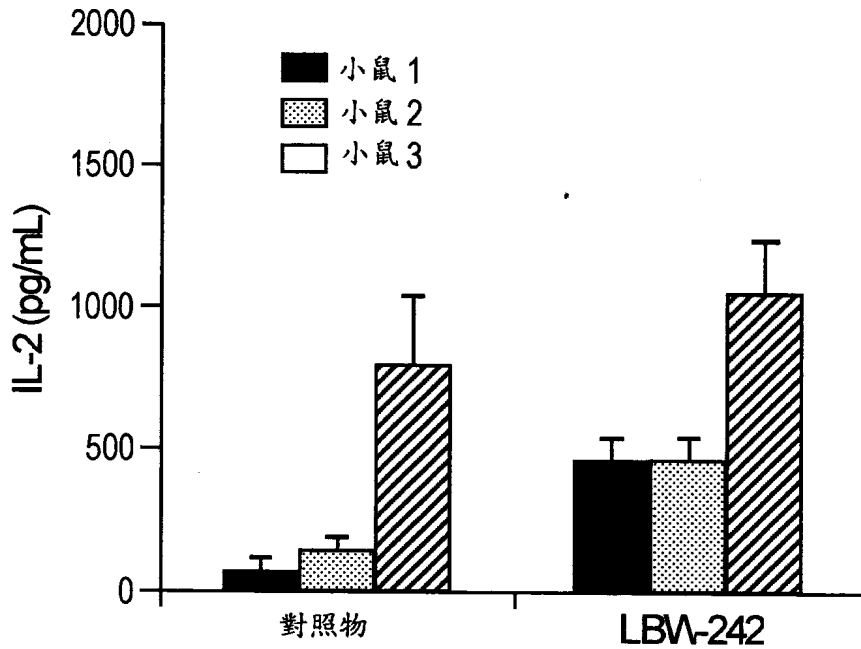


圖3B

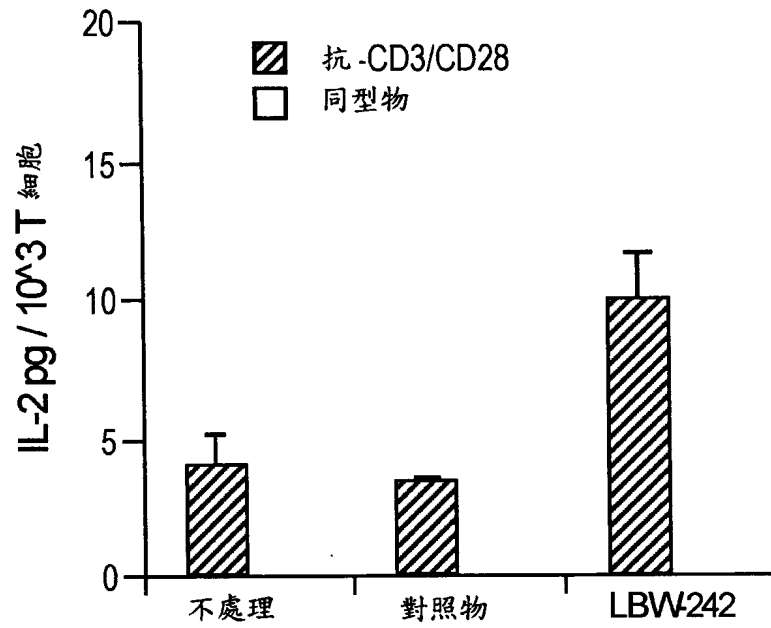


圖 3C

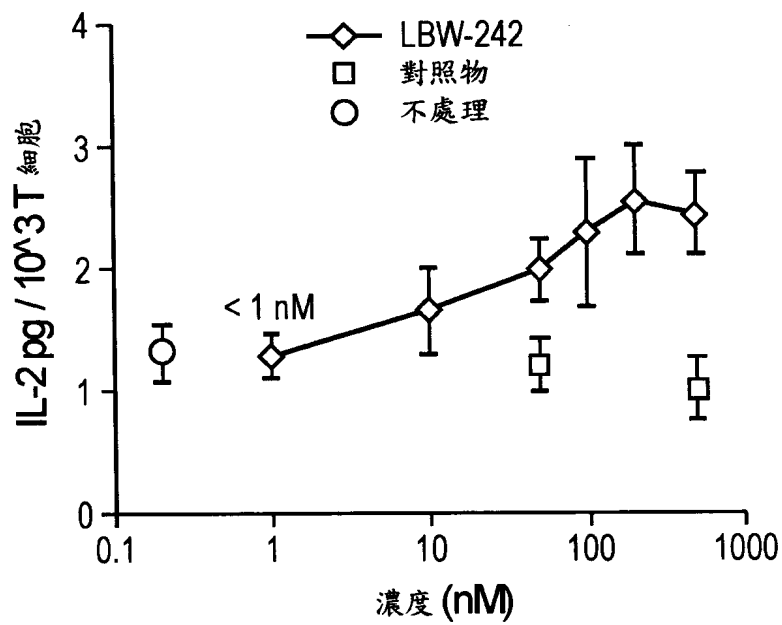


圖 3D

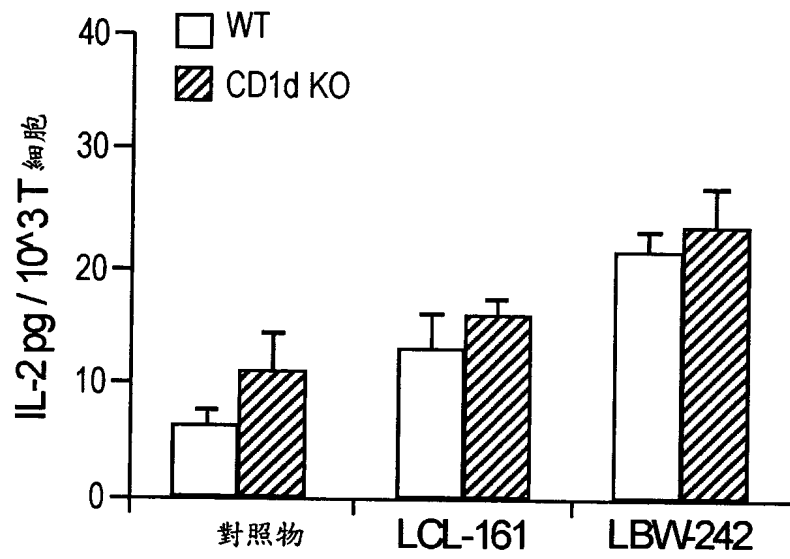


圖4

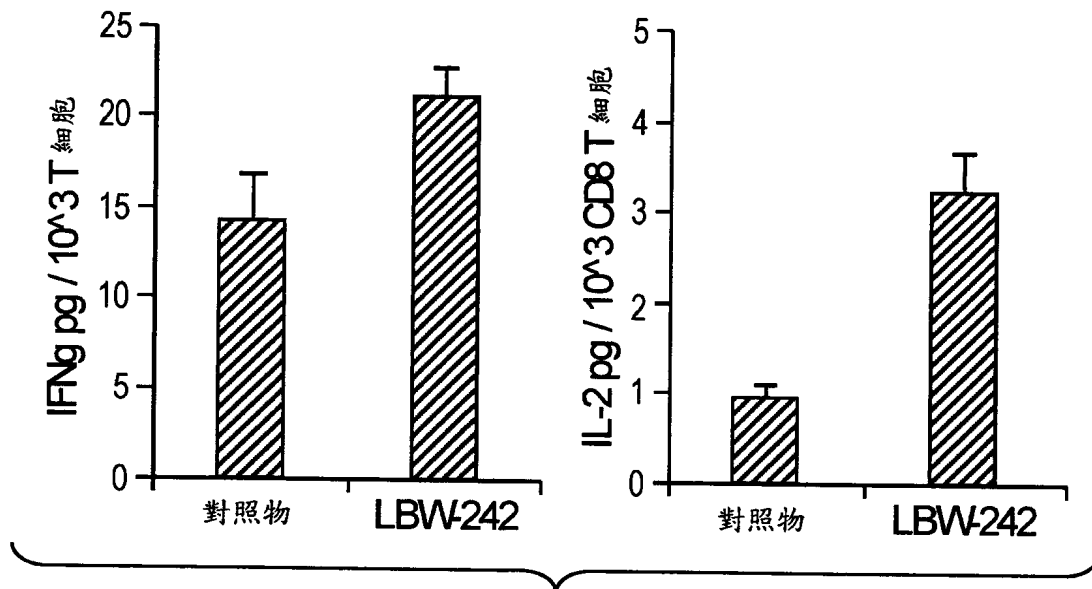


圖5

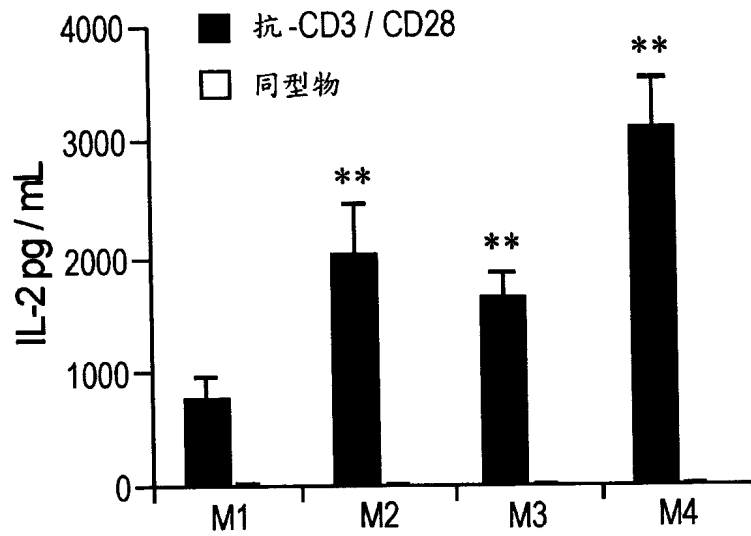


圖6A

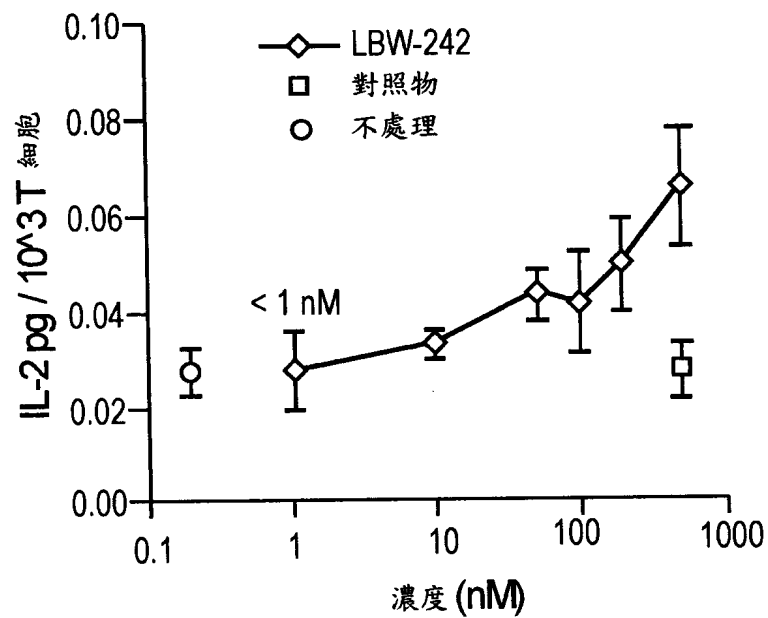


圖6B

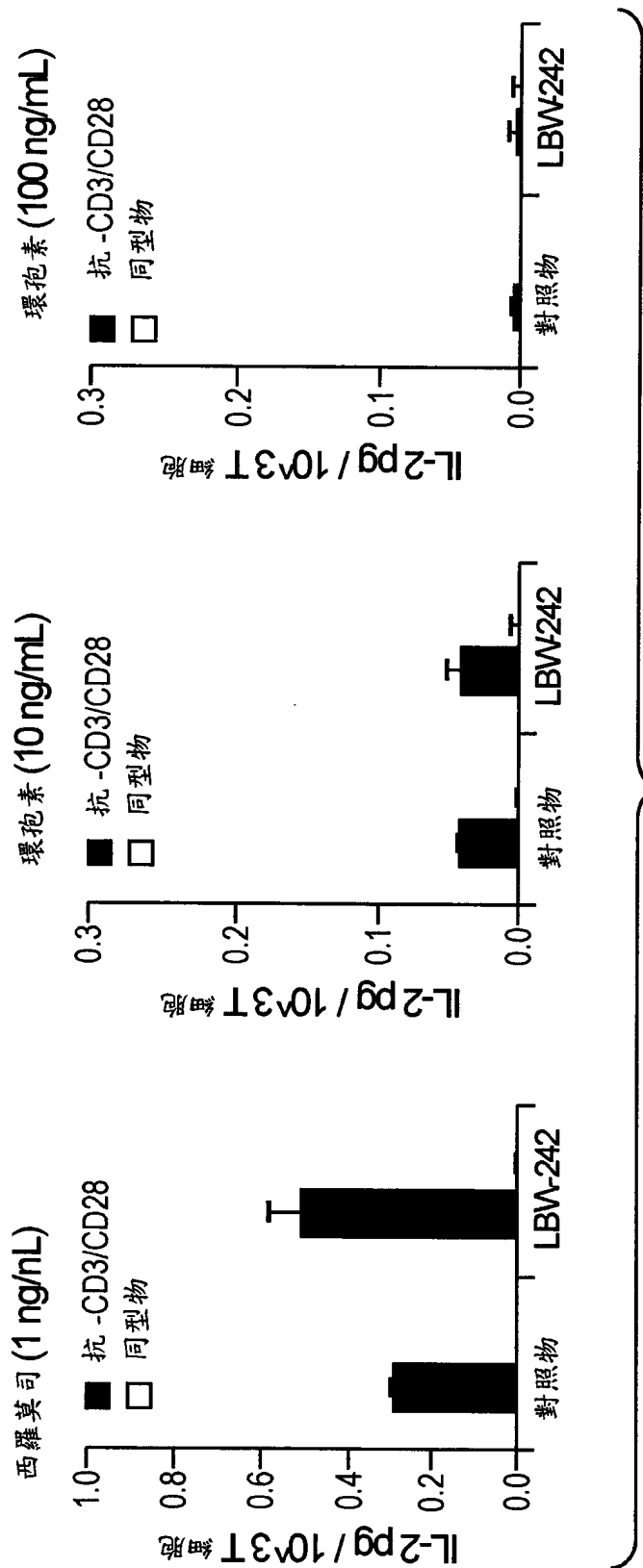


圖6C

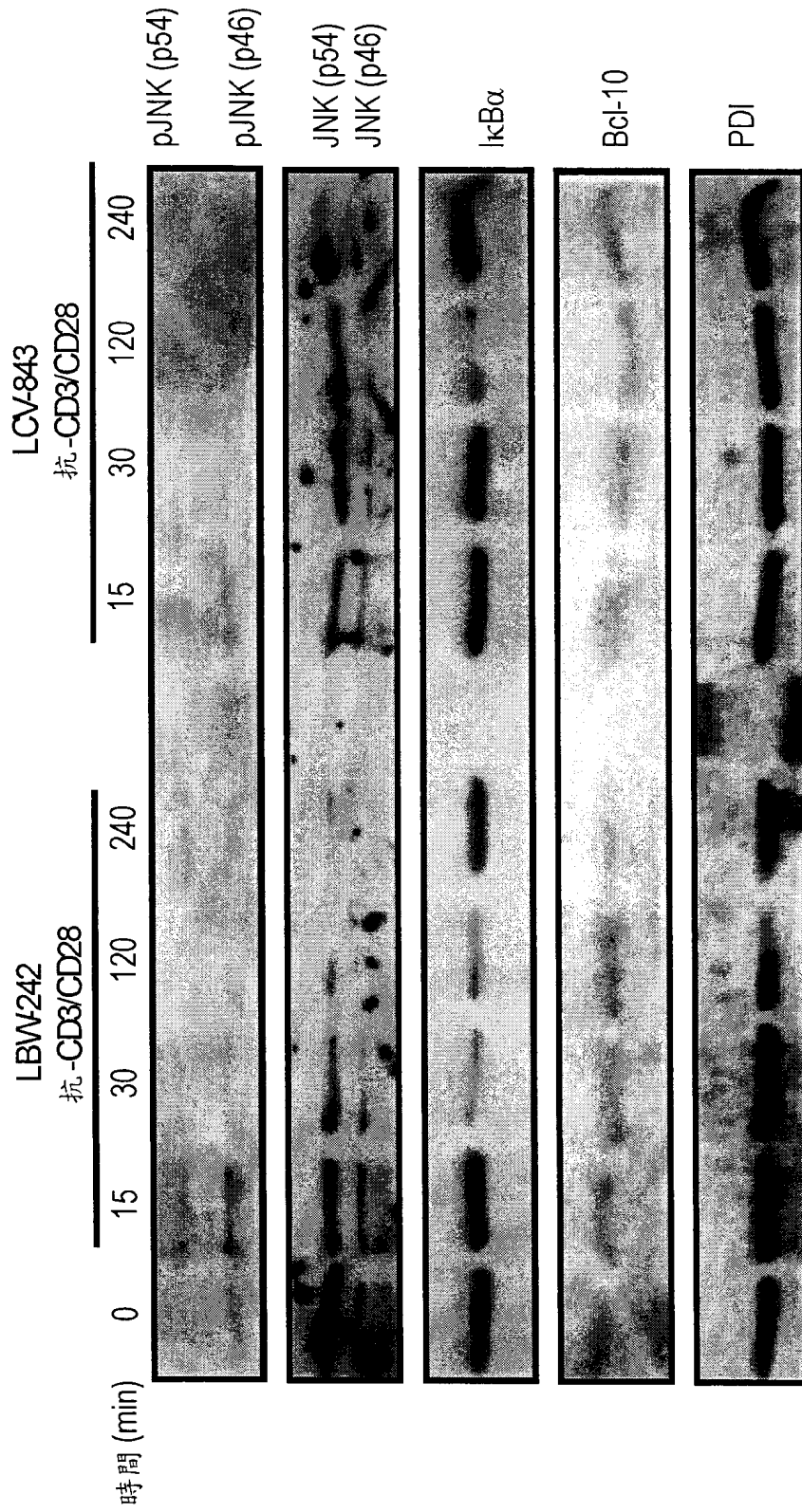


圖7

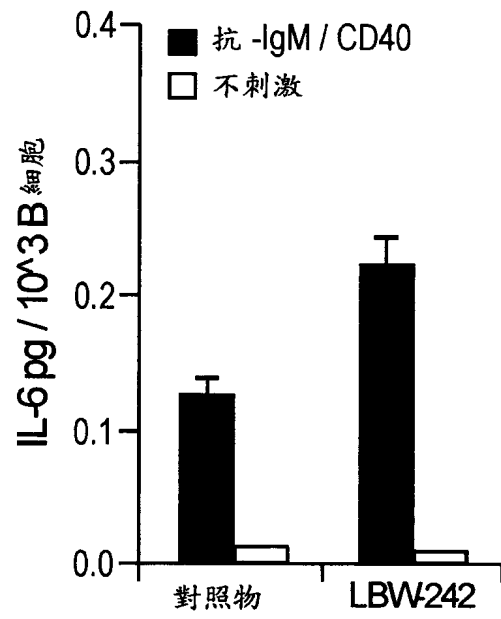


圖8A

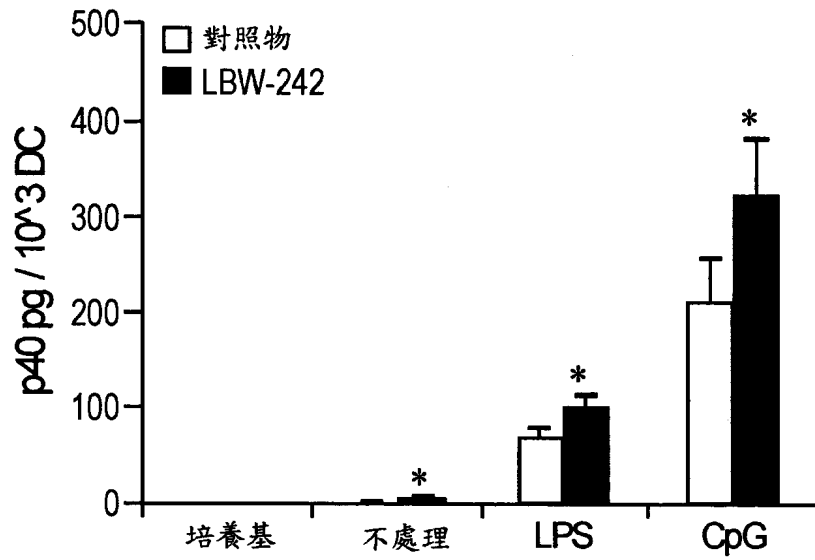


圖8B

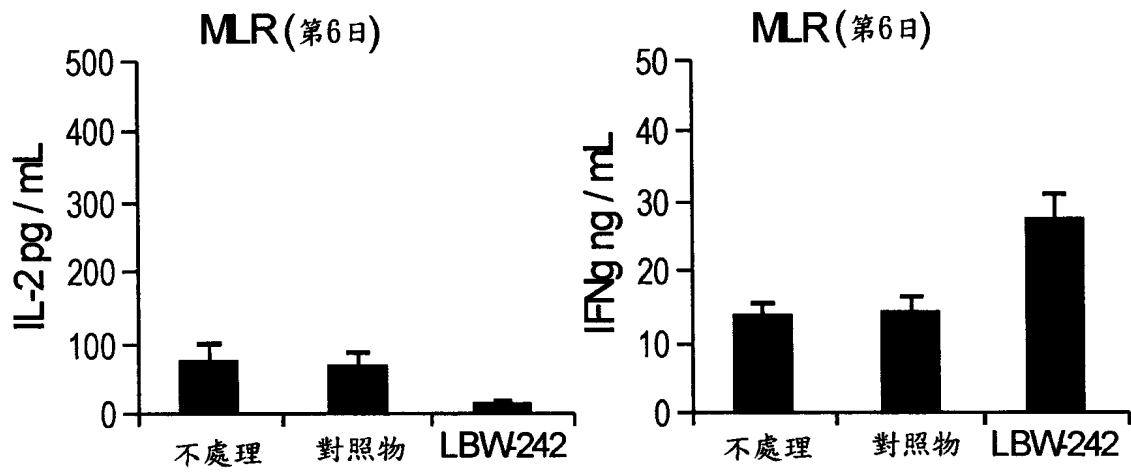


圖9A

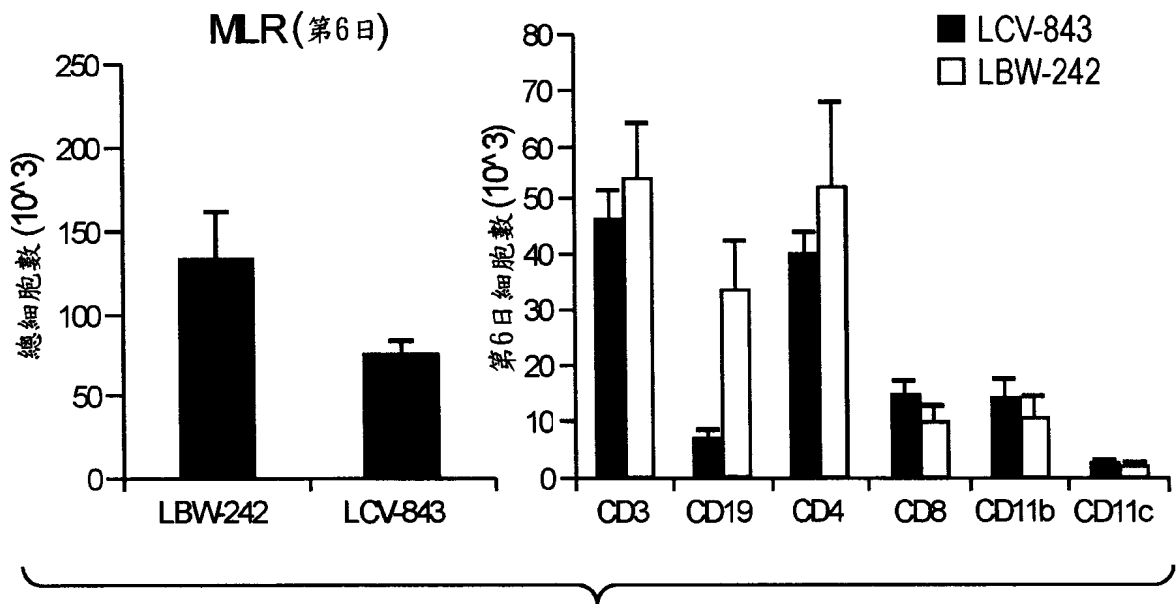


圖9B

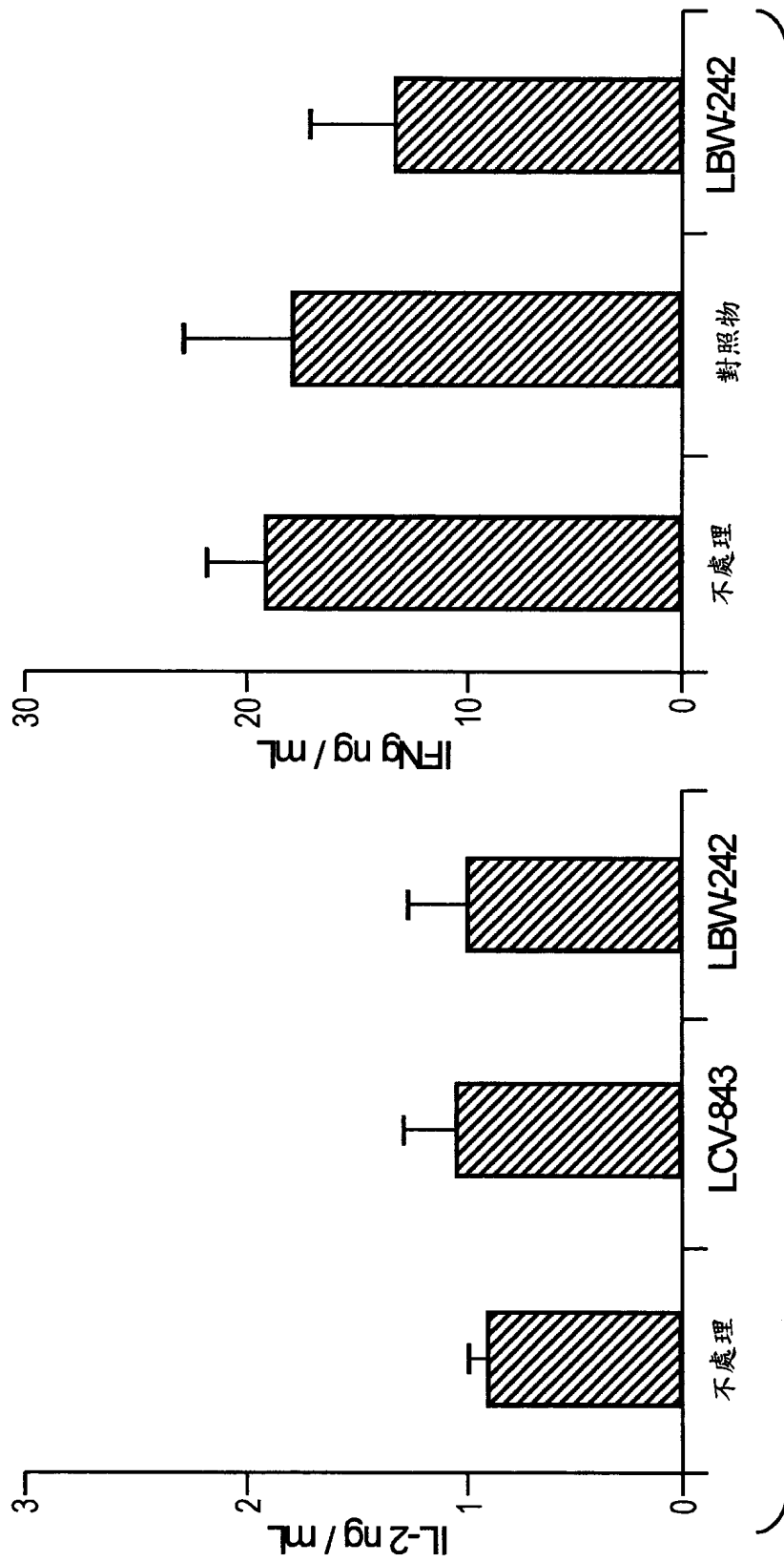


圖10

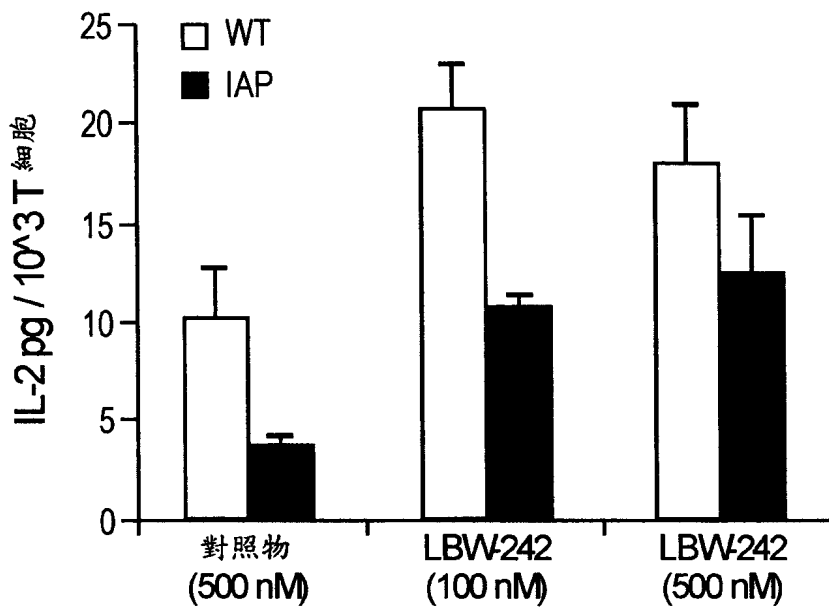


圖 11

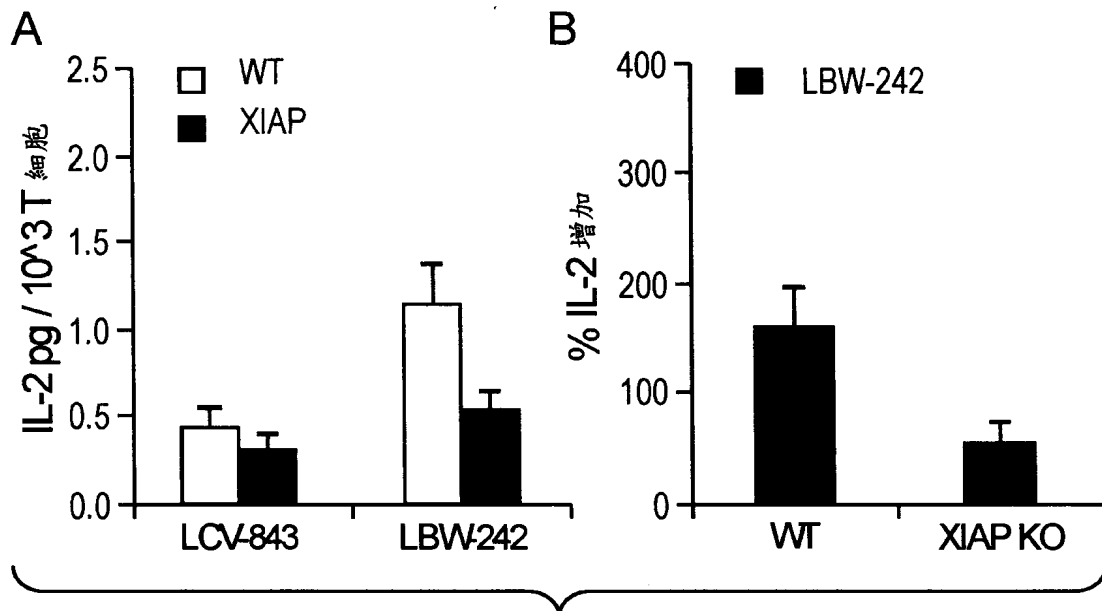
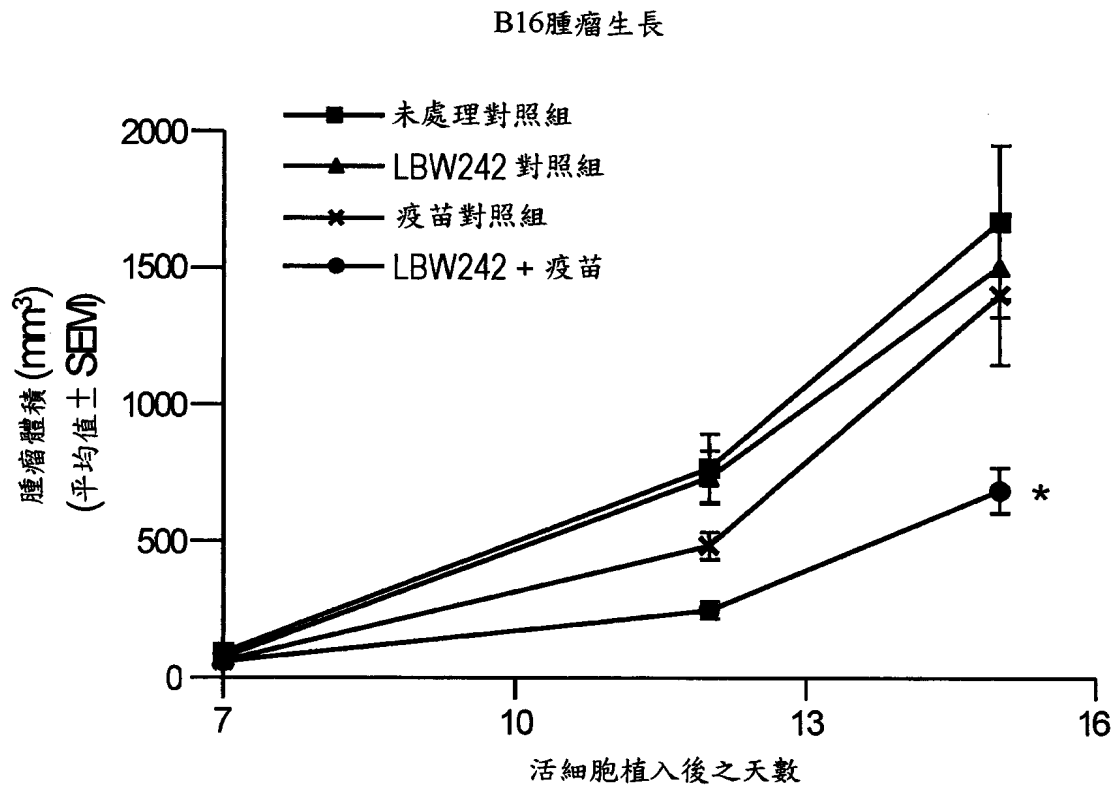


圖 12



每組 n=8

*如藉由Kruskal-Wallis單向ANOVA所測定， $p < 0.05$
(與未處理對照組及LBW對照組相比)

圖13

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1E) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

