

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年10月29日 (29.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/216319 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/086642

(22) 国际申请日: 2020年4月24日 (24.04.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
62/839,183 2019年4月26日 (26.04.2019) US

(71) 申请人: 中国医药大学 (CHINA MEDICAL UNIVERSITY) [—/CN]; 中国台湾省台中市北区学士路91号, Taiwan (CN)。

(72) 发明人: 余玉萍 (SHER, Yuh-pyng); 中国台湾省台中市北区青岛路三段140号2楼之5, Taiwan (CN)。 杨颀丞 (YANG, Juan-cheng); 中国台湾省台南市南区新兴路230巷6-6号, Taiwan (CN)。 刘璟霖 (LIU, Jing-pei); 中国台湾省彰化县员林市明德街九巷二号, Taiwan (CN)。 黄裕

锴 (HUANG, Yu-kai); 中国台湾省台北市宝兴街65巷2-1号4楼, Taiwan (CN)。

(74) 代理人: 北京律诚同业知识产权代理有限公司 (LECOMTE INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市海淀区西土城路1号院1号楼泰富酒店写字楼三层, Beijing 100088 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: USE OF ADAM9 INHIBITOR AS IMMUNOMODULATOR

(54) 发明名称: ADAM9抑制剂作为免疫调节剂的用途

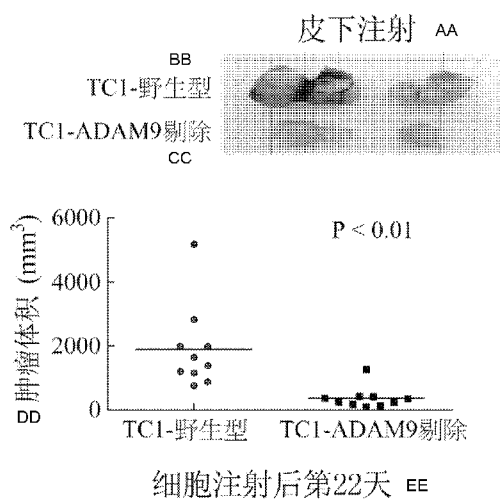


图 3

AA Subcutaneous injection
BB TC1-wild type
CC TC1-ADAM9 knockout
DD Tumor volume
EE Day 22 after cell injection

(57) Abstract: A use of an ADAM9 inhibitor in preparing an immunomodulator. The immunomodulator can change the distribution of immune cells in a tumor and increase the infiltration of the immune cells, thereby increasing the efficacy of cancer immunotherapy.

(57) 摘要: ADAM9抑制剂用于制备免疫调节剂的用途, 免疫调节剂可以改变肿瘤内免疫细胞的分布和增加免疫细胞的浸润, 增强癌症免疫疗法的有效性。

WO 2020/216319 A1

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

ADAM9 抑制剂作为免疫调节剂的用途

技术领域

5 本发明是有关于一种 ADAM9 抑制剂的用途，特别是 ADAM9 抑制剂作为免疫调节剂的用途。

背景技术

癌症又称为恶性肿瘤，为细胞不正常增生，且这些增生的细胞可能侵犯身体的其他部分，为由控制细胞分裂增殖机制失常而引起的疾病。全世界罹患癌症的人口有不断增加的趋势，癌症是国人十大死因之一，且已连续二十七年为居十大死因的榜首。癌转移的发生为癌症高死亡的主因，如肺癌发生脑转移的预后极差。即使早期的肺癌病人可以开刀切除肿瘤，仍有 25% 将发展成远程癌转移。常见的抗癌药物虽可用于抑制癌细胞生长，但对防止癌复发仍有限。针对促进转移的分子作用可视为前瞻的作法。

15 含有去整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白质 9 (Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 9, ADAM9) 在许多肿瘤中过度表达，例如胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌和肺癌，且 ADAM9 高表现量与癌症病人预后差有关，可当作预测标记。因 ADAM9 表达可帮助肿瘤细胞适应不利的环境，使 ADAM9 被认为可促进肿瘤发展，并且被认为是比其他与癌症相关的金属蛋白酶更好的治疗靶点。ADAM9 因具有切割和释放许多参与癌症进展相关分子的能力而参与肿瘤发生(tumorigenesis)，由于其能够切割和释放参与癌症进展的许多分子而参与肿瘤发生，并且肿瘤周围的基质细胞所分泌的 ADAM9 可通过新血管形成(neovascularization)促进肿瘤发展。

25 先前研究的结果显示，抑制 ADAM9 表达及其下游信号传导可显著延长肺肿瘤小鼠的存活时间。而从肺癌和乳腺癌的临床样本明显可见，肿瘤标本中 ADAM9 表现水平低的患者存活时间长于 ADAM9 表现水平高的患者。此外，由于 ADAM9 缺陷鼠并无明显表型，代表以 ADAM9 当靶蛋白可能有良好的药物耐受性。

30 发明内容

本发明的一态样是在提供一种 ADAM9 抑制剂的用途，其应用于制备免疫调节剂。

依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中所述免疫调节剂可用于增强癌症免疫疗法的有效性。较佳地，所述癌症免疫疗法的施用对象可为免疫功能低下的患者。

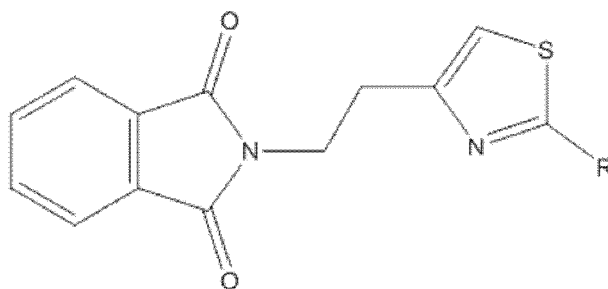
依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中所述免疫调节剂可用于刺激免疫细胞浸润到肿瘤中。较佳地，所述免疫细胞可为 T 细胞、自然杀手细胞、巨噬细胞、嗜中性球、树突状细胞或骨髓来源的抑制细胞。

依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中所述免疫调节剂可用于改变肿瘤微环境的趋化因子种类。

依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中所述免疫调节剂可用于处理具有免疫治疗抗性的肿瘤。较佳地，所述具有免疫治疗抗性的肿瘤可对检查点抑制剂、过继细胞转移、治疗性抗体、治疗疫苗、细胞因子、免疫细胞疗法或其组合具有抗性。其中所述检查点抑制剂可为抗 CTLA-4 抗体、抗 PDL1 抗体或抗 PD-1 抗体。

依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中所述免疫调节剂可与一检查点抑制剂共同配制。较佳地，所述检查点抑制剂可为抗 CTLA-4 抗体、抗 PDL1 抗体或抗 PD-1 抗体。

依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中所述 ADAM9 抑制剂可为式(I)的化合物，或其医药上可接受的盐类或立体异构体，



式(I);

其中 R 为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的 C₁-C₁₈ 的烷基，或为经选自氮、硫和氧的杂原子取代的包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的

杂原子的 C₁-C₁₈ 的烃基，且 R 包含 C₅-C₁₀ 有机环，该有机环为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的芳基。

依据前述的 ADAM9 抑制剂的用途，其中 R 可为 NHR₁，且 R₁ 为 2-噻唑-4-基-乙基-异吡啶-1,3-二酮。

5 借此，本发明实施例的 ADAM9 抑制剂能通过改变肿瘤内免疫细胞的分布，增加免疫细胞的浸润，而具有免疫调节功能，适用于制备免疫调节剂。

附图说明

为了让本发明的上述和其他目的、特征、优点与实施例能更明显易懂，所附图式的说明如下：

图 1A 和图 1B 为式(I)化合物抑制 ADAM9 活性的分析结果图；

图 2A、图 2B、图 2C、图 2D、图 2E、图 2F、图 2G 和图 2H 为式(I)化合物于体外试验的特性分析结果图；

图 3 为剔除 ADAM9 对于肿瘤生长影响的分析结果图；

15 图 4A、图 4B、图 4C 和图 4D 为剔除 ADAM9 后肿瘤组织中 ADAM9、CD4、CD8 和 IFN- γ 的 RNA 分析结果图；

图 5A 和图 5B 为剔除 ADAM9 对于肺转移性肿瘤生长和免疫细胞浸润影响的分析结果图；

图 6 为共同培养目标细胞和效应细胞 24 小时后的细胞凋亡率分析结果图；

20 图 7A 为 ADAM9 抑制剂抗肿瘤作用的分析结果图；

图 7B 为 ADAM9 抑制剂用于治疗同基因原位乳腺肿瘤动物模型的流程图；

图 8A 和图 8B 为 ADAM9 抑制剂对于免疫细胞浸润影响的分析结果图；

图 9 为共同处理 ADAM9 抑制剂和检查点抑制剂的分析结果图；以及

25 图 10A、图 10B 和图 10C 为 ADAM9 抑制剂刺激肿瘤细胞分泌细胞因子的分析结果图。

具体实施方式

以下对于特定实施方式和实施例的描述仅用于说明而非为限制，对本发明所属领域的技术人员而言可依据其所进行各种修改或改变各种非关键参数以

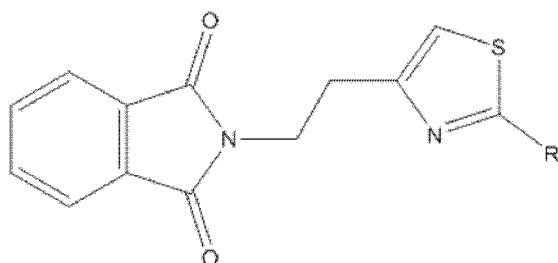
产生基本相似结果。本发明提供多种实施方式。

本发明提供一种 ADAM9 抑制剂的用途，其应用于制备免疫调节剂。所述免疫调节剂可用于刺激免疫细胞浸润到肿瘤中。较佳地，所述免疫细胞可为 T 细胞、自然杀手细胞、巨噬细胞、嗜中性球、树突状细胞或骨髓来源的抑制细
5 胞。此外，所述免疫调节剂可用于改变肿瘤微环境的趋化因子种类或用于增强癌症免疫疗法的有效性。特别是，所述癌症免疫疗法的施用对象可为免疫功能低下的患者。

本发明另提供一种 ADAM9 抑制剂的用途，其应用于制备免疫调节剂。所述免疫调节剂可用于处理具有免疫治疗抗性的肿瘤。较佳地，所述具有免疫治
10 疗抗性的肿瘤可对检查点抑制剂、过继细胞转移、治疗性抗体、治疗疫苗、细胞因子、免疫细胞疗法或其组合具有抗性。其中所述检查点抑制剂可为在免疫细胞活化中用于抑制免疫检查点蛋白的分子，较佳地，可为抗 CTLA-4 抗体、抗 PDL1 抗体或抗 PD-1 抗体。

前述的 ADAM9 抑制剂还可以与检查点抑制剂搭配使用，以增强癌症免疫
15 疗法的有效性。此外，前述的 ADAM9 抑制剂还可以与化学治疗剂和/或检查点抑制剂搭配使用，以作为治疗癌症的医药组合物。

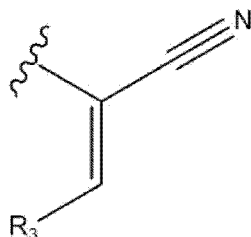
所述 ADAM9 抑制剂可为式(I)的化合物，或其医药上可接受的盐类或立体异构体，



式(I);

其中 R 为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的 C₁-C₁₈ 的烷基，
20 或为经选自氮、硫和氧的杂原子取代的包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的 C₁-C₁₈ 的烷基，且 R 包含 C₅-C₁₀ 有机环，该有机环为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的芳基。

依据前述的式(I)化合物，其中 R 可为二级胺、酰胺、NHR₁、NHCOR₂ 或如式(i)所示的一结构：



式(i)；

其中 R₁ 可为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的芳基。较佳地，R₁ 可为 2-噻唑-4-基-乙基-异吲哚啉-1,3-二酮
5 (2-thiazol-4-yl-ethyl-isoindoline-1,3-dione)。R₂ 可为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的苯基或苯并杂环基。较佳地，R₂ 可为苯并噻吩 (benzothiophene)。R₃ 可为任选地取代包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的苯基、苯并杂环基或杂环基。

除非另有说明，本文中及本说明书所述的「一」及「一个」意指文章中的
10 文法对象为一或多个(即至少一个)。此外，类别为包含于该类别的所有成员的缩写，例如，C₁-C₃ 的烷基为对所有 C₁-C₃ 的烷基的缩写，举例而言，C₁-C₃ 的烷基包含甲基、乙基、丙基及其异构体。

下列用语、词组和符号通常旨在具有以下阐述的含义，除非使用它们的上
下文中另有说明。以下缩写词和术语具有指示的含义。

15 本说明书所述的「烯基」是指选自包含至少一个 C=C 双键和碳原子数为 2-18 个、2-12 个或 2-6 个的直链和支链的烃基。烯基的实例可选自但不限于乙烯基或乙炔基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和六-1,3-二烯基团。

20 本说明书所述的「芳基」是指选自以下的基团：5-和 6-元碳环芳环，例如苯基、双环系统和三环系统。其中所述的双环系统可为 7-12 元双环系统，其中至少一个环是碳环和芳香环，其选自但不限于萘、二氢化茚和 1,2,3,4-四氢喹啉。所述的三环系统可为 10-15 元三环系统，其中至少一个环是碳环和芳香

环，例如芴。举例而言，芳基选自与任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-至 7-元环烷基或杂环稠合的 5-和 6-元碳环芳环。当碳环芳环与杂环稠合时，连接点在碳环芳环上，当碳环芳环与环烷基稠合时，连接点可以在碳环芳环或环烷基上。由取代的苯衍生物形成并在环原子上具有自由价的二价基团被称为取代的亚苯基基团。通过从具有自由价的碳原子移除一个氢原子而源于名称以“-基(-idene)”结尾的单价多环烷基基团的二价基团通过添加“-亚基(-yl)”至相应单价基团的名称中来命名，例如具有两个连接点的萘基被称为亚萘基。然而，芳基不包含杂芳基或与杂芳基重迭，本说明书下文分别定义。因此，如果一个或多个碳环芳环与杂环芳环稠合，则所得的环系统是杂芳基，而非本说明书所定义的芳基。

本说明书所述的「杂芳基」是指选自以下的基团：5-至 7-元芳族单环，包含 1、2、3 或 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其余的环原子为碳；包含 1、2、3 或 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 8-至 12-元双环，其余环原子为碳，并且其中至少一个环为芳族且至少一个杂原子存在于芳香环。例如，杂芳基包含与 5-至 7-元环烷基环稠合的 5-至 7-元杂环芳环。前述稠合的双环杂芳基环系统，其中仅一个环包含至少一个杂原子，连接点可以在杂芳环或环烷基环上。当杂芳基中硫和氧原子的总数超过 1 时，该些杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中，杂芳基中硫和氧原子的总数不大于 2，在另一些实施方案中，芳族杂环中硫和氧原子的总数不大于 1。杂芳基的实例包含但不限于(从分配优先级 1 的链接位置开始编号)吡啶基(如 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)、喹啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异恶唑基、恶唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻吩基、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基(如 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)、吡唑并吡啶基(如 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)、苯并恶唑基(如苯并[d]恶唑-6-基)、哌啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-噻吩-3,4-二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基(如苯并[d]噻唑-6-基)、吲唑基(如 1H-吲唑)-5-基)和 5,6,7,8-四氢异喹啉。

化合物可含有不对称中心，因此可作为镜像异构物存在。当化合物具有两个或更多个不对称中心时，可另外作为非镜像异构物存在。镜像异构物和非镜像异构物属于更广泛的立体异构体类别。所有可能的立体异构体包含如实质上纯的可分离的镜像异构物、其外消旋混合物以及非镜像异构物的混合物。化合物的所有立体异构体和/或其药学上可接受的盐皆被包含在适用的情况下。除非另有说明，否则提及的异构体适用于任何可能的异构体。而当异构体组合物未指定时，包含所有可能的异构体。

本说明书所述的「药学上可接受的盐」包含但不限于与无机酸形成的盐以及与有机酸形成的盐。与无机酸形成的盐可选自例如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐和硝酸盐。与有机酸形成的盐可选自例如马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、链烷酸盐(例如乙酸盐)以及与 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 形成的盐，其中 n 为 0 至 4。药学上可接受的阳离子的实例包含但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

此外，若化合物是作为酸加成盐，则可以通过碱化酸式盐的溶液来获得游离碱。相反，如果产物是游离碱，则可以通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并以酸处理所述溶液，再依照碱化合物制备酸加成盐的常规方法来制备加成盐(例如药学上可接受的加成盐)。本领域技术人员可在没有过度实验的情况下使用的各种合成方法来制备无毒的药学上可接受的加成盐。

本说明书所述的「治疗」是指将至少一种化合物和/或至少一种立体异构体和/或至少一种其药学上可接受的盐施用予有需要的受试者，例如癌症患者。

本说明书所述的「有效量」是指有效「治疗」受试者的疾病或病症的至少一种化合物和/或其至少一种立体异构体和/或至少一种其药学上可接受的盐的量。有效量与所施用的组织、系统、动物或人的生物或医学反应有一定程度上的相关性，例如当施用其足以在一定程度上防止一种或多种疾病或病症的发展或减轻一种或多种所治疗的病症或病症的症状。治疗有效量将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄和体重等而变化。

本说明书所述的「癌症」是指或描述哺乳动物中以细胞生长失调为典型特征的生理状况。「肿瘤」包括一种或多种癌细胞。癌症的实例包含但不限于：癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。此类癌症的更具体的

实例包含鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包含小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺瘤和肺鳞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包含胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌，以及头颈癌。

本发明的化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可单独使用或与至少一种其它治疗剂合并使用进行治疗。在一些实施方案中，化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可以与至少一种另外的治疗剂合并使用。所述至少一种另外的治疗剂可以选自抗过度增殖剂、抗癌剂和化学治疗剂。本说明书揭示的化合物和/或一种药学上可接受的盐可以与单一剂型中的至少一种其他治疗剂一起施用，或作为单独剂型施用。当作为单独剂型施用时，可以在施用本说明书揭示的化合物和/或一种药学上可接受的盐之前，同时或之后施用至少一种其他治疗剂。

本说明书所述的「化学治疗剂」是指用于治疗癌症的化学化合物而不论其作用机理。化学治疗剂包含用于「靶向治疗」和常规化疗的化合物。合适的化学治疗剂可以选自：诱导细胞凋亡试剂、多核苷酸(例如核酶)、多肽(例如酶)、药物、生物模拟物、生物碱、烷化剂、抗肿瘤抗生素、抗代谢药物、激素、铂化合物、与抗癌药物、毒素和/或放射性核素结合的单株抗体、生物反应调节剂(例如 IFN- α 等干扰素和 IL-2 等白细胞介素)、过继免疫治疗剂、造血生长因子、诱导肿瘤细胞分化的药剂(例如全反式维甲酸)、基因治疗试剂、反义治疗试剂和核苷酸、肿瘤疫苗以及血管生成抑制剂。

化学治疗剂的实例包含但不限于厄洛替尼(Erlotinib, Talecech[®], Genentech/OSI Pharm); 硼替佐米(Bortezomib, VELCADE[®], Millennium Pharm); 氟维司群(Fulvestrant, FASLODEX[®], AstraZeneca); 舒尼替尼(Sunitinib, SUTENT[®], 辉瑞); 来曲唑(Letrozole, FEMARA[®], 诺华); 甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate, GLEEVEC[®], Novartis); PTK787/ZK 222584(诺华); 奥沙利铂(Oxaliplatin, Eloxatin[®], Sanofi); 5-FU(5-氟尿嘧啶); 亚叶酸钙(Leucovorin); 雷帕霉素(Rapamycin, 西罗莫司, RAPAMUNE[®], Wyeth); 拉帕替尼(Lapatinib, TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline); 洛那法尼(Lonafarnib, SCH 66336); 索拉非尼(Sorafenib, NEXAVAR[®], 拜耳); 伊立替康

(Irinotecan, CAMPTOSAR®, 辉瑞)和吉非替尼(Gefitinib, IRESSA®, 阿斯特捷利康); AG1478、AG1571(SU 5271, Sugen); 烷基化剂, 例如噻替哌(thiotepa)和环磷酰胺(cyclophosphamide); 烷基磺酸盐, 例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和呱泊舒凡(piposulfan); 氮杂环庚烷, 例如苯并二氮(benzodepa)、
5 碳喹啉(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa); 乙烯亚胺和甲基蜜胺类, 例如六甲蜜胺(altretamine)、三亚乙基蜜胺(triethylenemelamine)、
三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基蜜胺(trimethylolomelamine); 乙酰生
合成物(acetogenins), 例如布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone); 喜
10 树碱(camptothecin), 例如合成类似物托泊替康(topotecan); 苔藓抑素
(bryostatin); 海绵多烯酮(callystatin)、CC-1065 及其阿多来新(adozelesin)、卡
折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物; 隐藻素(cryptophycins),
例如隐藻素 I 和隐藻素 8; 多拉司他汀(dolastatin); 倍癌霉素(duocarmycin)及其
合成类似物(例如 KW-2189 和 CB1-TM1); 艾槽素(eleutherobin); 水鬼蕉碱
15 (pancratistatin); sarcodictyin; 海绵抑素(spongistatin); 氮芥类(nitrogen mustards),
例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chloronaphazine)、胆磷酰胺
(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙
基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、
美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫
20 司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥末(uracil mustard); 亚硝
基脲类, 例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀
(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀
(ranimustine); 抗生素类, 例如烯二炔类抗生素(enediyne)(例如加利车霉素
(calicheamicin), 尤其是加利车霉素 γ II 和加利车霉素 ω II; 葱环类抗生素
25 (dynemicin), 包括 dynemicin A; 二膦酸盐类(bisphosphonates), 例如氯膦酸盐
(clodronate); 埃斯波霉素(esperamicin); 以及新制癌素(neocarzinostatin)发色团
和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素
(actinomycin)、氨茴霉素(anthramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素
(bleomycin)、放线菌素 C(cactinomycin)、carabycin、洋红霉素(carminomycin)、
30 嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素 D(dactinomycin)、

柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二氮-5-氧-L-正亮氨酸；
ADRIAMYCIN®多柔比星(doxorubicin)，包含吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多
柔比星、2-吡咯代多柔比星和脱氧多柔比星；表柔比星(epirubicin)、依索比星
(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类
5 (mitomycins) 例如丝裂霉素 C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素
(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素
(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星
(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素
(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；
10 抗代谢物类，例如甲氨蝶呤(methotrexate)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物，
例如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤(methotrexate)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲
曲沙(trimetrexate)；嘌呤类似物，例如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤
(mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine)；嘧啶类似物，
例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(azauridine)、卡莫
15 氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷
(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素类，例如
卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、表硫雄醇
(epitiostanol)、美雄烷(mepitiothane)、睾内酯(testolactone)；抗肾上腺类，例如
氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；叶酸补
20 充剂，例如亚叶酸(folinic acid)；醋葡醛内酯(aceglatone)；醛磷酰胺糖苷
(aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶
(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；bestrabucil；比生群(bisantrene)；依达曲沙
(edatraxate)；地磷酰胺(defosfamide)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌
(diaziquone)；elfornithine；依利醋铵(elliptinium acetate)；埃坡霉素(epothilone)；
25 依托格鲁(etoglucid)；硝酸镓；羟脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；氯尼达
明(lonidamine)；美登木素生物碱类(maytansinoids)，例如美登素(maytansine)
和安丝菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；
莫呱达醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；喷司他丁(pentostatin)；蛋氨酸
芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸
30 (podophyllinic acid)；2-乙基酰肼(ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；多

糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, OR); 雷佐生(razoxane); 根霉素(rhizoxin); 西佐喃(sizofiran); 螺旋锗(spirogermanium); 细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌(triaziqune); 2, 2', 2''-三氯三乙胺; 单端孢菌素类(trichothecenes), 尤其是 T-2 毒素、疣孢菌素(verrucarin)A、杆孢菌素(roridin)A
5 和蛇行菌素(anguidin); 乌拉坦(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露莫司汀(mannomustine); 二溴甘露醇(mitobronitol); 二溴卫矛醇(mitolactol); 呱泊溴烷(pipobroman); gacytosine; 阿糖胞苷(arabinoside)(“Ara-C”); 环磷酰胺(cyclophosphamide); 塞替派(thiotepa); 类紫杉醇类(taxoids), 例如 TAXOL® 帕利他塞(paclitaxel, Bristol-Myers Squibb
10 Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE® 不含克列莫佛(Cremophor)、清蛋白改造纳米颗粒剂型帕利他塞(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)和 TAXOTERE® 多西他塞(doxetaxel, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 苯丁酸氮芥(chlorambucil); GEMZAR® 吉西他滨(gemcitabine); 6-硫鸟嘌呤(thioguanine); 巯基嘌呤(mercaptopurine); 甲氨蝶呤(methotrexate); 铂类
15 似物, 例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin); 长春碱(vinblastine); 铂(platinum); 依托泊苷(etoposide)(VP-16); 异环磷酰胺(ifosfamide); 米托蒽醌(mitoxantrone); 长春新碱(vincristine); NAVELBINE® 长春瑞滨(vinorelbine); 能灭瘤(novantrone); 替尼泊苷(teniposide); 依达曲沙(edatrexate); 道诺霉素(daunomycin); 氨基蝶呤(aminopterin); 希罗达(xeloda);
20 伊本膦酸盐(ibandronate); 伊立替康(irinotecan)(Camptosar, CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸(DMFO); 类维生素 A(例如维甲酸); 以及上述任一种药学上可接受的盐、酸和衍生物。

「化学治疗剂」还可以选自: (i) 用来调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素药, 例如抗雌激素(anti-estrogens)和选择性雌激素受体调节剂(selective
25 estrogen receptor modulators, SERM), 包含他莫昔芬(tamoxifen)(包括 NOLVADEX®、他莫昔芬柠檬酸盐(tamoxifen citrate))、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和 FARESTON®; (ii) 抑制调节肾上腺中的雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂,
30 例如 4(5)-咪唑、氨基鲁米特(aminoglutethimide)、MEGASE®(醋酸甲地孕酮)、

AROMASIN®(依西美坦; 辉瑞)、福美坦(formestanie)、法罗唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏罗唑)、FEMARA®(来曲唑; 诺华)和 ARIMIDEX®(阿那罗唑; 阿斯捷利康); (iii)抗雄激素类, 例如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin); 以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环胞嘧啶核苷类似物); (iv)蛋白激酶抑制剂, 例如 MEK 抑制剂(W02007/044515); (v)脂质激酶抑制剂; (vi)反义寡核苷酸, 特别是抑制与异常的细胞增殖相关的信号转导途径中的基因例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras; (vii)核酶, 例如 VEGF 表达抑制剂(例如 ANGIOZYME®)和 HER2 表达抑制剂; (viii)疫苗, 例如基因治疗疫苗, 例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 和 VAXID®; PROLEUHN® rIL-2; 拓扑异构酶 I 抑制剂, 例如 LURTOTECAN® 和 ABARELIX© rmRH; (ix)抗血管生成剂, 例如贝伐珠单抗(AVASTIN®, Genentech); 以及上述任一种的药学可接受的盐、酸和衍生物。

「化学治疗剂」也可以选自治疗性抗体, 例如阿仑珠单抗(Campath)、贝伐珠单抗(AVASTIN®, Genentech); 西妥昔单抗(ERBITUX®, Imclone); 帕木单抗(VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔单抗(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idee)、帕妥珠单抗(OMNITARG™, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫单抗(Bexxar, Corixa), 以及抗体药物偶联物, 吉妥珠单抗奥加米星(MYLOTARG®, Wyeth)。

具有作为化学治疗剂的治疗潜力的人源化单株抗体, 与其目标化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可以选自: 阿仑珠单抗(alemtuzumab)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿利珠单抗(atlizumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、比伐珠单抗美登素(bivatuzumab mertansine)、美坎珠单抗美登素(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马

妥珠单抗(matuzumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗(natalizumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕考珠单抗(pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、帕妥珠单抗(pertuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、ralivizumab、雷珠单抗(ranibizumab)、瑞利珠单抗(reslivizumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、西利珠单抗(siplizumab)、松妥珠单抗(sontuzumab)、他珠单抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗(urtoxazumab)和维西珠单抗(visilizumab)。

兹以下列具体试验例进一步示范说明本发明，用以有利于本发明所属技术领域通常知识者，可在不需过度解读的情形下完整利用并实践本发明，而不应将这些试验例视为对本发明范围的限制，但用于说明如何实施本发明的材料及方法。

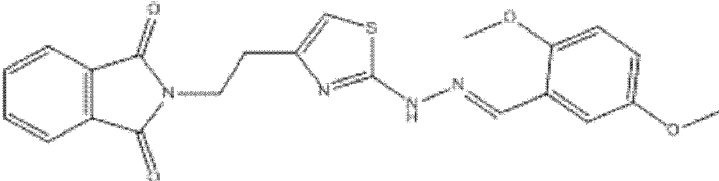
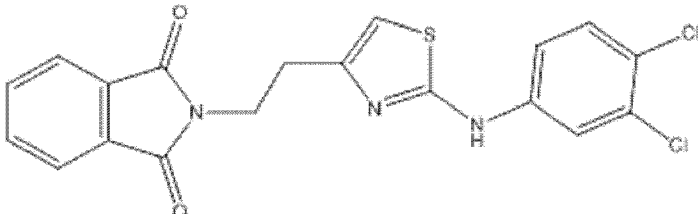
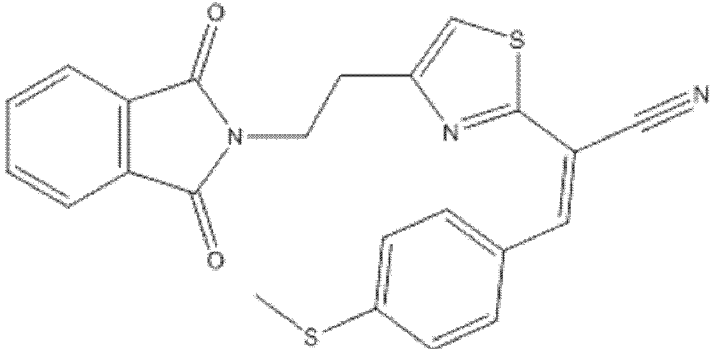
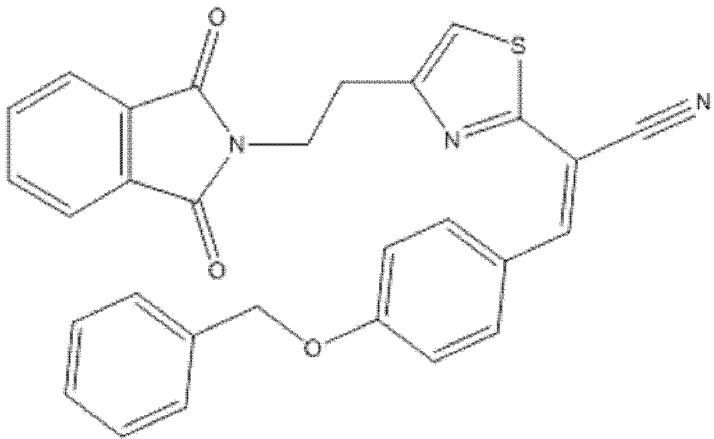
本发明提出一种 ADAM9 抑制剂的新颖用途，其应用于制备免疫调节剂，于本发明的说明书中以式(I)化合物作为 ADAM9 抑制剂的实施例，以说明 ADAM9 抑制剂具有本发明范围所请的功效。

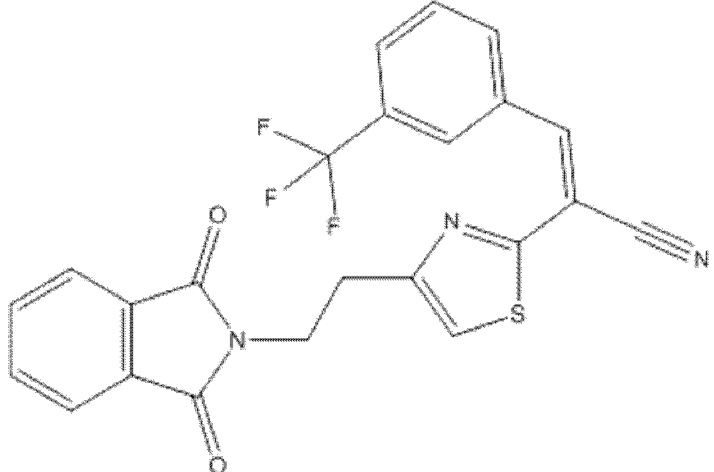
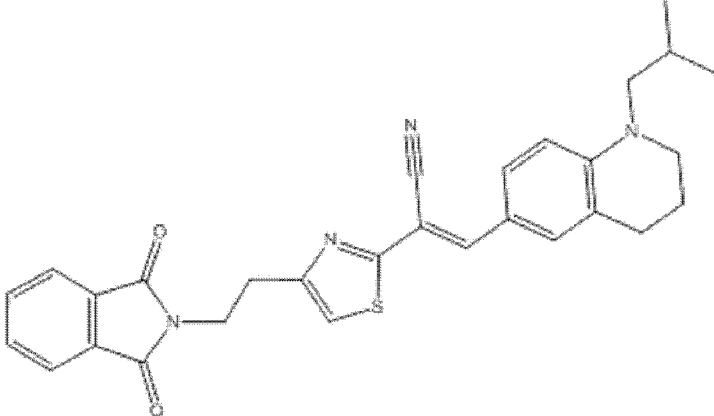
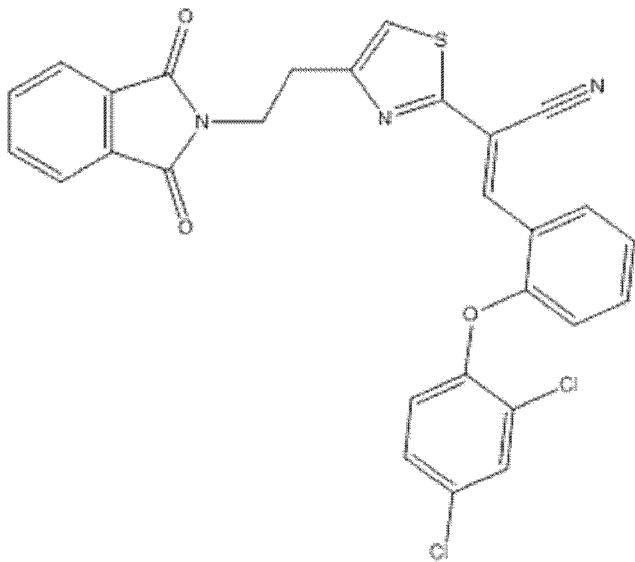
一、式(I)化合物的化学合成与结构鉴定

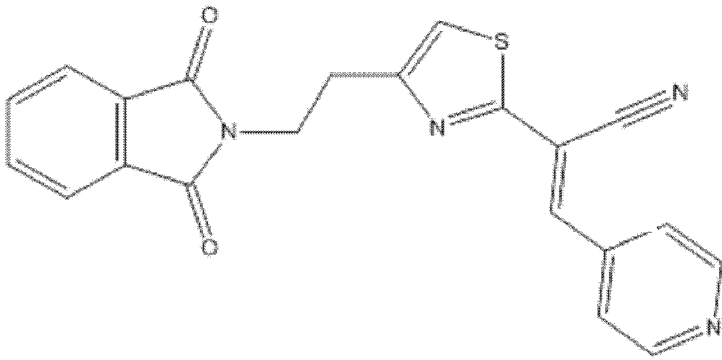
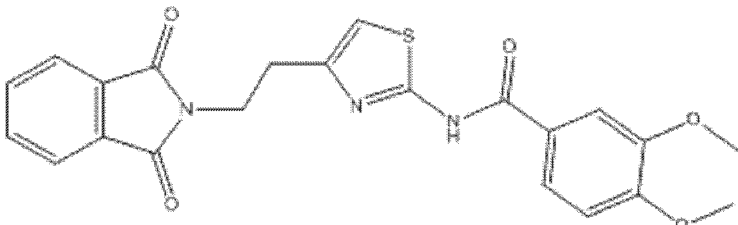
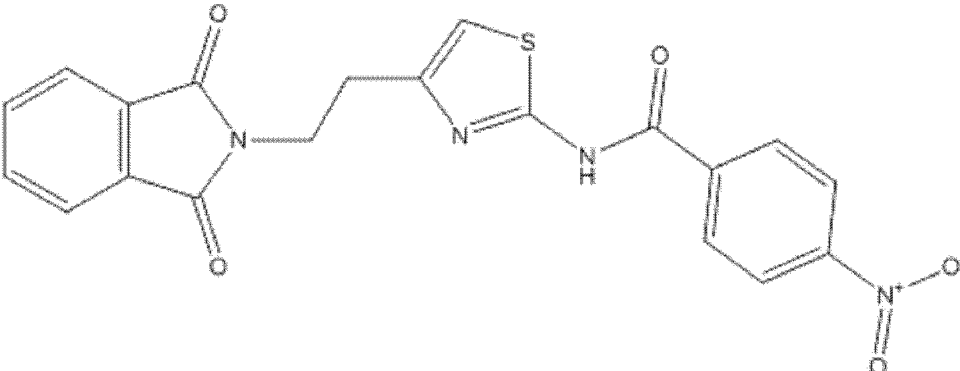
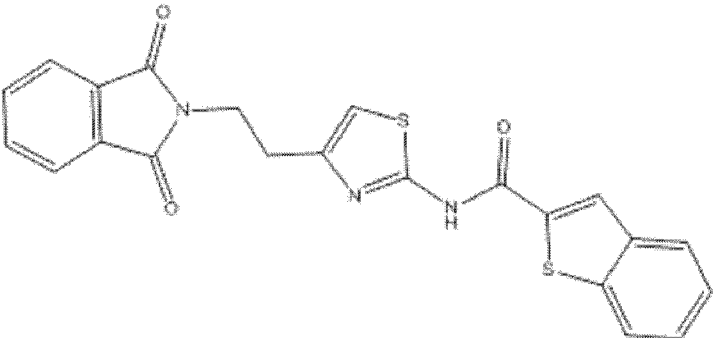
本发明实施例的具有式(I)所示结构的衍生物，针对能抑制 ADAM9 活性的结构设计合成，并使用分子对接方法来实际筛选可以适合 ADAM9 的金属蛋白酶结构域的催化位点的化合物结构。

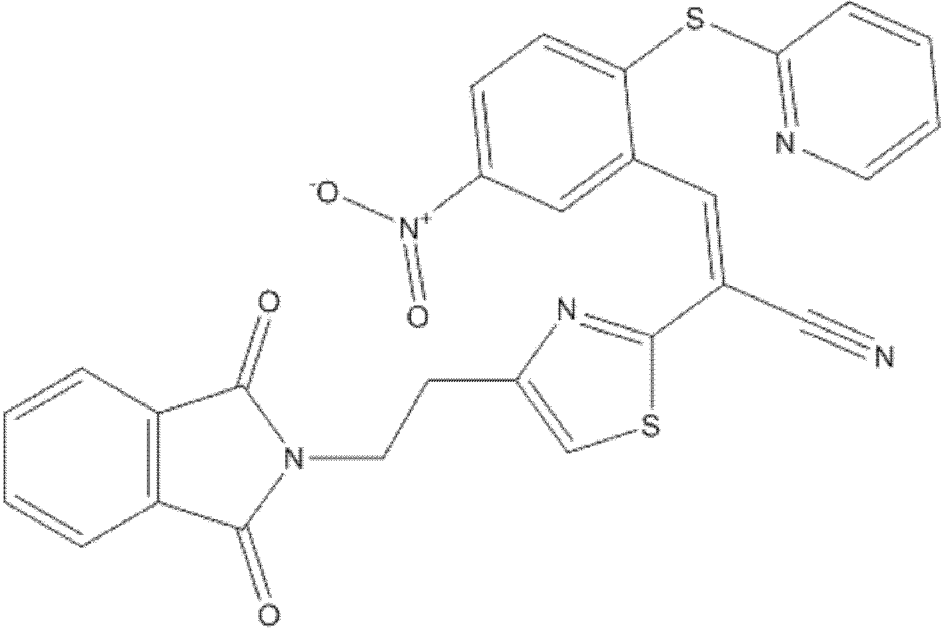
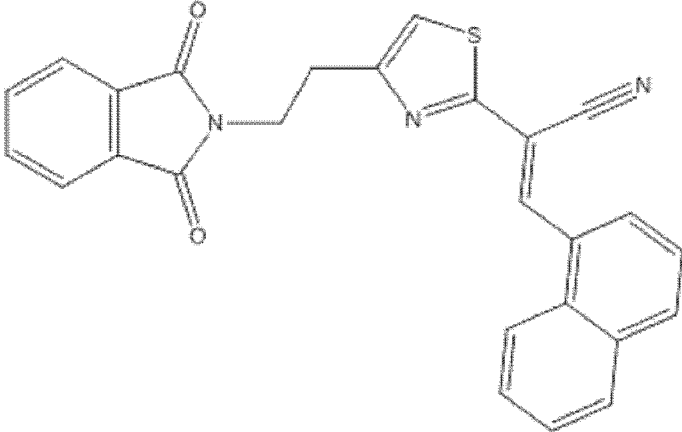
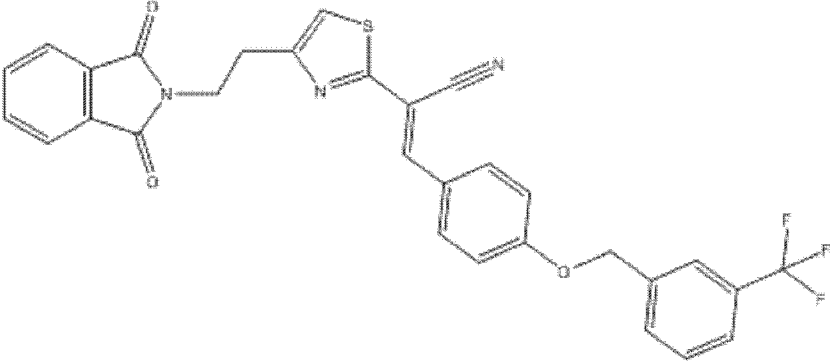
请参照下表一，为式(I)化合物的实施例 1 至实施例 32 的结构式。

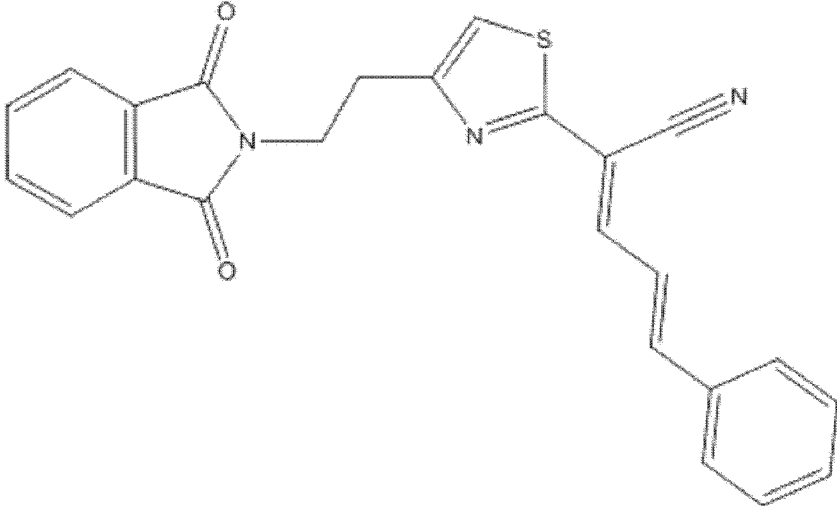
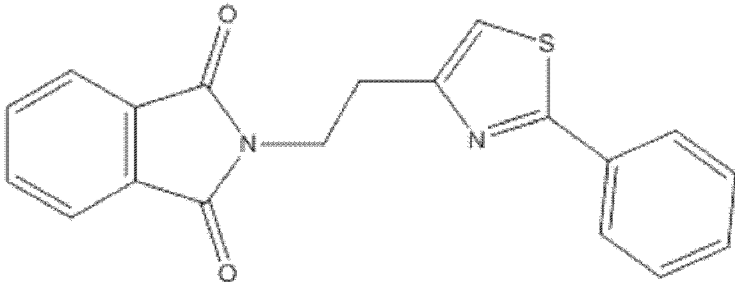
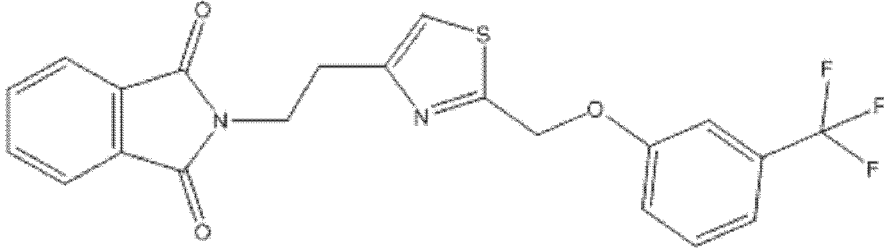
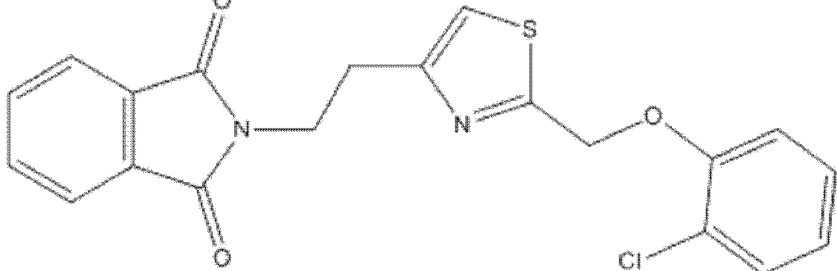
表一

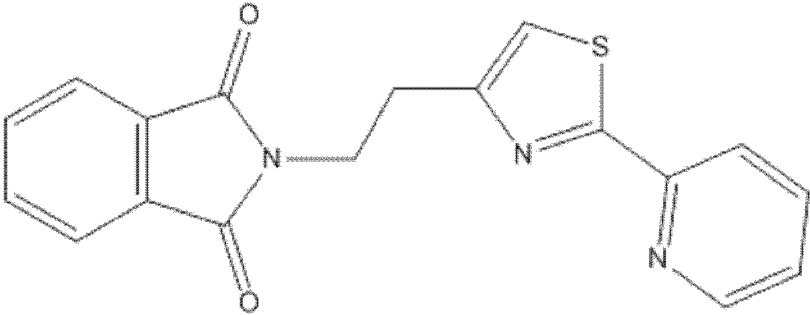
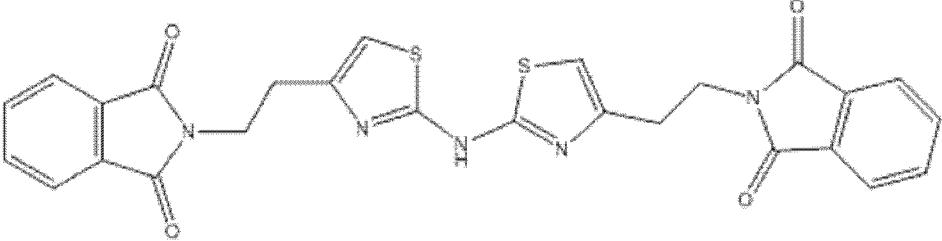
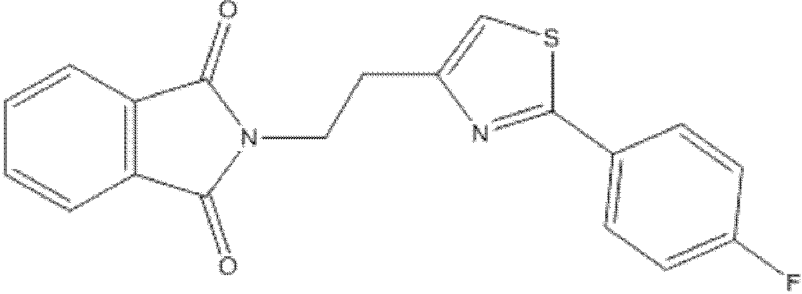
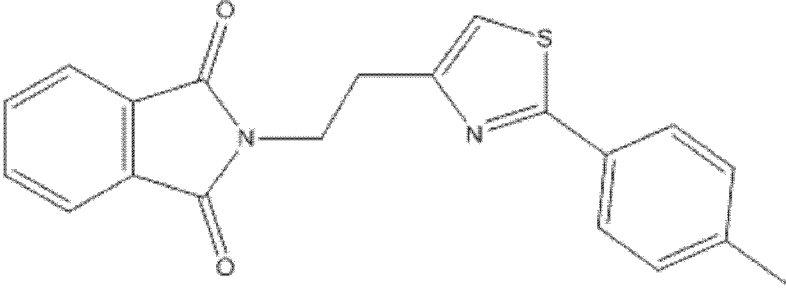
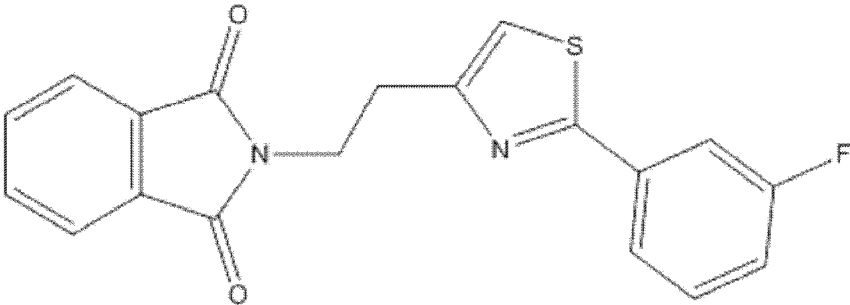
实施例编号	化合物	结构式
1	2X-0295	 <p>The structure of compound 2X-0295 consists of a benzimidazole-2,5-dione core. The nitrogen atom at position 1 is connected via a propyl chain to the 2-position of a thiazole ring. The 4-position of the thiazole ring is connected via an NH group to the nitrogen atom of an imine. The imine is further connected to a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring.</p>
2	2X-0336	 <p>The structure of compound 2X-0336 features a benzimidazole-2,5-dione core. The nitrogen at position 1 is linked through a propyl chain to the 2-position of a thiazole ring. The 4-position of the thiazole ring is connected via an NH group to a 3,4-dichlorophenyl ring.</p>
3	4X-0296	 <p>The structure of compound 4X-0296 is a complex molecule. It contains a benzimidazole-2,5-dione core. The nitrogen at position 1 is connected via a propyl chain to the 2-position of a thiazole ring. The 4-position of the thiazole ring is connected via a methylene group to a carbon atom that is part of a double bond. This double bond is also connected to a nitrile group (-C≡N) and a methylene group. The methylene group is further connected to a 4-(methylsulfanyl)phenyl ring.</p>
4	4X-0301	 <p>The structure of compound 4X-0301 is similar to compound 4X-0296. It features a benzimidazole-2,5-dione core. The nitrogen at position 1 is connected via a propyl chain to the 2-position of a thiazole ring. The 4-position of the thiazole ring is connected via a methylene group to a carbon atom that is part of a double bond. This double bond is also connected to a nitrile group (-C≡N) and a methylene group. The methylene group is further connected to a 4-(benzyloxy)phenyl ring.</p>

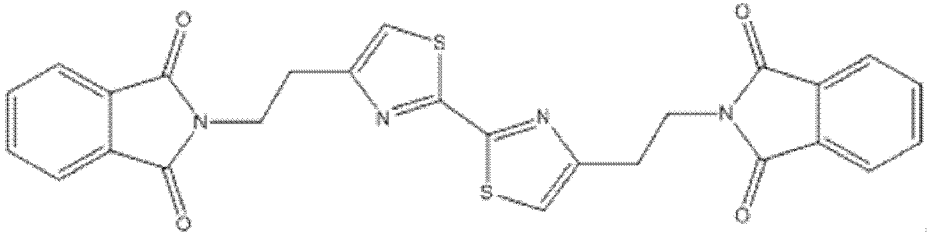
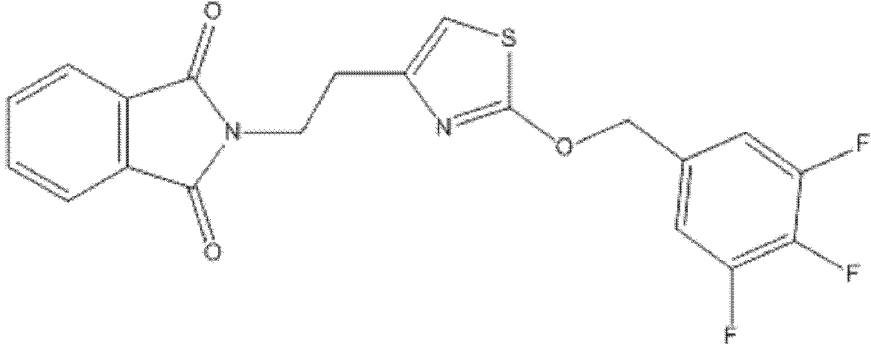
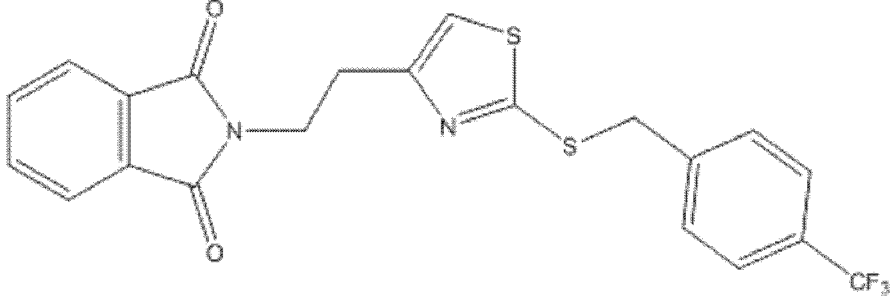
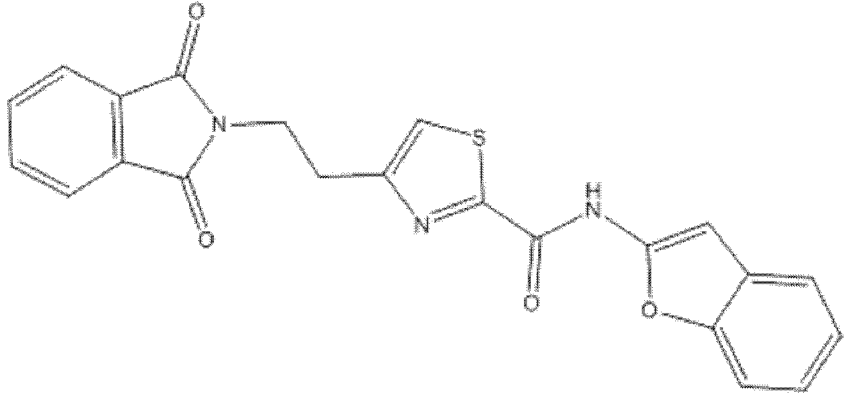
5	4X-0302	 <chem>O=C1OC(=O)c2ccccc12CCc1ccsc1C=C(C#N)c2cc(F)c(F)cc2</chem>
6	4X-0311	 <chem>CC(C)CN1CCc2ccccc12C=C(C#N)c1ccsc1CCN1C(=O)c2ccccc12</chem>
7	4X-0312	 <chem>Clc1ccc(Oc2ccccc2)cc1C=C(C#N)c1ccsc1CCN1C(=O)c2ccccc12</chem>

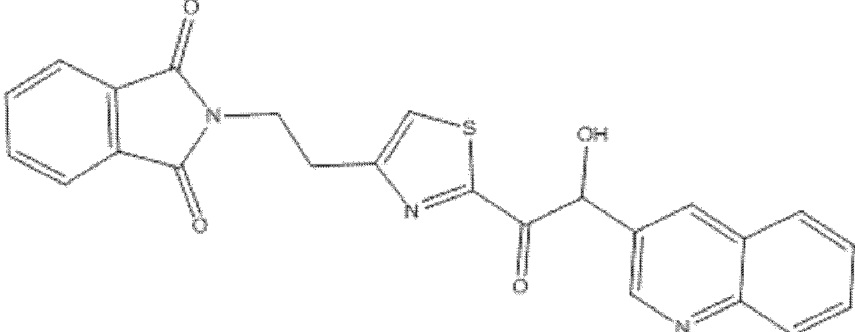
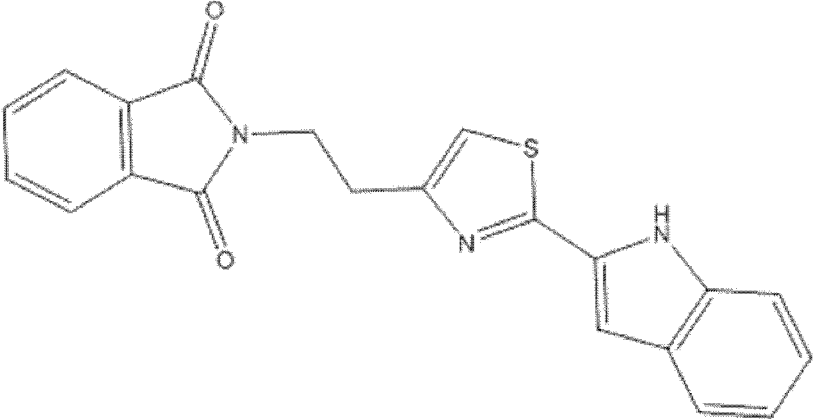
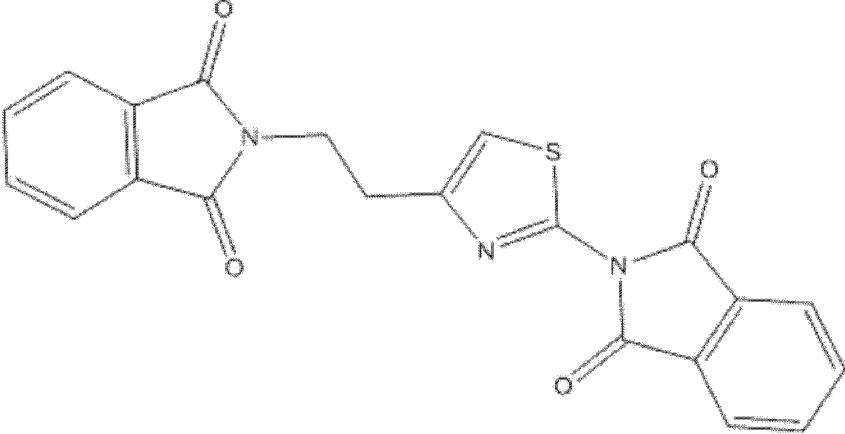
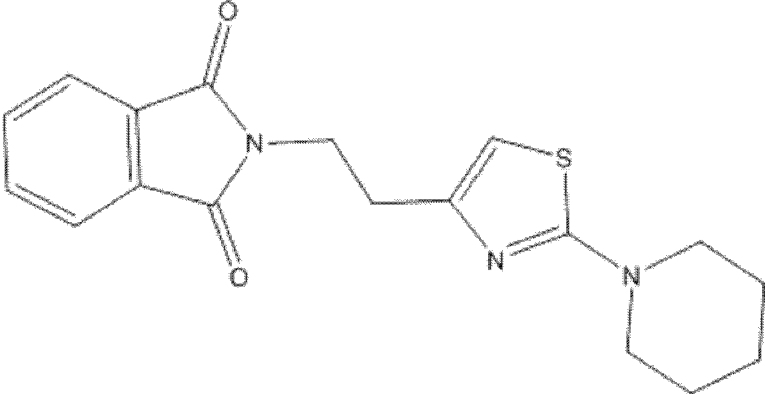
8	4X-0314	
9	5X-0314	
10	6X-0202	
11	SW2	

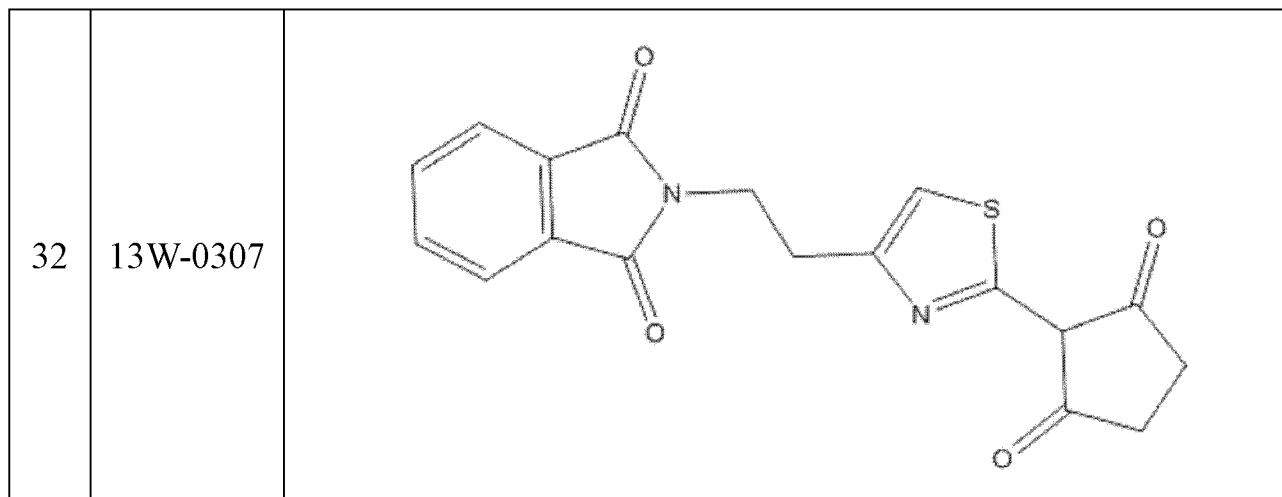
12	6X-0229	 <p>Chemical structure 6X-0229: A benzimidazole-2,5-dione core is connected via a propyl chain to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a cyano group and a vinyl group. The vinyl group is further substituted with a nitro group and a 2-(pyridin-2-yl)sulfanylphenyl group.</p>
13	6X-0309	 <p>Chemical structure 6X-0309: A benzimidazole-2,5-dione core is connected via a propyl chain to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a cyano group and a vinyl group. The vinyl group is further substituted with a fluorenyl group.</p>
14	6X-0310	 <p>Chemical structure 6X-0310: A benzimidazole-2,5-dione core is connected via a propyl chain to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a cyano group and a vinyl group. The vinyl group is further substituted with a 4-(2-(trifluoromethyl)ethoxy)phenyl group.</p>

15	6X-0311	 <chem>O=C1C(=O)N(CCC2=CN=C(S2)C(=C(C#N)C=C3C=CC=CC3)C=C4C=CC=CC4)C1=CC=C5C=CC=CC54</chem>
16	11W-0296	 <chem>O=C1C(=O)N(CCC2=CN=C(S2)C3=CC=CC=C3)C1=CC=C4C=CC=CC4</chem>
17	12W-0232	 <chem>O=C1C(=O)N(CCC2=CN=C(S2)CCOC3=CC=C(C(F)(F)F)C=C3)C1=CC=C4C=CC=CC4</chem>
18	12W-0264	 <chem>O=C1C(=O)N(CCC2=CN=C(S2)CCOC3=CC=C(Cl)C=C3)C1=CC=C4C=CC=CC4</chem>

19	12W-0266	
20	SW1	
21	12W-0272	
22	12W-0274	
23	12W-0275	

24	12W-0290	
25	13W-0300	
26	13W-0301	
27	13W-0302	

28	13W-0303	
29	13W-0304	
30	13W-0305	
31	13W-0306	



5 试验上于实施例 1 至实施例 32 中选择化合物 6X-0310 的衍生物进行试验。所挑选出的化合物分别为化合物 4X-0296、化合物 SW1、化合物 2X-0295、化合物 SW2、化合物 12W-0264 和化合物 6X-0310。试验上另包含非以化合物 6X-0310 为核心结构的化合物 9R-0655、化合物 MS-1176、化合物 5W-0369 和化合物 161。

10 请参照图 1A、图 1B 和表二，为式(I)化合物抑制 ADAM9 活性的分析结果图。图 1A 为将 Bm7 肺癌细胞分别处理前述的化合物 6X-0310 的衍生物后，在无贴附培养条件下进行培养，再以西方墨点法侦测 Bm7 肺癌细胞中 ADAM9 和 CDCP1 表现，其中 EF1 α 为内部参照，阴性对照组为未处理药物的 Bm7 肺癌细胞。图 1A 的结果显示，化合物 4X-0296、化合物 SW1、化合物 2X-0295、化合物 SW2、化合物 12W-0264 和化合物 6X-0310 皆可降低 CDCP1 的表现。试验上进一步将实施例 1 至实施例 32 的式(I)化合物进行细胞毒性测定，以测量本发明的式(I)化合物在肺癌细胞系中的 IC₅₀ 值，测试结果请参照图 1B 和表二，图 1B 为化合物 9R-0655、化合物 4X-0296、化合物 SW1、化合物 2X-0295、化合物 SW2、化合物 12W-0264、化合物 MS-1176 和化合物 6X-0310 对 Bm7 肺癌细胞的细胞毒性测定分析结果图，表二为实施例 1 至实施例 32 的对不同的肿瘤细胞株的细胞毒性测定分析结果，其中「+」表示具有抑制肿瘤细胞生长的效果，数字为 IC₅₀ 值(单位为 μ M)。

表二

	293	HNOF	A549	H1299	TC1	Bm7brm x2	Bm7brm x2-1st	Bm7brmx 2-2nd	231- brm	PE10 WBC
2X-0295	+	+	+	+	+	+	+	+		

	77.38	78.36	1018.87	72.04	78.98	75.22	53.21	267.05		
2X-0336	+	+	+	+	+	+	+	+		
	58.70	80.00	127.89	100.63	55.94	117.20	37.64	62.96		
4X-0296	+	+	+	+	+	+	+	+		
	79.21	96.15	166.67	94.52	73.56	92.04	39.32	447.42		
4X-0301	+	+	+	+	+	+	+	+		
	49.47	77.57	160.69	102.03	71.93	128.12	61.24	310.06		
4X-0302	+	+	+	+	+	+	+	+		
	55.71	151.73	115.86	189.77	125.47	852.37	519.79	433.56		
4X-0311	+	+	+	+	+	+	+	+		
	62.92	80.74	237.69	>125	345.26	60.59	34.36	86.62		
4X-0312	+	+	+	+	+	+	+	+		
	134.45	262.41	644.23	120.73	135.60	300.56	63.42	491.31		
4X-0314	+	+	+	+	+	+	+	+		
	268.51	152.70	526.97	38427.78	175.55	201.75	1421.11	15700.42		
5X-0314	+	+	+	+	+	+	+	+		
	49.33	85.71	183.89	115.76	202.40	66.50	50.99	90.64		
6X-0202	+	+	+	+	+	+	+	+		
	47.61	78.29	765.74	335.39	124.55	>125	68.64	1272.20		
SW2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	15.02	61.87	457.79	32.05	64.15	52.73	44.31	45.06	7.55	76.45
6X-0229	+	+	+	+	+	+	+	+		
	132.66	145.39	108.81	170.73	166.67	374.17	56.18	113.26		
6X-0309	+	+	+	+	+	+	+	+		
	82.17	113.86	>125	93.84	89.41	89.77	627.84	384.92		
6X-0310	+	+	+	+	+	+	+	+		
	58.85	141.25	199.93	116.04	110.71	175.76	54.55	250.40		
6X-0311	+	+	+	+	+	+	+	+		
	231.10	410.98	210.68	505.32	>125	>125	>50	590.29		

11W-0296	+	+	+	+	+	+	+	+		
	62.56	92.01	420.83	233.84	259.30	1256.68	175.41	147.46		
12W-0232	+	+	+	+	+	+	+	+		
	73.60	103.44	184.10	119.13	99.20	138.49	>50	77.67		
12W-0264	+	+	+	+	+	+	+	+		
	59.74	>125	161.74	137.86	88.87	99.22	40.94	151.38		
12W-0266	+	+	+	+	+	+	+	+		
	121.60	183.83	190.18	253.05	169.36	429.34	88.79	133.70		
SW1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	81.26	97.77	434.33	76.93	80.40	71.56	40.38	43.49	4.50	14509
12W-0272	+	+	+	+	+	+	+	+		
	133.50	600.30	177.34	844.87	822.56	390.77	129.99	264.35		
12W-0274	+	+	+	+	+	+	+	+		
	21.84	125.10	>125	203.39	161.35	913.41	80.59	471.79		
12W-0275	+	+	+	+	+	+	+	+		
	109.25	129.23	198.68	156.48	103.30	212.07	97.03	440.96		
12W-0290	+	+	+	+	+	+	+	+		
	69.39	147.01	>125	159.13	398.96	845.10	84.18	3976.53		
13W-0300	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0301	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0302	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0303	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0304	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0305	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0306	+	+	+	+	+	+	+	+		
13W-0307	+	+	+	+	+	+	+	+		

图 1B 和表二的结果显示, 实施例 1 至实施例 32 对于肾脏癌细胞(293)、乳癌细胞(231-brm)和不同的肺癌细胞(A549、H1299、TC1、Bm7brmx2、Bm7brmx2-1st、Bm7brmx2-2nd 和 PE10 WBC)均有毒杀作用, 且与核心结构-化合物 6X-0310 相比, 化合物 SW1、化合物 SW2、化合物 12W-0264、化合物

2X-0295 和化合物 4X-0296 具有更加地肿瘤细胞毒杀效果,特别是化合物 SW1 和化合物 SW2。

5 试验上进一步利用 Autodock v.4.2 计算基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)抑制剂-CGS27023A(Novartis)和化合物 SW1 和化合物 SW2 的 Ki(抑制常数),以评估其是否为潜在的 ADAM9 抑制剂。评估结果请参照表三。

表三

化合物	结合能 (kcal)	Ki (抑制常数)
CGS27023A	-6.64	13470 nM
SW1	-9.49	100 nM
SW2	-9.49	100 nM

10 表三的结果显示,化合物 SW1 和化合物 SW2 的 Ki 值均低于 MMP 抑制剂-CGS27023A,预测其可以较低浓度达到与较高浓度的 CGS27023A 相同的抑制 ADAM9 活性效果。

二、式(I)化合物的抑制 ADAM9 活性的效果

15 为了测量式(I)化合物抑制 ADAM9 活性的功效,试验上使用重组人类 ADAM9 和荧光肽底物(R&D 系统)建立了 ELISA 系统,其中包含广效型 MMP 抑制剂-BB-94 作为正对照组,而于此试验中所使用的式(I)化合物为化合物 SW1 和化合物 SW2。

图 2A、图 2B、图 2C、图 2D、图 2E、图 2F、图 2G 和图 2H,为本发明实施例的化合物 SW1 和化合物 SW2 于体外试验的特性分析结果图。

20 图 2A 为以不同浓度的化合物 SW1 和化合物 SW2 进行抑制 ADAM9 活性分析,图 2B 为以不同浓度的化合物 SW1 和化合物 SW2 进行抑制 ADAM17 活性分析,图 2A 和图 2B 的结果显示,化合物 SW1 和化合物 SW2 对于 ADAM9 活性具有相似抑制效果,且为剂量依赖性,但化合物 SW1 和化合物 SW2 对于 ADAM17 皆不具有抑制效果。

25 为了进一步评估化合物 SW1 和化合物 SW2 的特异性,试验上将对照 Bm7 肺癌细胞(处理过 shGFP)和 ADAM9 剔除 Bm7 肺癌细胞(处理过 shADAM9)分别处理 25 μ M 的化合物 SW1 或化合物 SW2,再进行细胞迁移抑制测定。请参照图 2C,结果显示,处理化合物 SW1 或化合物 SW2 可以显著降低了对照 Bm7

肺癌细胞的迁移能力。

为了验证化合物 SW1 和化合物 SW2 可阻断癌细胞的抗失巢凋亡能力，试验上测定化合物 SW1 和化合物 SW2 在无贴附培养条件下对肺癌脑转移细胞系-Bm7brmx2、乳癌脑转移细胞系-MDA-231brm 和白血球中失巢凋亡(无贴附诱导的细胞凋亡)的 IC₅₀ 值(单位为 μM)。请参照下表四，结果显示化合物 SW1 和化合物 SW2 可以在无贴附培养条件下诱导细胞死亡，并且在乳癌脑转移细胞系-MDA-231brm 中提供良好的治疗效果。

表四

细胞类型	细胞株	SW2	SW1
肺癌脑转移细胞系	Bm7brmx2	27	20
乳癌脑转移细胞系	MDA-231brm	7.5	4.5
白血球		76	>200

进一步测试处理过化合物 SW1 和化合物 SW2 的肿瘤细胞的种植效率，试验上先将对照 Bm7 肺癌细胞(处理过 shGFP)和 ADAM9 剔除 Bm7 肺癌细胞(处理过 shADAM9)分别处理 20 μM 的化合物 SW1 或化合物 SW2，以及将野生型 TC1 肺癌细胞和 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞分别处理 10 μM 的化合物 SW1 或化合物 SW2，再以菌落形成测定(colony-forming assay)确认各试验组的种植效率。请参照图 2D 和图 2E，其中阴性对照组为未经化合物 SW1 或化合物 SW2 处理的肿瘤细胞株，菌落形成测定的代表性图像显示在底部，统计数据为 6 个独立的孔的平均值±SD。结果显示，处理化合物 SW1 或化合物 SW2 可以大幅降低对照 Bm7 肺癌细胞和野生型 TC1 肺癌细胞的种植效率，显示其可降低对照 Bm7 肺癌细胞和野生型 TC1 肺癌细胞的生长。

试验上进一步将野生型 TC1 肺癌细胞和 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞以化合物 SW1 或化合物 SW2 处理 24 小时后，再以 Annexin V 和 PI 染色，侦测细胞的凋亡状况。请参照图 2F，其中 Annexin V⁺细胞(凋亡细胞)百分比为 3 次独立实验的统计结果，具有平均值±SD。图 2F 的结果显示，与 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞相比，化合物 SW1 和化合物 SW2 可以显著降低对照肺癌细胞生长并诱导细胞凋亡。

此外，试验上另检测化合物 SW1 和化合物 SW2 对于胰腺癌细胞的 IC₅₀ 值(单位为 μM)，结果请参照图 2G 和下表五。结果显示，本发明的化合物 SW1

和化合物 SW2 对于不同的胰腺癌细胞皆具有毒杀作用。

表五

胰腺癌细胞	SW2	SW1
Panc-1	34.2	424
MiaPaCa	8.5	-
PC-080	89.6	446
Pan18-GFP-Luc	112	0.3
Su86-86-GFP-Luc	66.8	59.2
HPAC-GFP-Luc	29.3	126.5

5 试验上另将 Bm7 肺癌细胞分别处理 25 μM 的化合物 SW1 或化合物 SW2 后 12 小时，测定其形成癌细胞球体的数量。请参照图 2H，其中阴性对照组为未处理药物的 Bm7 肺癌细胞。结果显示，处理化合物 SW1 和化合物 SW2 可以大幅降低癌细胞球体的形成数量(*表示 $p < 0.05$ ，**表示 $p < 0.01$)。

三、ADAM9 抑制剂用于癌症免疫治疗的效果

10 为了验证 ADAM9 对于肿瘤进展免疫反应的影响，试验上分别将野生型 TC1 肺癌细胞($n = 10$)和 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞($n = 10$)以皮下注射至具正常免疫力的 C57BL/6 小鼠中，以建立皮下肺肿瘤小鼠模型，并在细胞注射后第 22 天牺牲 TC1-野生型组和 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠，并取出其肿瘤组织，测量肿瘤组织的体积，以及每组三个单独的肿瘤样本利用 RT-qPCR 分析肿瘤组织中 ADAM9、CD4、CD8 和 IFN- γ 的 RNA 表现量。

15 请参照图 3 为剔除 ADAM9 对于肿瘤生长影响的分析结果图，其为 TC1-野生型组和 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠的肿瘤组织大小照片图和统计结果图。图 3 的结果显示，ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞减少了皮下肺肿瘤小鼠模型中的肿瘤大小和转移性结节。

20 请再参照图 4A、图 4B、图 4C 和图 4D，为剔除 ADAM9 后肿瘤组织中 ADAM9、CD4、CD8 和 IFN- γ 的 RNA 分析结果图，其中野生型表示 TC1-野生型组的小鼠，剔除表示 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠。结果显示，在 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠的肿瘤中 CD8 和 IFN- γ 的 RNA 过度表达。由于在培养的 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞中均未检测到 CD8 和 IFN- γ ，但在

TC1-ADAM9 剔除组的小鼠的肿瘤中却检测到 CD8 和 IFN- γ 的过度表达, 前述结果显示 ADAM9 基因剔除增加了肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞的浸润和 IFN- γ 的表达, 可诱导抑制 TC1 肿瘤进展的免疫反应。

为了进一步确认 ADAM9 基因剔除是否也会影响肺转移肿瘤的免疫反应, 5 试验上将野生型 TC1 肺癌细胞(n = 5)和 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞(n = 5)以尾静脉注射至具正常免疫力的 C57BL/6 小鼠中, 以建立肺转移模型, 并在细胞注射后第 28 天牺牲 TC1-野生型组和 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠, 取出其肺脏组织, 对肺脏组织切片进行免疫组织化学染色法分析免疫细胞图谱, 并统计免疫组织化学染色法分析结果图每个范围内的免疫细胞数。

10 请参照图 5A 和图 5B, 为剔除 ADAM9 对于肺转移性肿瘤生长和免疫细胞浸润影响的分析结果图, 其中图 5B 为针对 T 细胞(CD3)、巨噬细胞(F4/80)和嗜中性球(MPO)的抗体对肺脏组织中的炎症细胞进行免疫组织化学染色, 以侦测 TC1-野生型组和 TC1-ADAM9 剔除组的肿瘤组织中 T 细胞、巨噬细胞和嗜中性球的表现。图 5A 和图 5B 的结果显示, ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞减少了肺转移性肿瘤的大小, 此外, 可在 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠的肿瘤中 15 侦测到增加的 CD8⁺ T 细胞浸润, 而嗜中性球细胞的数量减少。

由前述结果可见 ADAM9 基因对于肿瘤生长和免疫细胞浸润具有影响, 本试验进一步地通过肺肿瘤 RNA 定序参与 ADAM9 介导的免疫抑制的基因进行全面分析, 发现癌细胞中的 ADAM9 可能影响微环境中的免疫细胞并与之相互作用, 进而有助于肿瘤的发生、发展和转移。为了更精确鉴定 ADAM9 调控的 20 基因, 我们鉴定了表达图谱在癌细胞系与 TC1-野生型组和 TC1-ADAM9 剔除组的小鼠的皮下肿瘤中一致的基因, 作为 ADAM9 介导的肿瘤基因(329 个基因)。请参照表六, 为在培养的细胞和肿瘤中影响的 329 个 ADAM9 介导的肿瘤基因的功能分析。

25 表六

功能	基因编号	$-\log(p \text{ 值})$
调节细胞因子的生产	18	6.1
多细胞生物过程的正调控	20	5.3
多细胞生物过程的负调控	15	5.2
对 β 干扰素的反应	5	4.8

对 γ 干扰素的反应	6	4.6
白血球的连系或滚动	4	4.6
免疫系统的负调控	11	4.5
对病毒的防御反应	9	4.4

由前述分析可见，ADAM9 介导的肿瘤基因作用于调节 IFN- γ 以及生产和响应 IFN- γ 的细胞因子。因此试验上将 C57BL/6 小鼠的目标细胞(野生型 TC1 肺癌细胞或 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞)和效应细胞(C57BL/6 小鼠的脾细胞)以 1:40 的比例共培养 24 小时后，测定细胞凋亡率，以验证前述分析结果。

5 请参照图 6，为共同培养目标细胞和效应细胞 24 小时后的细胞凋亡率分析结果图，其中野生型表示野生型 TC1 肺癌细胞，ADAM9 剔除表示 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞。结果显示，野生型 TC1 肺癌细胞比 ADAM9 剔除 TC1 肺癌细胞对免疫细胞攻击的抵抗力更高。这些结果表明肿瘤中 ADAM9 的剔除可以增加免疫细胞的浸润，并且会对免疫细胞的反应更加敏感。

10 为了进一步评估处理 ADAM9 抑制剂是否会得到与 ADAM9 基因剔除的相同结果，试验上将野生型 TC1 肺癌细胞以皮下注射至具正常免疫力的 C57BL/6 小鼠中，建立皮下肺肿瘤小鼠模型，并通过皮下注射处理 ADAM9 抑制剂(化合物 SW1, 10mg/kg)。从第 15 天到第 24 天，每天注射 1 次化合物 SW1，持续 9 天。并分别在第 12 天、第 20 天和第 27 天观察肿瘤体积。

15 请参照图 7A，为 ADAM9 抑制剂抗肿瘤作用的分析结果图。其中对照组为注射 DMSO 作为处理 ADAM9 抑制剂的对照。图 7A 的结果显示，与处理 DMSO 的对照组相比，处理化合物 SW1 减少了皮下肺肿瘤小鼠的肿瘤生长(每组 N = 5)。

20 请再参照图 7B，为 ADAM9 抑制剂用于治疗同基因原位乳腺肿瘤动物模型的流程图。试验上另将 4T1-luc 乳癌细胞(5×10^4)移植至 BALB/c 小鼠的乳腺脂肪垫中建立了同基因原位乳腺肿瘤动物模型，利用 IVIS 成像系统进行检测，肿瘤大小以 IVIS 图像的光通量表示。在第 15 天检测到肿瘤图像之后，通过皮下注射于第 16 天、第 18 天和第 20 天预处理 ADAM9 抑制剂(化合物 SW1, 10mg/kg)。并于第 21 进行手术切除肿瘤后，再于第 23 天、第 25 天、第 27 天、
25 第 29 天和第 31 天继续处理 ADAM9 抑制剂(化合物 SW1, 10mg/kg)。其中手术切除的同基因原位乳腺肿瘤动物模型肿瘤进行免疫组织化学染色。试验上另

有对照组注射 DMSO 作为处理 ADAM9 抑制剂的对照。

请再参照图 8A 和图 8B，为 ADAM9 抑制剂对于免疫细胞浸润影响的分析结果图。其中图 8A 为原发性 4T1 乳腺肿瘤计算浸润的 T 细胞和嗜中性球的分析结果，图 8B 为肺转移性乳腺肿瘤计算浸润的 T 细胞和嗜中性球的分析结果。图 8A 和图 8B 的结果显示，4T1 乳腺肿瘤经由 ADAM9 抑制剂(化合物 SW1)治疗后，浸润性 T 细胞数量增加，特别是肺转移性乳腺肿瘤。而在 4T1 原发性乳腺肿瘤和肺部转移性乳腺肿瘤中，浸润性嗜中性球数量皆大幅减少。显示 ADAM9 抑制剂可增加 4T1 乳腺肿瘤中浸润的 T 细胞，并减少浸润性嗜中性球。

进一步地我们欲分析 ADAM9 抑制剂和检查点抑制剂是否具有协同作用，试验上将 TC1 皮下肺肿瘤小鼠单独处理 ADAM9 抑制剂(化合物 SW1)、检查点抑制剂(抗-PDL1 抗体)和共同处理 ADAM9 抑制剂(化合物 SW1)和检查点抑制剂(抗-PDL1 抗体)，并分析 TC1 皮下肺肿瘤小鼠的肿瘤中 CD8⁺ T 细胞和调节性 T 细胞(T_{Reg})的比率。试验上另包含处理载体(DMSO)的对照组。

请参照图 9，为共同处理 ADAM9 抑制剂和检查点抑制剂的分析结果图。结果显示，与处理载体、单独处理化合物 SW1 和抗-PDL1 抗体的组别相比，在共同处理化合物 SW1 和抗-PDL1 抗体的组别中，CD8⁺ T 细胞和调节性 T 细胞(T_{Reg})的比率显著地增加，显示 ADAM9 抑制剂和检查点抑制剂具有协同作用。

我们进一步地分析处理 ADAM9 抑制剂是否会刺激肿瘤细胞分泌细胞因子，以激活 ADAM9 抑制剂抗肿瘤免疫力。试验上分别以 12.5 μM 的化合物 SW1 处理人类结肠癌细胞 SW620 和人类胰腺癌细胞 PANC-1，以及以 5 μM 的化合物 SW1 处理人类食道癌细胞 CE146T，24 小时后收集细胞并利用 RT-qPCR 侦测 CXCL10、CXCL11、CXC3CL1 和 IFNB 的 RNA 表现量。其中 CXCL10、CXCL11 和 CXCL1 为促进 CD8⁺ T 细胞免疫应答的细胞因子，IFNB 为具有抗癌作用的细胞因子。

请参照图 10A、图 10B 和图 10C，为 ADAM9 抑制剂刺激肿瘤细胞分泌细胞因子的分析结果图。图 10A 至图 10C 的结果显示，处理化合物 SW1 可以增加人类结肠癌细胞、人类胰腺癌细胞和人类食道癌细胞中 CXCL10、CXCL11、CXC3CL1 和 IFNB 的表现，显示 ADAM9 抑制剂可以刺激癌细胞分

泌与免疫激活相关的细胞因子。

综上所述，本发明提出了一种 ADAM9 抑制剂的新用途，其可做为免疫调节剂，用于增强癌症免疫疗法的有效性。并经由实验数据证实，其可降低肿瘤的生长、改变肿瘤的微环境、刺激免疫细胞浸润到肿瘤中、刺激癌细胞分泌与免疫激活相关的细胞因子，进而可用于处理具有免疫治疗抗性的肿瘤。是以
5 ADAM9 抑制剂可用于癌症免疫治疗并可治疗癌症，且其可与检查抑制剂共同配制时具有协同作用，还能增加癌症免疫疗法的有效性，具有运用于生医保健市场的潜能。

然本发明已以实施方式揭露如上，然其并非用以限定本发明，任何熟习此
10 技艺者，在不脱离本发明的精神和范围内，当可作各种的更动与润饰，因此本发明的保护范围当视后附的申请专利范围所界定者为准。

权利要求书

1、一种 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，用于制备一免疫调节剂。

2、根据权利要求 1 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该免疫调节剂用于增强一癌症免疫疗法的有效性。

5 3、根据权利要求 2 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该癌症免疫疗法的施用对象为一免疫功能低下的患者。

4、根据权利要求 2 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该免疫调节剂用于刺激一免疫细胞浸润到一肿瘤中。

10 5、根据权利要求 4 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该免疫细胞为 T 细胞、自然杀手细胞、巨噬细胞、嗜中性球、树突状细胞或骨髓来源的抑制细胞。

6、根据权利要求 2 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该免疫调节剂用于改变肿瘤微环境的趋化因子种类。

15 7、根据权利要求 2 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该免疫调节剂用于处理一具有免疫治疗抗性的肿瘤。

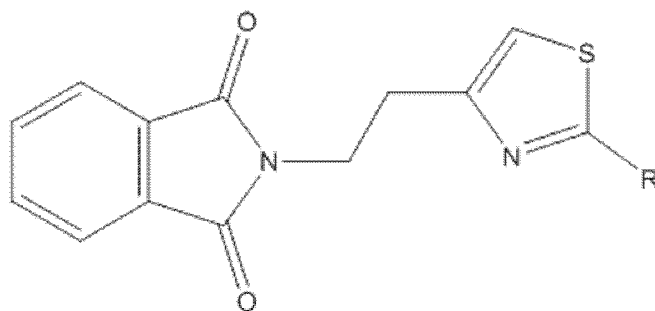
8、根据权利要求 7 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该具有免疫治疗抗性的肿瘤对一检查点抑制剂、一过继细胞转移、一治疗性抗体、一治疗疫苗、一细胞因子、一免疫细胞疗法或其组合具有抗性。

20 9、根据权利要求 8 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该检查点抑制剂为一抗 CTLA-4 抗体、一抗 PDL1 抗体或一抗 PD-1 抗体。

10、根据权利要求 1 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该免疫调节剂与一检查点抑制剂共同配制。

11、根据权利要求 10 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该检查点抑制剂为一抗 CTLA-4 抗体、一抗 PDL1 抗体或一抗 PD-1 抗体。

25 12、根据权利要求 1 至 11 任一所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，该 ADAM9 抑制剂为式(I)的化合物，或其医药上可接受的盐类或立体异构体，



式(I);

其中 R 为包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的 C₁-C₁₈ 的烃基，
或为经选自氮、硫和氧的杂原子取代的包含 0 至 3 个独立地选自氮、硫和氧的
杂原子的 C₁-C₁₈ 的烃基，且 R 包含 C₅-C₁₀ 有机环，该有机环为包含 0 至 3 个
独立地选自氮、硫和氧的杂原子的芳基。

- 5 13、根据权利要求 12 所述的 ADAM9 抑制剂的用途，其特征在于，R 为
NHR₁，且 R₁ 为 2-噻唑-4-基-乙基-异吲哚啉-1,3-二酮。

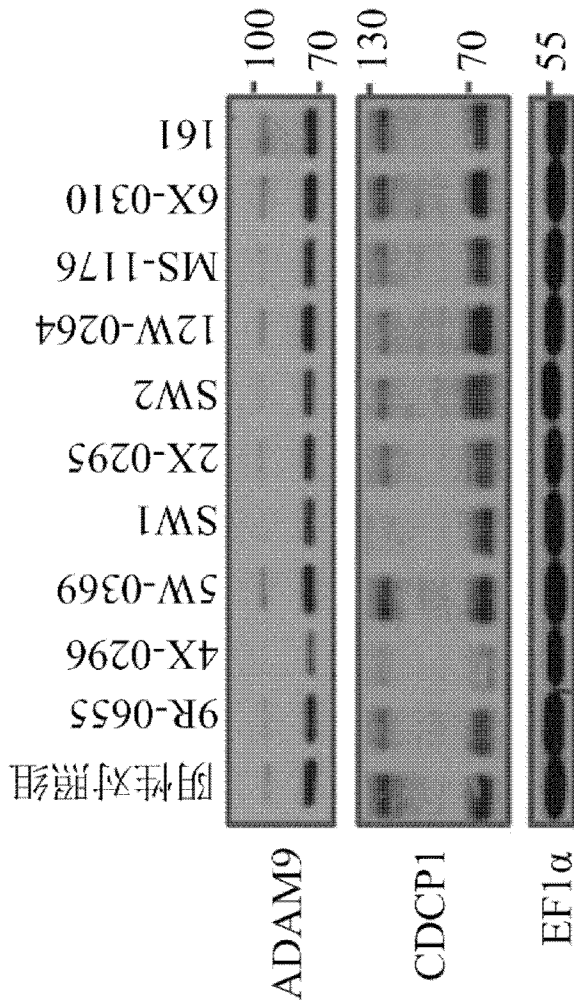


图 1A

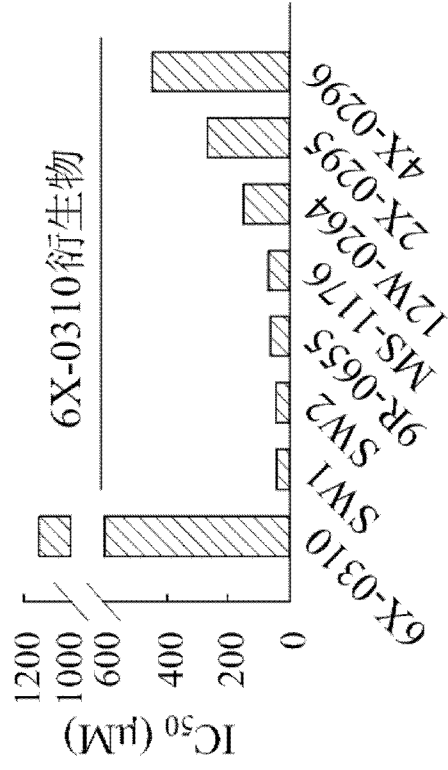


图 1B

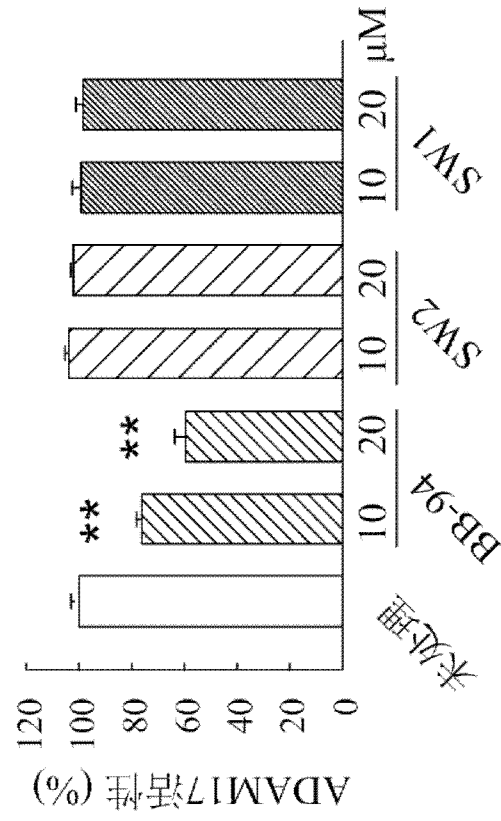


图 2B

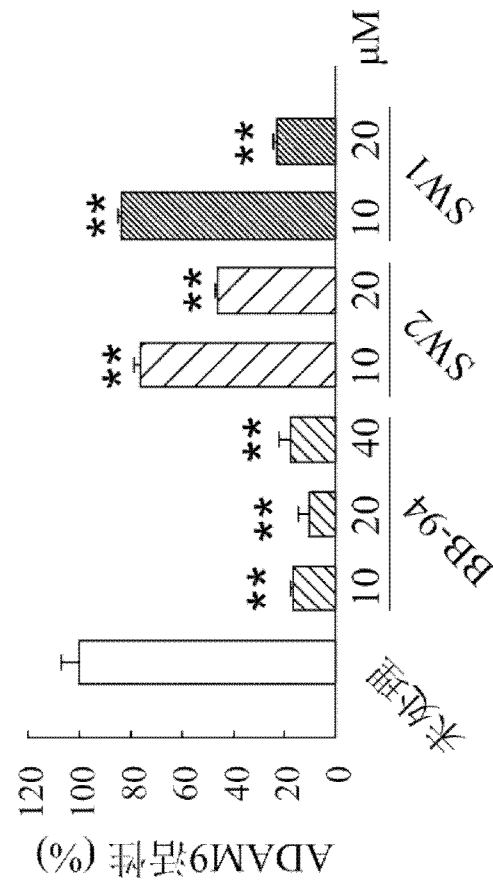


图 2A

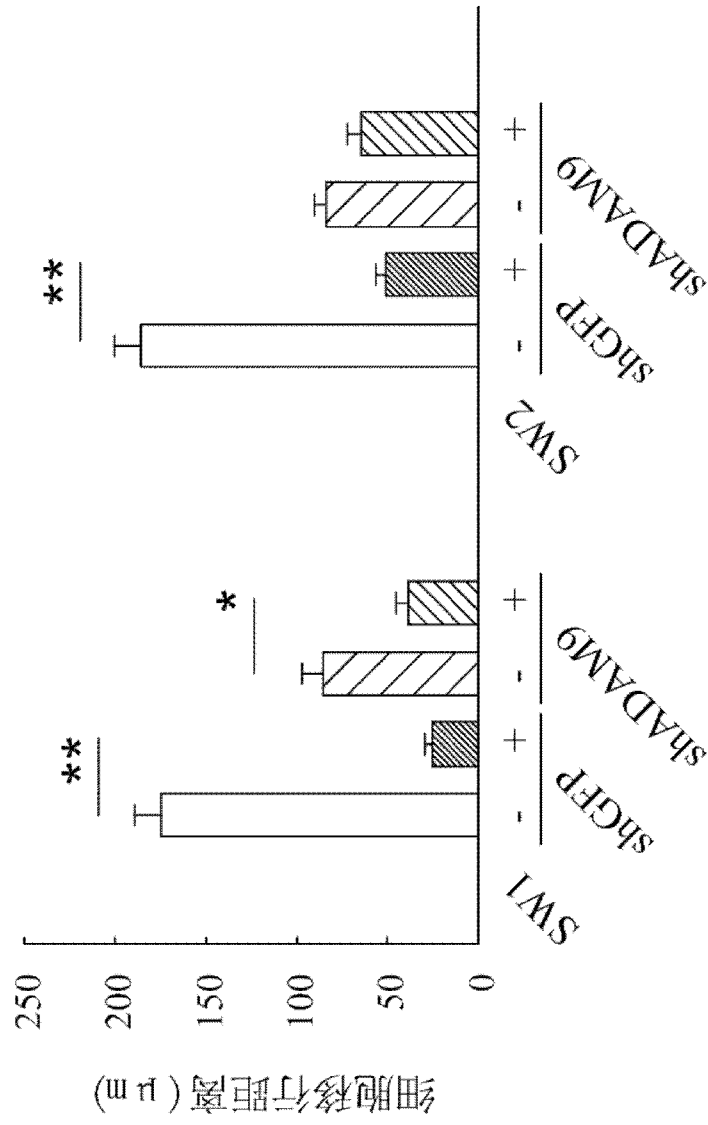


图 2C

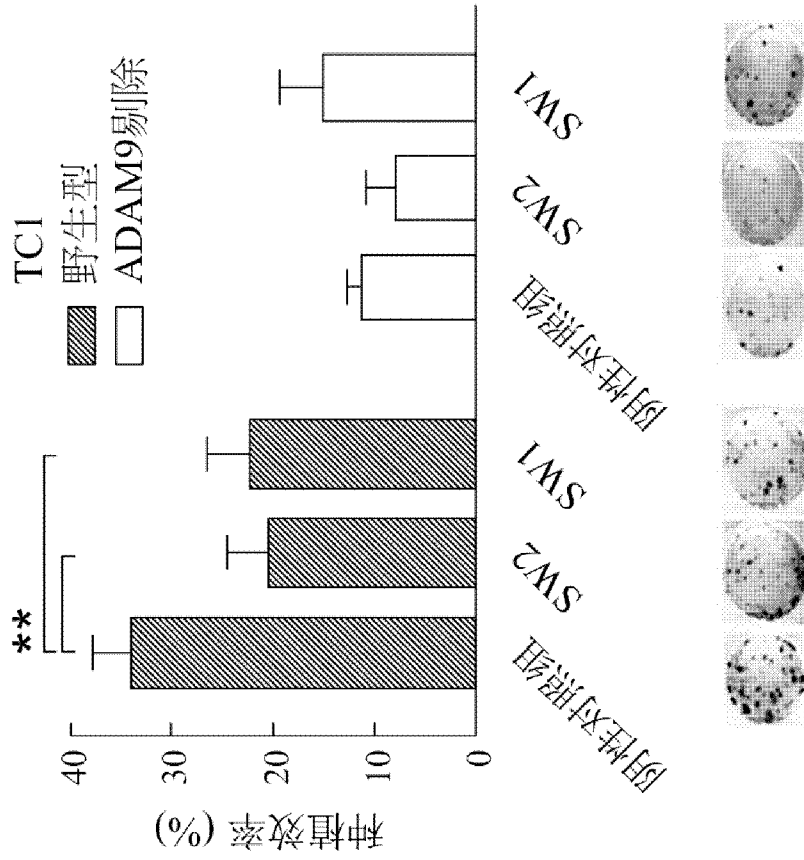


图 2E

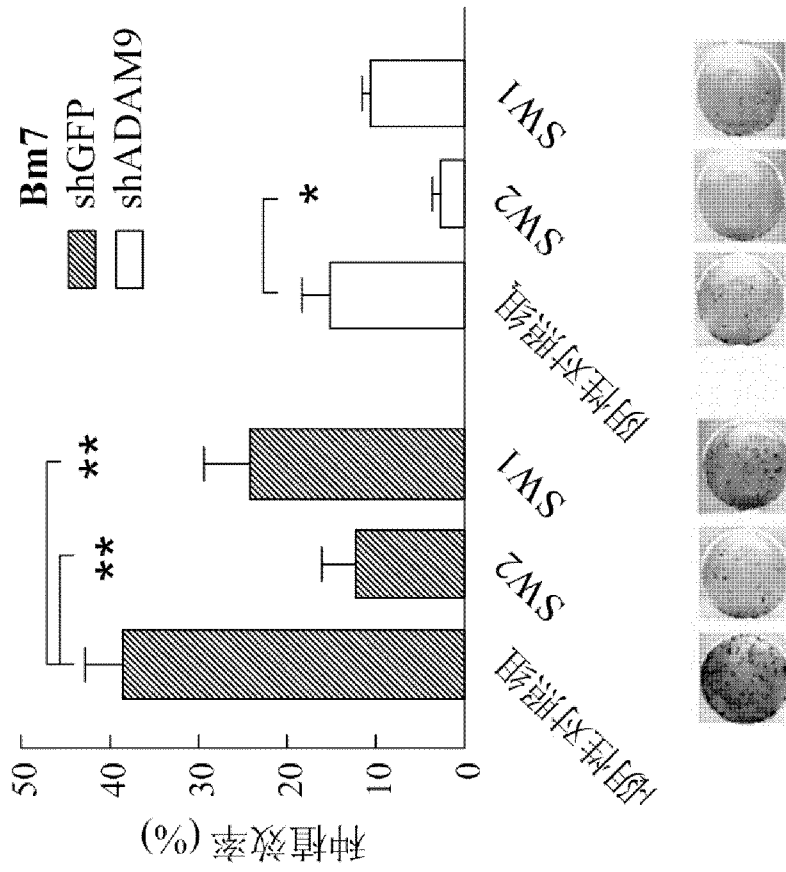


图 2D

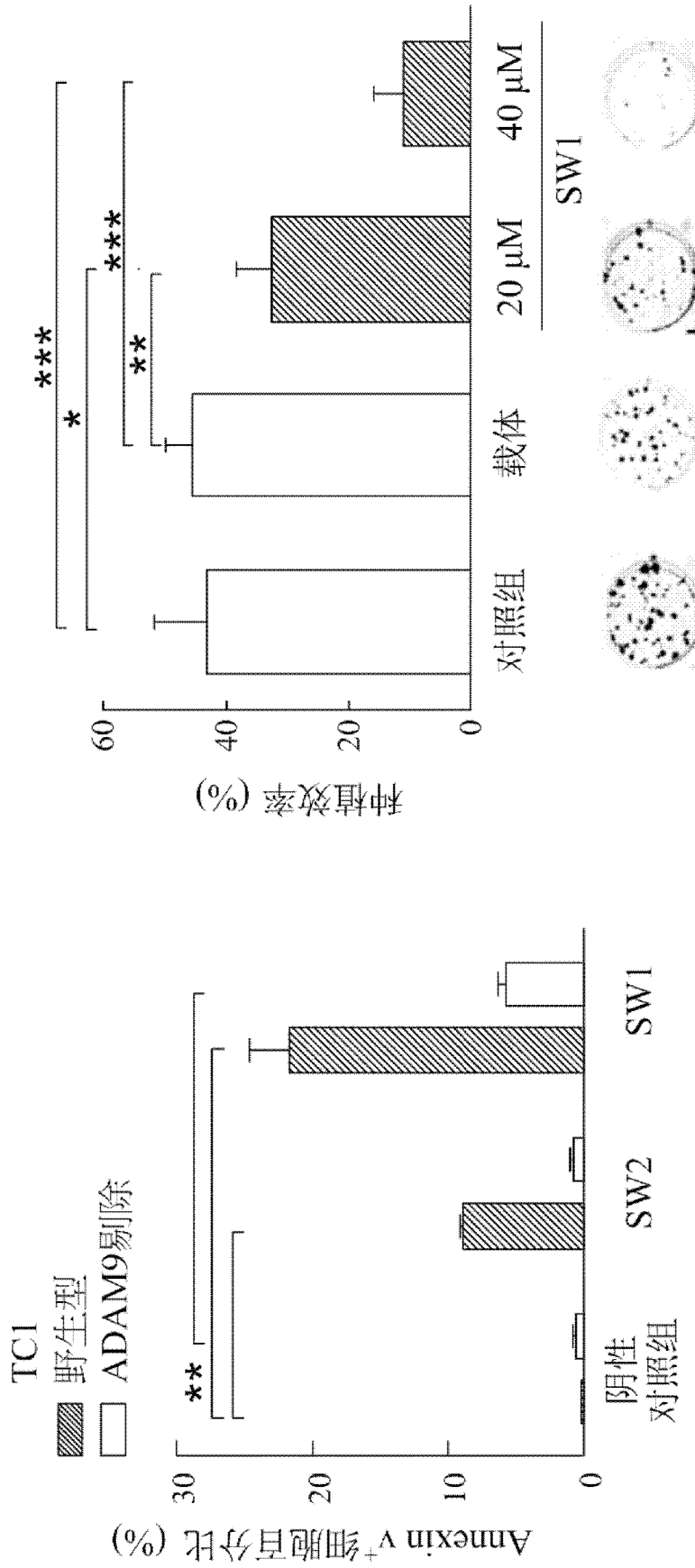


图 2G

图 2F

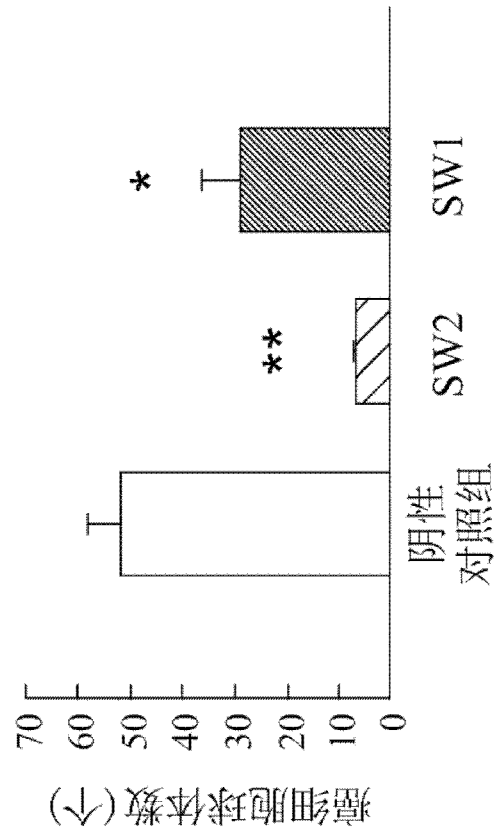


图 2H

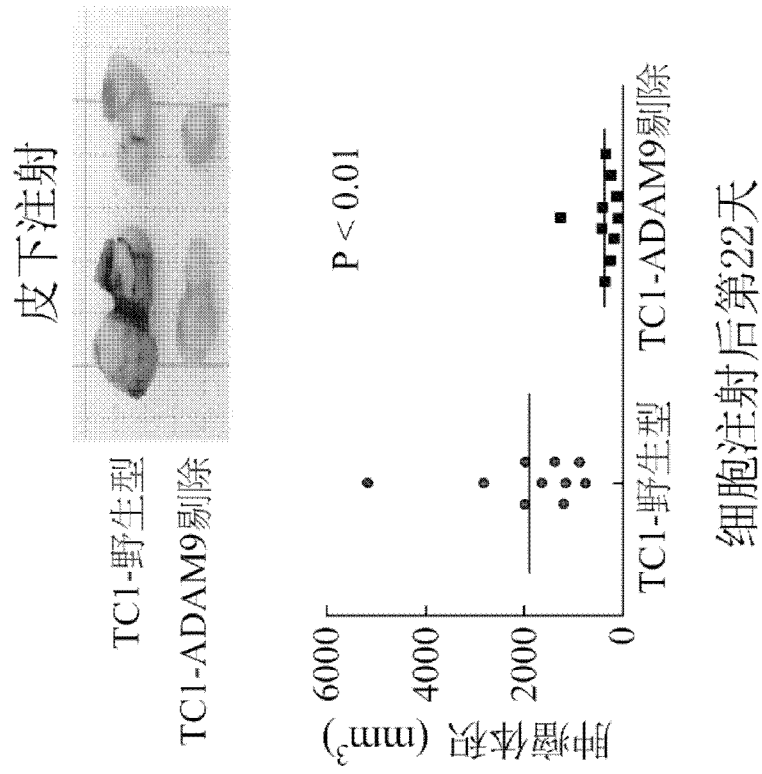
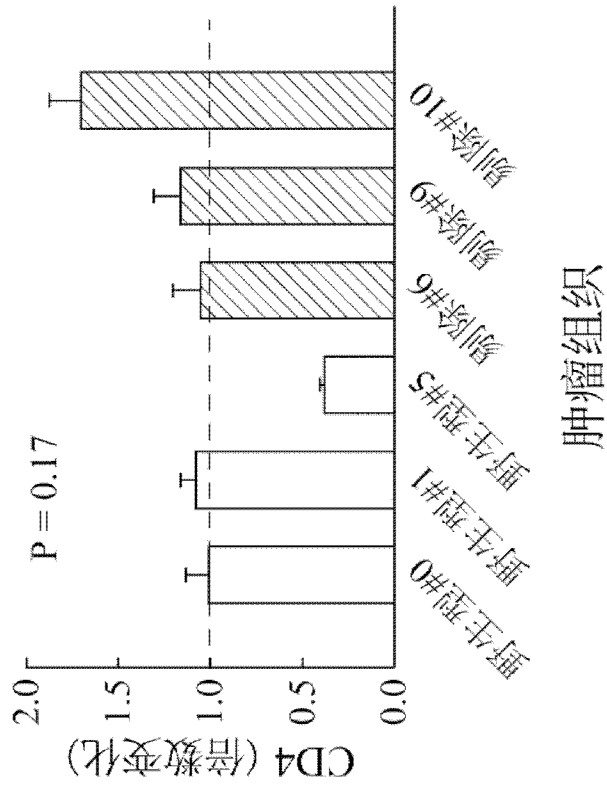
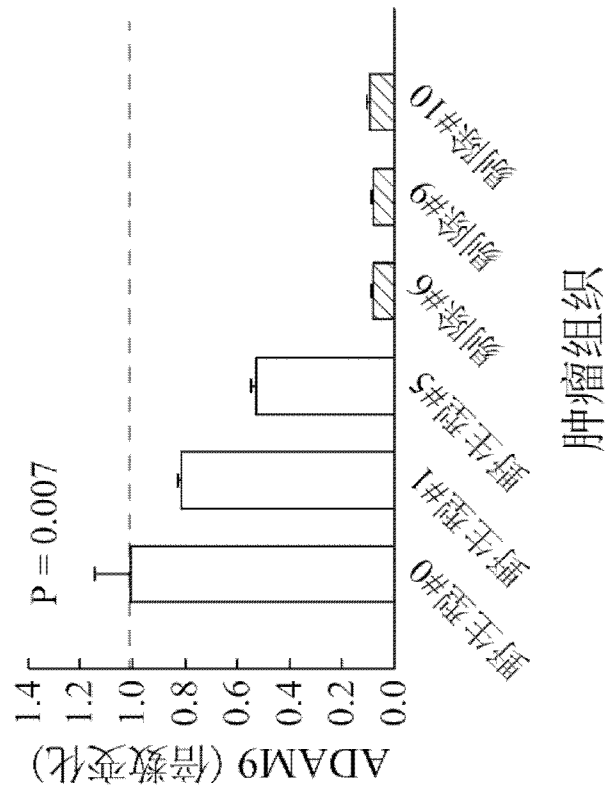


图 3



肿瘤组织

图 4B



肿瘤组织

图 4A

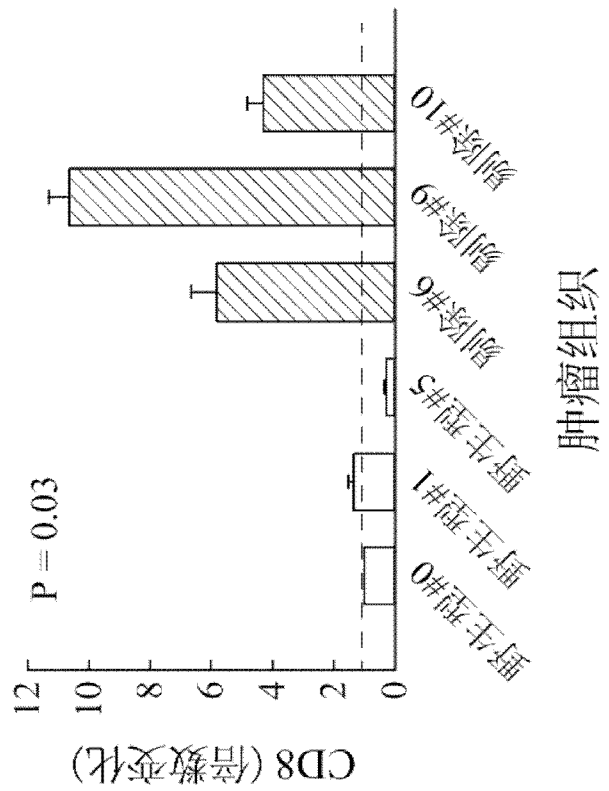
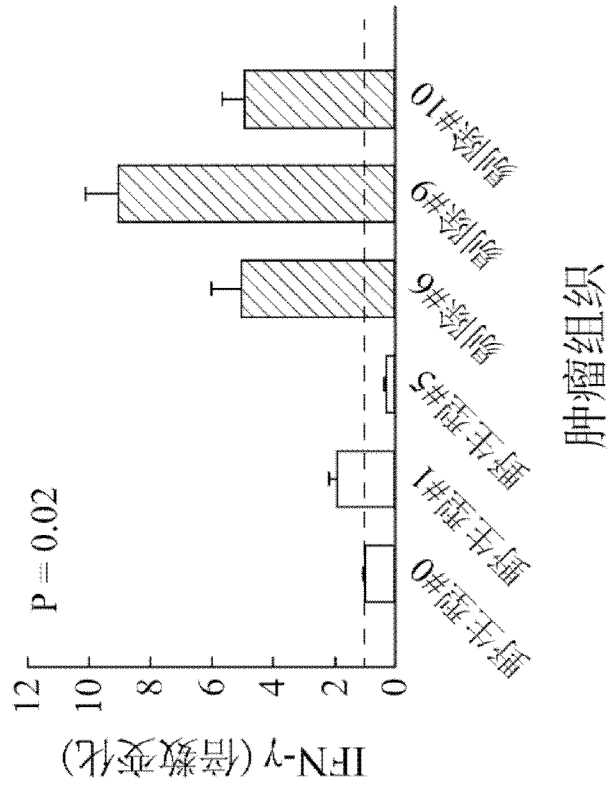


图 4D

图 4C

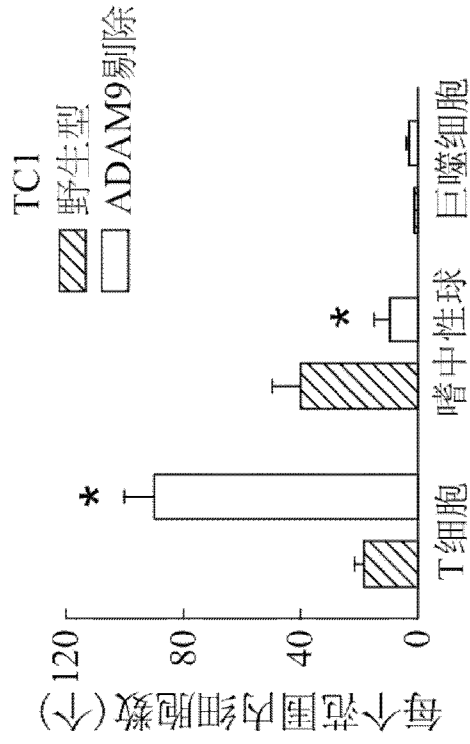


图 5B

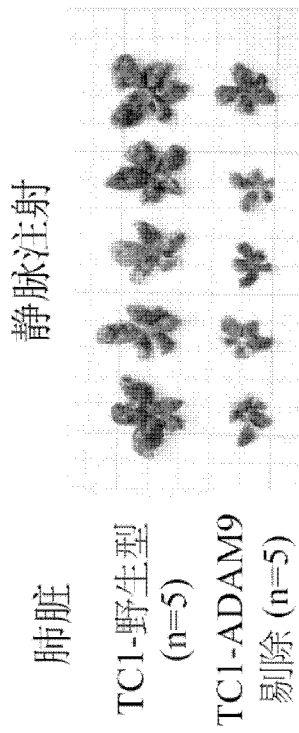


图 5A

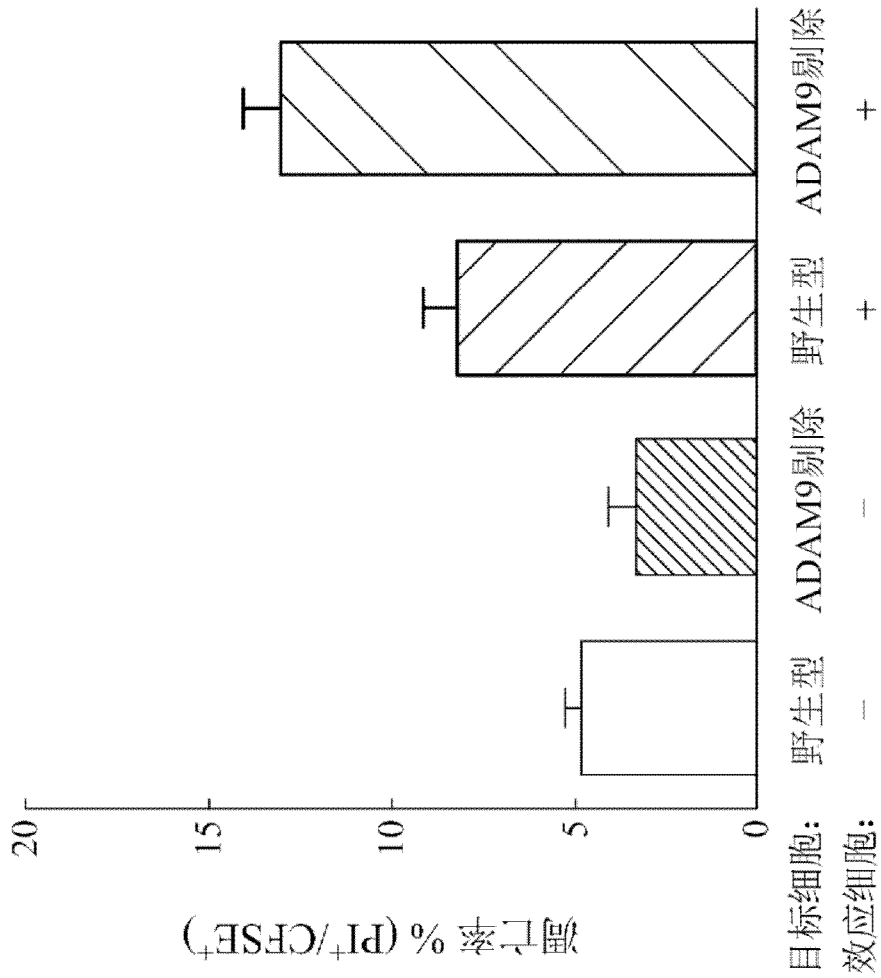


图 6

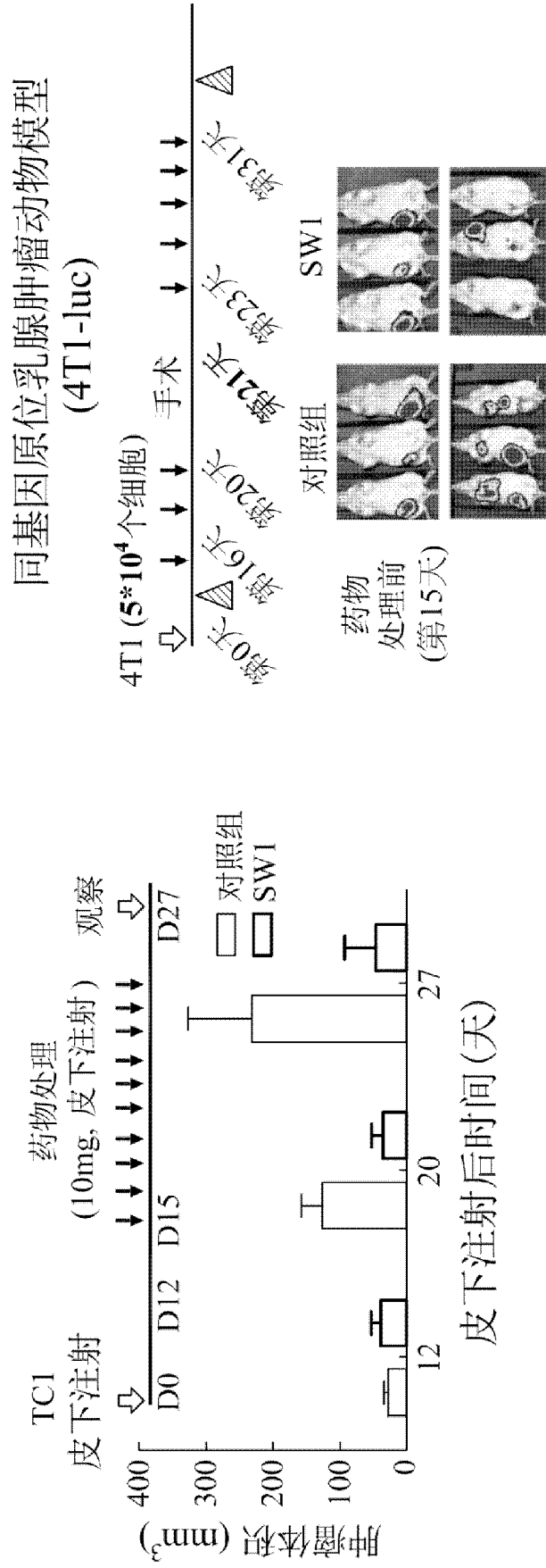


图 7A

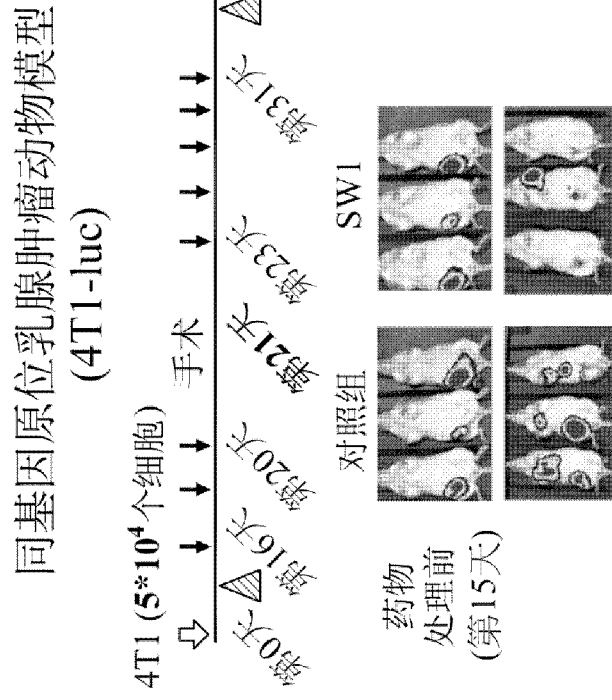


图 7B

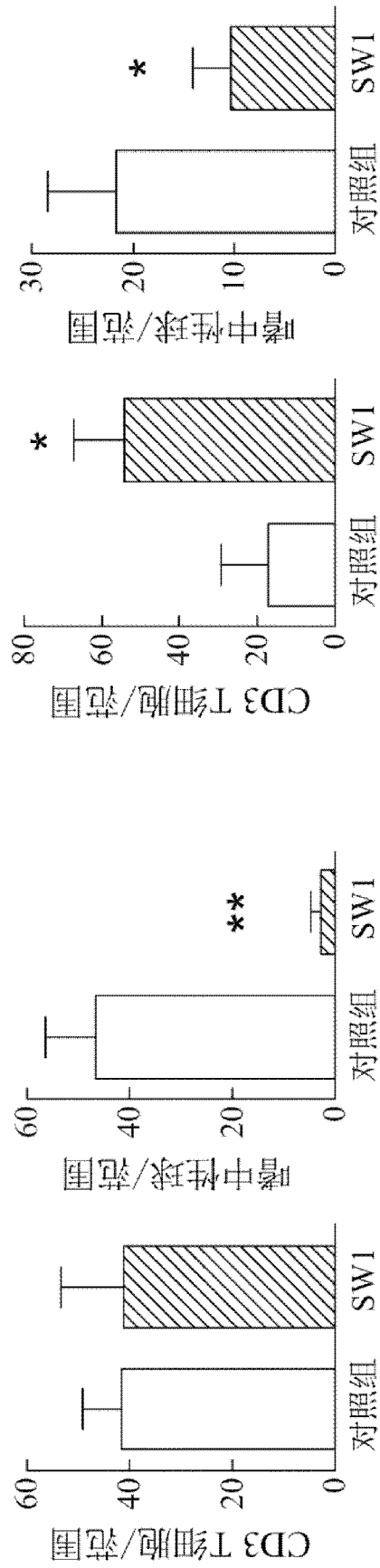


图 8A

图 8B

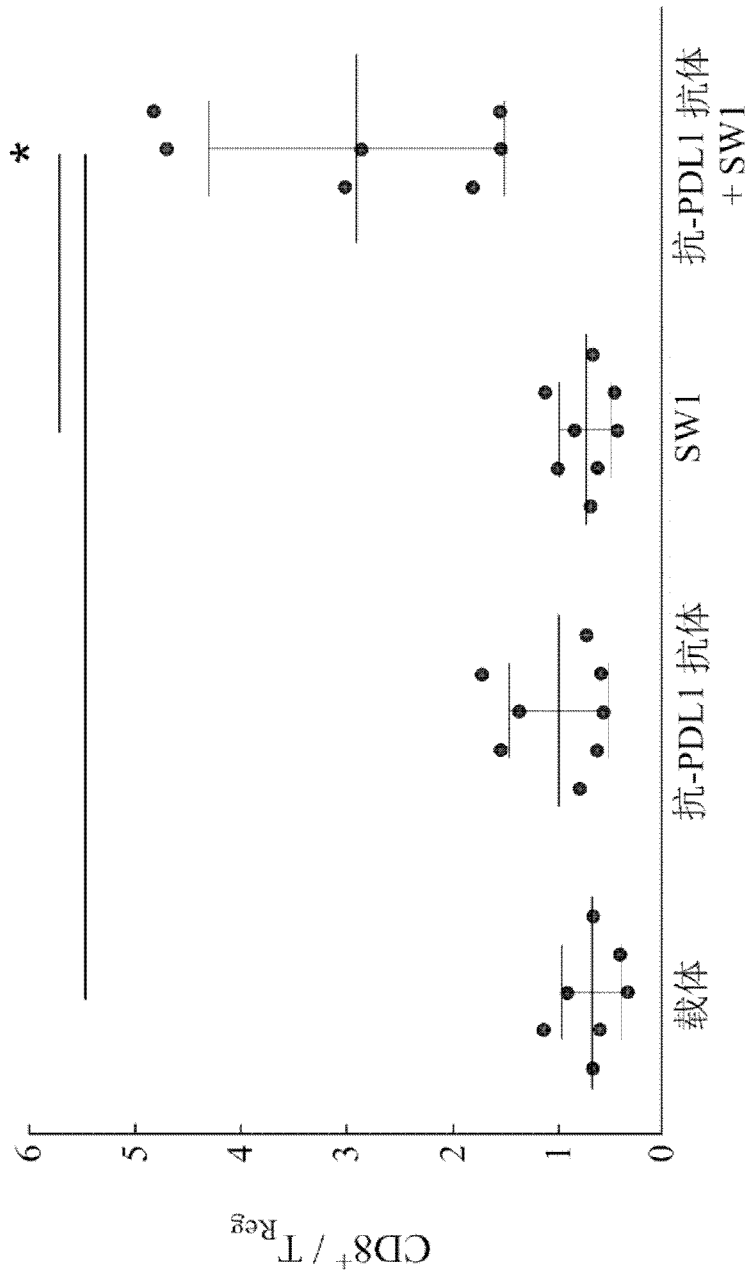


图 9

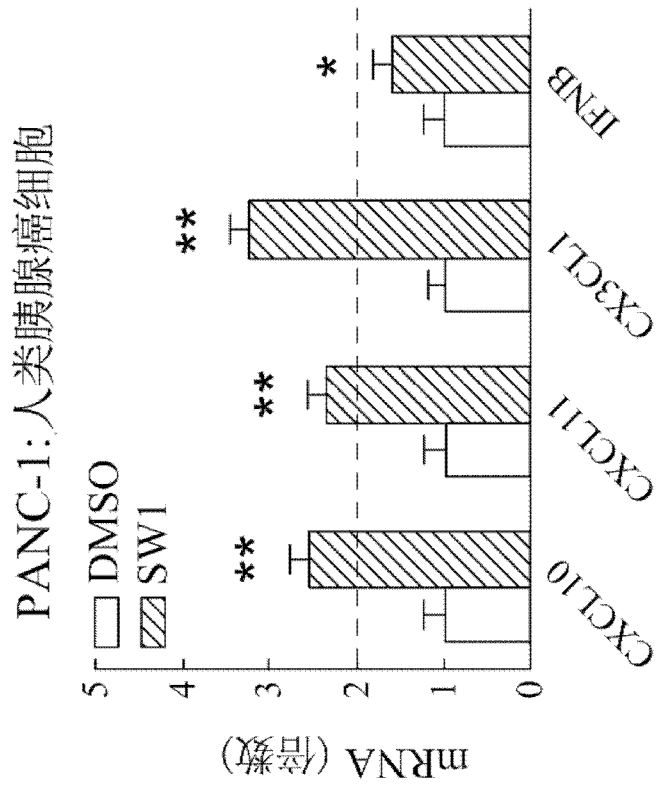


图 10B

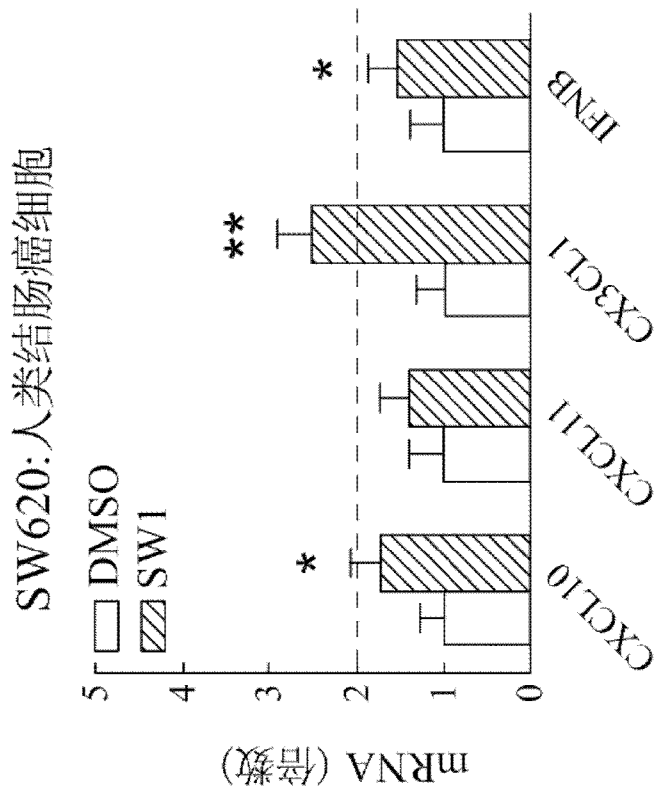


图 10A

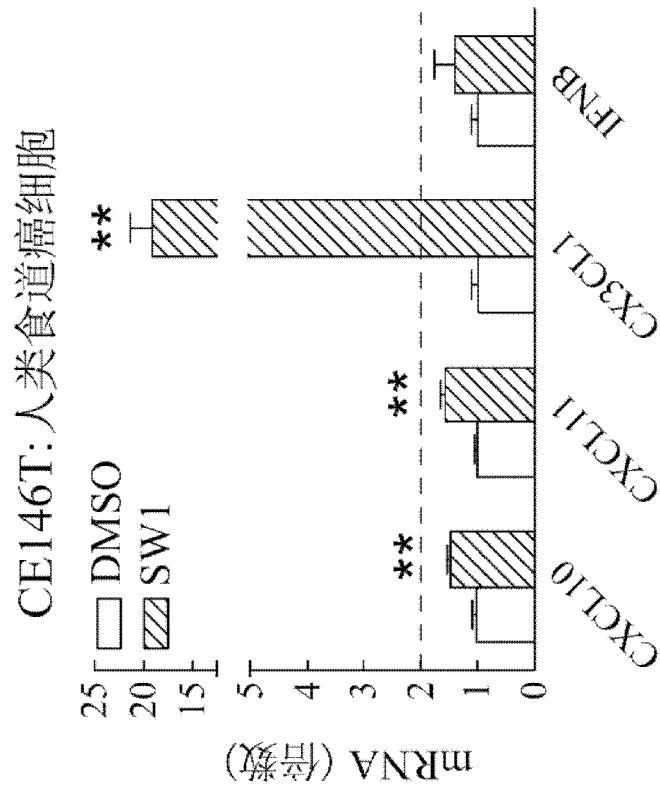


图 10C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/086642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Database: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, VEN, NCBI, STN; Keywords: 结构, ADAM9, 免疫调节, 肿瘤, 癌, T细胞, 自然杀伤细胞, 巨噬细胞, 嗜中性球, 树突细胞, 骨髓, cancer, tumor, immun+T cell, natural kill cell, macrophage?, NEUT, NK, neutrophil?, DC cell, dendritic, marrow		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	TW 201917127 A (CHINA MEDICAL UNIVERSITY) 01 May 2019 (2019-05-01) claims 1-18	1-13
A	Po-Lin Kuo et al. "Lung Cancer-derived Galectin-1 Enhances Tumorigenic Potentiation of Tumor-Associated Dendritic Cells by Expressing Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor" <i>The Journal of Biological Chemistry</i> , Vol. 287, No. 13, 30 January 2012 (2012-01-30), ISSN: 0021-9258, the abstract, and page 9753, right column, paragraph 2	1-13
A	CN 109563152 A (PROXIMAGEN LTD.) 02 April 2019 (2019-04-02) the abstract, claims 10 and 11, and description, paragraph [0006]	10, 11
A	WO 2004024089 A2 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 25 March 2004 (2004-03-25) claim 4	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 17 July 2020		Date of mailing of the international search report 29 July 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/086642

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	Sooyeon Oh et al. "A Disintegrin and Metalloproteinase 9 (ADAM9) in Advanced Hepatocellular Carcinoma and Their Role as a Biomarker during Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy" <i>Cancers</i> , Vol. 12, No. 3, 21 March 2020 (2020-03-21), ISSN: 2070-6694, the abstract	1-13
<hr/>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/086642

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
TW	201917127	A	01 May 2019	WO	2019084529	A1	02 May 2019
CN	109563152	A	02 April 2019	AU	2017230956	A1	04 October 2018
				GB	201604213	D0	27 April 2016
				BR	112018067938	A2	22 January 2019
				IL	261584	D0	31 October 2018
				SG	11201807549 T	A	27 September 2018
				JP	2019513150	A	23 May 2019
				CA	3017065	A1	14 September 2017
				US	2019000861	A1	03 January 2019
				EP	3426682	A1	16 January 2019
				WO	2017153780	A1	14 September 2017
				KR	20190007413	A	22 January 2019
WO	2004024089	A2	25 March 2004	WO	2004024089	A3	03 February 2005
				AU	2003270625	A8	30 April 2004
				AU	2003270625	A1	30 April 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/086642

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K A61P C07D</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>数据库: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, VEN, NCBI, STN; 关键词: 结构, ADAM9, 免疫调节, 肿瘤, 癌, T细胞, 自然杀伤细胞, 巨噬细胞, 嗜中性球, 树突细胞, 骨髓, cancer, tumor, immun+T cell, natural kill cell, macrophage?, NEUT, NK, neutrophil?, DC cell, dendritic, marrow</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA</td> <td>TW 201917127 A (中国医药大学) 2019年 5月 1日 (2019 - 05 - 01) 权利要求1-18</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Po-Lin Kuo等. "Lung Cancer-derived Galectin-1 Enhances Tumorigenic Potentiation of Tumor-associated Dendritic Cells by Expressing Heparin-binding EGF-like Growth Factor" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 第287卷, 第13期, 2012年 1月 30日 (2012 - 01 - 30), ISSN: 0021-9258, 摘要, 第9753页右栏第2段</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109563152 A (普罗克斯马根有限责任公司) 2019年 4月 2日 (2019 - 04 - 02) 摘要, 权利要求10-11, 说明书第[0006]段</td> <td>10-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004024089 A2 (斯隆-凯特灵癌症研究所) 2004年 3月 25日 (2004 - 03 - 25) 权利要求4</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PA	TW 201917127 A (中国医药大学) 2019年 5月 1日 (2019 - 05 - 01) 权利要求1-18	1-13	A	Po-Lin Kuo等. "Lung Cancer-derived Galectin-1 Enhances Tumorigenic Potentiation of Tumor-associated Dendritic Cells by Expressing Heparin-binding EGF-like Growth Factor" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 第287卷, 第13期, 2012年 1月 30日 (2012 - 01 - 30), ISSN: 0021-9258, 摘要, 第9753页右栏第2段	1-13	A	CN 109563152 A (普罗克斯马根有限责任公司) 2019年 4月 2日 (2019 - 04 - 02) 摘要, 权利要求10-11, 说明书第[0006]段	10-11	A	WO 2004024089 A2 (斯隆-凯特灵癌症研究所) 2004年 3月 25日 (2004 - 03 - 25) 权利要求4	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PA	TW 201917127 A (中国医药大学) 2019年 5月 1日 (2019 - 05 - 01) 权利要求1-18	1-13															
A	Po-Lin Kuo等. "Lung Cancer-derived Galectin-1 Enhances Tumorigenic Potentiation of Tumor-associated Dendritic Cells by Expressing Heparin-binding EGF-like Growth Factor" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 第287卷, 第13期, 2012年 1月 30日 (2012 - 01 - 30), ISSN: 0021-9258, 摘要, 第9753页右栏第2段	1-13															
A	CN 109563152 A (普罗克斯马根有限责任公司) 2019年 4月 2日 (2019 - 04 - 02) 摘要, 权利要求10-11, 说明书第[0006]段	10-11															
A	WO 2004024089 A2 (斯隆-凯特灵癌症研究所) 2004年 3月 25日 (2004 - 03 - 25) 权利要求4	1-13															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> </td> <td> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>													
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 7月 17日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 7月 29日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>韦轶</p> <p>电话号码 62412193</p>																

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PA	Sooyeon Oh等. "A Disintegrin and Metalloproteinase 9 (ADAM9) in Advanced Hepatocellular Carcinoma and Their Role as a Biomarker During Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy " " cancers, 第12卷, 第3期, 2020年 3月 21日 (2020 - 03 - 21), ISSN: 2070-6694, 摘要	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/086642

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
TW	201917127	A	2019年 5月 1日	WO	2019084529	A1	2019年 5月 2日
CN	109563152	A	2019年 4月 2日	AU	2017230956	A1	2018年 10月 4日
				GB	201604213	D0	2016年 4月 27日
				BR	112018067938	A2	2019年 1月 22日
				IL	261584	D0	2018年 10月 31日
				SG	11201807549T	A	2018年 9月 27日
				JP	2019513150	A	2019年 5月 23日
				CA	3017065	A1	2017年 9月 14日
				US	2019000861	A1	2019年 1月 3日
				EP	3426682	A1	2019年 1月 16日
				WO	2017153780	A1	2017年 9月 14日
				KR	20190007413	A	2019年 1月 22日
WO	2004024089	A2	2004年 3月 25日	WO	2004024089	A3	2005年 2月 3日
				AU	2003270625	A8	2004年 4月 30日
				AU	2003270625	A1	2004年 4月 30日