



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201932111 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 16 日

(21) 申請案號：108101870

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 17 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/506 (2006.01)*

A61K35/17 (2015.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30) 優先權：2018/01/17 美國

62/618,555

(71) 申請人：美商明塞特製藥公司 (美國) MINGSIGHT PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72) 發明人：奈斯曼 麥可 NIESMAN, MICHAEL (US) ; 張 凱 ZHANG, KAI (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：6 共 110 頁

(54) 名稱

用於治療癌症之組合療法

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER

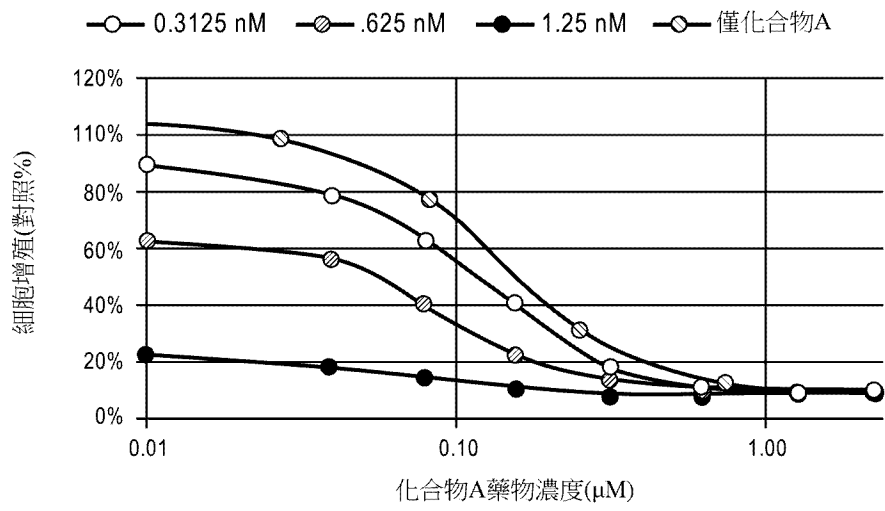
(57) 摘要

本文提供用於治療血液惡性病之組合物及方法。本文亦揭示用於治療尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)之組合物及方法。該等方法包含投與同功異型物選擇性吡咯并-吡唑 PKC 抑制劑及 CAR-T 療法。

Provided herein are compositions and methods for the treatment of a hematological malignancy. Also disclosed herein are compositions and methods for the treatment of Ewing's sarcoma. Said methods comprise the administration of isoform selective pyrrolo-pyrazole PKC inhibitors and CAR-T therapy.

指定代表圖：

化合物A加依魯替尼細胞增殖



【圖3C】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【先前技術】

【發明內容】

【0001】 本文提供用於治療癌症之組合物及方法。適合於本文中所揭示方法之癌症類型包括(但不限於)血液惡性病及尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)。適用於本文所揭示之癌症治療方法的組合物包含(a)吡咯并-吡唑PKC抑制劑及(b) CAR-T療法。

【0002】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特異性抗原之抗原結合域。

【0003】 一個態樣提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有抗原之抗原結合域。

【圖式簡單說明】

【0004】 圖1A至圖1B示出暴露於化合物A (圖1B)或索塔妥林(sotrastaurin) (圖1A)之TMD8及OCI-Ly3細胞中IL-6產生之劑量依賴性抑制。

【0005】 圖2A至圖2B示出暴露於化合物A (圖2B)或索塔妥林(圖2A)之TMD8及OCI-Ly3細胞中細胞增殖及存活之劑量依賴性抑制。

【0006】 圖3A至圖3C示出用化合物A (圖3A)、依魯替尼(ibrutinib) (圖3B)對TMD8細胞之單藥劑治療或用化合物A及依魯替尼(圖3C)對TMD8細胞之組合治療。

【0007】 圖4示出化合物A治療對DLBCL之TMD8細胞小鼠異種移植模型之體重的影響。

【0008】 圖5示出化合物A治療對DLBCL之TMD8細胞小鼠異種移植模型之腫瘤體積的影響。

【0009】 圖6示出在多次遞增劑量研究中用化合物A治療的人類個體中之淋巴細胞計數。

【實施方式】

參考文獻併入

【0010】 出於本文中鑑別之特定目的，在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中。

特定術語

【0011】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有熟習所主張之主題所屬技術者通常所瞭解之相同含義。應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅具例示性及解釋性且不限制所主張之任何主題。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外說明，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」，不具限制性。

【0012】 如本文所使用，範圍及量可表示為「約」特定值或範圍。約亦包括準確量。因此「約5 μg 」意謂「約5 μg 」以及「5 μg 」。一般而言，術語「約」包括預期在實驗誤差內的量。

【0013】 如本文所使用，術語「包含」及「包括」以其開放非限制性含義使用。如本文所使用，術語「C₁-C₈」或「C₂-C₈」等分別係指具有1至8個或2至8個碳原子之部分。

【0014】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「烷基」包括具有直鏈或分支鏈部分之飽和單價烴基。例示性烷基部分具有介於1至8個碳原子、1至6個碳原子或1至4個碳原子範圍內之碳原子。

【0015】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「烯基」包括具有至少一個碳-碳雙鍵之烷基部分，其中烷基如上文所定義，且包括該烯基部分之E及Z異構體。

【0016】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「炔基」包括具有至少一個碳-碳參鍵之烷基部分，其中烷基如上文所定義。

【0017】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「烷氧基」包括O-烷基，其中烷基如上文所定義。

【0018】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「羟基」包括OH。

【0019】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「胺基」意欲包括-NH₂基團及N原子之任何取代。

【0020】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「鹵素」及「鹵基」表示氯、氟、溴或碘。

【0021】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「三氟甲基」意欲表示-CF₃基團。

【0022】 如本文所使用，術語「全氟烷基」意欲表示其中連接至碳原子的所有氫已經氟置換之烷基，諸如CF₃、CF₂-CF₃、C(CF₂)(CF₂)等等。

【0023】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「三氟甲氧基」意欲表示-OCF₃基團。

【0024】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「氰基」意欲表示-CN基團。

【0025】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「CH₂Cl₂」意欲表示二氯甲烷。

【0026】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「C₃-C₁₂環烷基」或「C₅-C₈環烷基」分別係指總共含有3至12個碳原子或5至8個環碳原子的本文所提及的非芳族、飽和或部分飽和的單環烴或者稠合、螺合或非稠合的雙環或三環烴。例示性環烷基包括具有3至10個碳原子之環，諸

基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、吡啶啉基、二噻烷基、二硫噻基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡啶啉基、咪啶啉基、咪啶啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基及喹啉基。雜環包括單環及多環芳環結構，其中「(5-12)員雜芳基」係指為在環系統中具有5至12個原子之雜環的彼等基團。「(5-12)員雜芳基」之實例為吡啶基、咪啶基、噻啶基、吡啶基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪啶基、苯并呋喃基、吡啶基、吲哚基、吲哚基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、噻啶基及呋喃并吡啶基。衍生自上列基團之前述基團在可能的情況下可為C-連接或N-連接。舉例而言，衍生自吡咯之基團可為吡咯-1-基(N-連接)或吡咯-3-基(C-連接)。另外，衍生自咪啶之基團可為咪啶-1-基(N-連接)或咪啶-3-基(C-連接)。上文所提及之雜環基團可視情況在每個環之任何環碳、硫或氮原子上經一至兩個側氧基取代。其中2個環碳原子經側氧基部分取代的雜環基團之實例為1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。4員至10員雜環之其他說明性實例衍生自(但不限於)以下：

【0032】 除非另外規定，否則如本文所使用，片語「醫藥學上可接受之鹽」包括式(I)、式(A)或式(B)之化合物中可存在的酸性或鹼性基團之鹽。性質上為鹼性的式(I)、式(A)或式(B)之化合物能夠與各種無機及有機酸形成各種鹽。可用於製備此類鹼性的式(I)、式(A)或式(B)之化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒酸加成鹽(亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽)的彼等酸，該等鹽諸如乙酸酯鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽(edislyate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、乙基丁二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯肼酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸酯、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、茶氨酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物及戊酸鹽。

【0033】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「治療」意謂逆轉、減輕、抑制該術語所應用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的進展，或預防該病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀。在一些實施例中，術語「治療」包括減慢或延遲該術語所應用之疾病或病症的進展。另外，在一些實施例中，術語「治療」應用於由該術語所應用之疾病或病症引起的一或多種併發症。除非另外規定，否則如本文所使用，術語

之物理化學特性或其他特性的基團。適合之實例已為熟習此項技術者所熟知，且包括(但不限於) Patini等人, Chem. Rev, 1996, 96, 3147-3176及其中所引用之參考文獻中所描述的部分。

【0039】 本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與本文所揭示方法中使用的化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數與自然界中通常存在的原子質量或質量數不同的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物及該等化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在本發明之範疇內。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素進行取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可為較佳的。本文所揭示方法中使用的經同位素標記之化合物一般可藉由用容易獲得的經同位素標記之試劑代替非經同位素標記之試劑而製備。

【0040】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「mmol」欲意謂毫莫耳(millimole)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「equiv」欲意謂當量(equivalent)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「mL」欲意謂毫升。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「U」欲意謂單位(unit)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「mm」欲意謂毫米。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「g」欲意

調公克。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「kg」欲意調千克。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「h」欲意調小時。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「min」欲意調分鐘。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「μL」欲意調微升。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「μM」欲意調微莫耳(micromolar)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「μm」欲意調微米。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「M」欲意調莫耳(molar)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「N」欲意調當量(normal)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「nm」欲意調奈米。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「nM」欲意調奈莫耳(nanoMolar)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「amu」欲意調原子質量單位。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「℃」欲意調攝氏度(Celsius)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「m/z」欲意調質/荷比。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「wt/wt」欲意調重量/重量。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「v/v」欲意調體積/體積。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「mL/min」欲意調毫升/分鐘。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「UV」欲意調紫外線。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「APCI-MS」欲意調大氣壓化學電離質譜。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「HPLC」欲意調高效能液相層析。除非另外規定，否則層析在約20℃之溫度下進行。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「LC」欲意調液相層析。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「LCMS」欲意調液相層析質譜。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「TLC」欲意調薄層層析。除非另外規定，否則如本文所使用，術語

「SFC」欲意謂超臨界流體層析。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「sat」欲意謂飽和的。如本文所使用，術語「aq」欲意謂水溶液。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「ELSD」欲意謂蒸發光散射偵測。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「MS」欲意謂質譜。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「HRMS (ESI)」欲意謂高解析度質譜(電噴霧電離)。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「Anal.」欲意謂分析性。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「Calcd」欲意謂計算值。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「N/A」欲意謂未測試。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「RT」欲意謂室溫。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「Mth.」欲意謂方法。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「Celite®」欲意謂可購自位於Los Angeles, California USA之World Minerals的白色固體狀矽藻土過濾劑。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「Eg.」欲意謂實例。

【0041】 使用諸如 $-(CR^3R^4)_t$ 或 $-(CR^{10}R^{11})_v$ 之術語， R^3 、 R^4 、 R^{10} 及 R^{11} 可隨著 t 或 v 超過1之每次迭代而變化。舉例而言，當 t 或 v 為2時，術語 $-(CR^3R^4)_v$ 或 $-(CR^{10}R^{11})_t$ 可等 於 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 或任何數目個落入 R^3 、 R^4 、 R^{10} 及 R^{11} 之定義範疇內的類似部分。

【0042】 除非另外規定，否則如本文所使用，術語「 K_i 」欲意謂酶抑制常數值。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「 K_i app」欲意謂表觀 K_i 。除非另外規定，否則如本文所使用，術語「 IC_{50} 」欲意謂至少50%酶抑制所需的濃度。

【0043】 本發明之其他態樣、優點及特徵將自下方之詳細描述而變

得顯而易見。

蛋白激酶C

【0044】 被稱為蛋白激酶C (PKC)之激酶超家族係在許多細胞信號傳導路徑中起作用且充當調節劑的重要激酶。(Newton, 2001, Chem. Rev. 101, 2353-2364)。PKC之特定同功異型物涉及對高血糖症之反應(例如，PKC β (beta) Das Evcimen and King, 2007, Pharmacol Res., 55(6): 第498-510頁)且涉及T及B細胞存活及機能(例如，PKC θ (theta) : Sun, Z. 2012, Front Immunol 3, 225 ; PKC β : Leitges, M.等人, 1996, Science 273, 788-791 ; PKC α (alpha) : Gruber, T.等人, 2009, Mol Immunol 46, 2071-2079)。

【0045】 已證實T淋巴細胞及B淋巴細胞(T細胞及B細胞)兩者均(通常同時)促成自體免疫疾病(Wahren-Herlenius及Dörner T. 2013, Lancet. 382:819-31)。近期科學報導已表明，PKC之特定同功異型物對於T及B細胞之正常功能以及其等對自體免疫疾病之作用至關重要。

【0046】 三種同功異型物PKC θ 、PKC α 及PKC β 表現出係對淋巴細胞功能最重要的。PKC θ 對T細胞功能至關重要(Sun, 2012, Front Immunol 3, 225)。特定言之，PKC θ 在T細胞受體複合物下游，且在T細胞存活、功能及自體免疫刺激中起重要作用。已使用自體免疫疾病之小鼠模型來說明T細胞依賴性自體免疫中之PKC θ 功能(Marsland, B.J.及Kopf, M., 2008, Trends Immunol, 29(4) 179-85)。PKC α 在T細胞活化中起著必不可少的作用(Gruber, T.等人, 2009, Mol Immunol 46, 2071-2079 ; Pfeifhofer, C.等人, 2006, J Immunol 176, 6004-6011 ; von Essen, M.等人, 2006, J Immunol 176, 7502-75)。且PKC β 在B細胞存活、功能及自體免疫中出現

的功能障礙中起著重要作用(Leitges, M.等人, 1996, *Science* 273, 788-791; Saijo, K.等人, 2002, *J Exp Med* 195, 1647-1652; Su, T.T.等人, 2002, *Nat Immunol* 3, 780-786)。最後, 已在小鼠中證實, 對PKC δ (delta)之抑制表現出潛在地誘發B細胞中之自體免疫疾病。PKC δ 基因剔除小鼠(PKC $\delta^{-/-}$)之抗體產生增加, 包括自體抗體之產生, 且實際上展現自體免疫表型。(Mecklenbrauker, I.等人, 2002, *Nature* 416, 860-865; Miyamoto, A.等人, 2002, *Nature* 416, 865-869)。

【0047】 先前研究證明, PKC抑制劑索塔妥林經由抑制PKC β 而阻斷BCR-NF κ B路徑之信號傳導(Naylor, T.L.等人, 2011, *Cancer Res* 71, 2643-2653)。索塔妥林對PKC β 之抑制藉由活化CD79中之突變且因此藉由BCR-NF κ B信號傳導之慢性活化而干擾DLBCL細胞株之存活。在本文中, 此模型用於證明化合物A經由BCR-NF κ B路徑抑制DLBCL之效用(實施例5)。

【0048】 更重要的係, 在BCR-NF κ B路徑中, PKC β 在布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase; BTK)下游一步(Su, T.T.等人, 2002, *Nat Immunol* 3, 780-786)。因此, 靶向PKC β 之療法對於依賴於BCR-NF κ B路徑信號傳導之血液癌症(例如CLL)應為有效的, 該等血液癌症對BTK療法沒有反應, 包括已對BTK抑制劑產生抗性或在其他方面不可容許BTK療法的彼等血液癌症。

吡咯并-吡啶PKC抑制劑

【0049】 本文所使用的吡咯并-吡啶PKC抑制劑先前已描述於WO 2008/096260及WO 2008/125945以及相關專利及專利申請案中, 例如US 8,183,255、US 8,877,761、US 9,518,060、US 8,114,871及US

之T淋巴細胞轉移至個體中以用於治療疾病。授受性免疫療法或ACT可包含嵌合抗原受體(CAR)及T細胞受體(TCR)技術。授受性免疫療法或ACT包含在被稱為白細胞去除術之過程中收集患者之白血球以及在活體外選擇並活化相關T細胞。使用病毒載體，諸如豆狀病毒載體或其他反轉錄病毒載體，將用於CAR或TCR構築之基因序列轉移至T細胞中，從而將所引入的基因序列整合至T細胞基因體中。此過程通常被稱為「轉導(transduction)」。擴增經轉導或經基因工程改造之細胞的數目，直至達到所要量。隨後將經基因工程改造或經轉導之細胞注回至患者中。當經工程改造之T細胞與癌細胞上之標靶蛋白結合時，觸發細胞之進一步增殖及細胞毒性之活化，或針對癌細胞之細胞殺滅反應。

嵌合抗原受體

【0052】 在一個實施例中，本發明提供一種包含嵌合抗原受體(CAR)之T細胞，該嵌合抗原受體包含細胞外抗原結合單元、跨膜結構域及細胞內結構域。細胞內結構域可包含控制免疫反應性細胞活化之細胞內信號傳導區域。在一些情況下，CAR進一步包含鉸鏈區或間隔子。在一些情況下，CAR進一步包含一或多個協同刺激結構域。在本文所揭示實施例中之任一者之一個態樣中，個體嵌合抗原受體包含本文所揭示之任何個體抗原結合單元。在一些實例中，個體抗原結合單元包含細胞外抗原結合單元。

【0053】 嵌合抗原受體通常包含細胞外抗原結合單元。在一個實施例中，細胞外抗原結合單元可為完全人類的。在其他情況下，細胞外抗原結合單元可為人類化的。在其他情況下，細胞外抗原結合單元可為鼠類的，或細胞外抗原結合單元中之嵌合體由衍生自至少兩種不同動物物種之

胺基酸序列構成。在一些情況下，細胞外抗原結合單元可為非人類的。各種抗原結合單元可經設計以靶向抗原或肽。非限制性實例包括衍生自抗體之單鏈可變片段(scFv)、選自文庫之抗原結合單元片段(Fab)、單一結構域片段或與其同源受體結合之天然配位體。細胞外抗原結合單元可涵蓋scFv、Fab或天然配位體以及其衍生物中之任一者。細胞外抗原結合單元可指除完整抗體以外的分子，該分子可包含完整抗體的一部分且可結合完整抗體所結合之抗原。抗體片段之實例可包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0054】 例如scFv、Fab或天然配位體之細胞外抗原結合單元可為決定抗原特異性的CAR的一部分。細胞外抗原結合單元可結合至任何互補標靶。細胞外抗原結合單元可衍生自可變區之序列已知的抗體。細胞外抗原結合單元可衍生自可用小鼠融合瘤獲得之抗體序列。替代地，細胞外抗原結合單元可由腫瘤細胞或初級細胞(諸如腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL))之全外顯子組測序而獲得。

【0055】 在一些情況下，細胞外抗原結合單元包含鉸鏈區或間隔子。術語「鉸鏈區」與「間隔子」可互換使用。鉸鏈區可被視為CAR中用於為細胞外抗原結合單元提供可撓性的部分。在一些情況下，鉸鏈區可用於偵測細胞之細胞表面上之CAR，尤其在用於偵測細胞外抗原結合單元之抗體不起作用或不可用時。舉例而言，衍生自免疫球蛋白之鉸鏈區之長度可能需要取決於細胞外抗原結合單元所靶向之標靶上抗原決定基之位置而最佳化。

【0056】 CAR鉸鏈區可為大小可調的，且可在一定程度上在使CAR

免疫反應性細胞與標靶細胞之間的正交突觸距離標準化方面補償。免疫反應性細胞與標靶細胞之間的免疫突觸的此構形亦定義CAR由於細胞表面標靶分子上之遠膜抗原決定基而無法在功能上橋連的距離，該遠膜抗原決定基即使在短鉸鏈區CAR的情況下亦無法使突觸距離變成用於信號傳導之接近值。同樣地，已描述僅在長鉸鏈區CAR之情況下觀測到信號傳導輸出的近膜CAR標靶抗原決定基。鉸鏈區可根據所使用的細胞外抗原結合單元加以調節。鉸鏈區可具有任何長度。

【0057】 跨膜結構域可使CAR固定至細胞之質膜。CD28之原生跨膜部分可用於CAR中。在其他情況下，CD8 α 之原生跨膜部分亦可用於CAR中。「CD8」可意謂與NCBI參考序列No: NP_001759或其具有刺激活性之片段具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的蛋白質。「CD8核酸分子」可意謂編碼CD8多肽的聚核苷酸。在一些情況下，跨膜區可為CD28之原生跨膜部分。「CD28」可意謂與NCBI參考序列No: NP_006130或其具有刺激活性之片段具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的蛋白質。「CD28核酸分子」可意謂編碼CD28多肽的聚核苷酸。在一些情況下，跨膜部分可包含CD8 α 區域。

【0058】 CAR之細胞內信號傳導區域可負責活化已放入CAR的免疫反應性細胞之至少一個效應功能。CAR可誘發T細胞之效應功能，該效應功能例如可為細胞溶解活性或輔助細胞活性，包括細胞介素之分泌。因此，術語細胞內信號傳導區域係指轉導效應功能信號及引導細胞執行特異性功能之蛋白質部分。雖然通常可採用整個細胞內信號傳導區域，但在多數情況下，不需要使用信號傳導結構域之整個鏈。在一些情況下，使用細

胞內信號傳導區域之截短部分。因此，在一些情況下，術語細胞內信號傳導區域意欲包括足以轉導效應功能信號之細胞內信號傳導區域之任何截短部分。

【0059】 適用於CAR之信號傳導結構域之實例可包括協同作用以在標靶-受體結合之後起始信號轉導的受體及輔受體之細胞質序列，以及此等序列之任何衍生物或變體及具有相同功能能力的任何合成序列。

【0060】 在一些情況下，該細胞內信號傳導區域可含有信號傳導基元，其被稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)。含有ITAM之細胞質信號傳導序列之實例包括來源於TCR ξ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b及CD66d之細胞質信號傳導序列。然而，在較佳實施例中，細胞內信號傳導結構域來源於CD3 ζ 鏈。

【0061】 含有一或多個ITAM基元之T細胞信號傳導結構域之實例為CD3 ζ 結構域，亦稱為T細胞受體T3 ζ 鏈或CD247。此結構域為T細胞受體-CD3複合物之部分，且在使若干細胞內信號轉導路徑之抗原識別與T細胞之初始效應活化結合中起重要作用。如本文所使用，CD3 ζ 主要針對人類CD3 ζ 及其Swissprot條目P20963中已知的同功異型物，包括具有實質上相同序列的蛋白質。作為嵌合抗原受體之部分，同樣不需要完整T細胞受體T3 ζ ，且其包含T細胞受體T3 ζ 鏈之信號傳導結構域的任何衍生物係適用的，包括其任何功能等效物。

【0062】 CAR之細胞內信號傳導區域可進一步包含一或多個協同刺激結構域。細胞內信號傳導區域可包含單個協同刺激結構域，例如 ζ 鏈(第1代CAR)或CD28或4-1BB (第2代CAR)。在其他實例中，細胞內信號傳導區域可包含兩個協同刺激結構域，諸如CD28/OX40或CD28/4-1BB (第3

代)。

【0063】 此等協同刺激結構域與細胞內信號傳導結構域(諸如CD8)一起，可產生支援基因轉錄及功能性細胞反應之激酶路徑之下游活化。CAR之協同刺激結構域可活化與CD28 (磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶)或4-1BB/OX40 (TNF受體相關因子銜接蛋白)路徑有關的近端信號傳導蛋白質，以及MAPK及Akt活化。

【0064】 在一些情況下，經由CAR產生的信號可與第二信號或協同刺激信號複合。就協同刺激信號傳導結構域而言，嵌合抗原受體類複合物可經設計以包含若干可能的協同刺激信號傳導結構域。如此項技術中眾所周知，在原生T細胞中，僅T細胞受體之結合不足以誘發T細胞至細胞毒性T細胞之完全活化。完全的生產性T細胞活化需要第二協同刺激信號。據報導提供T細胞活化之協同刺激的若干受體包括(但不限於) CD28、OX40、CD27、CD2、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BBL、MyD88及4-1BB。此等協同刺激分子所利用之信號傳導路徑共有與初始T細胞受體活化信號協同作用之共同特性。此等協同刺激信號傳導區域提供可與來源於一或多個ITAM基元(例如CD3 ζ 信號傳導結構域)之初始效應活化信號協作的信號，且可補充完整活化之需求。

【0065】 在一些情況下，將協同刺激結構域添加至嵌合抗原受體類複合物中可增強經工程改造細胞之功效及耐久性。在另一實施例中，T細胞信號傳導結構域與協同刺激結構域彼此融合，從而構成信號傳導區域。

CAR-T細胞標靶

【0066】 經工程改造之T細胞或其他經工程改造細胞上存在的CAR所靶向或識別的抗原之非限制性實例包括腫瘤細胞上表現的任何抗原。腫

瘤細胞可包括任何血液腫瘤、任何淋巴腫瘤或任何實體腫瘤。血液腫瘤及淋巴腫瘤包括例如任何白血病或淋巴瘤。白血病及淋巴瘤之實例包括(但不限於)典型霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia))、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

【0067】 經工程改造細胞(諸如T細胞)上存在的CAR可識別的腫瘤細胞上所呈現的例示性抗原及可能的對應適應症展示於表1中。

表1. 例示性CAR標靶

抗原	適應症
CD2	ALL
CD3	ALL
CD4	ALL
CD5	CLL、套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、ALL
CD7	ALL
CD8	ALL
CD10	濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、伯基特氏淋巴瘤、ALL、CML
CD11c	小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、毛細胞白血病
CD13	AML、CMML
CD14	CMML

抗原	適應症
CD15	CML、CMML
CD19	所有類型的B細胞白血病及淋巴瘤、DLBCL、ALL、NHL、CLL、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBCL)、濾泡性淋巴瘤、轉型性濾泡性淋巴瘤(TFL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、伯基特氏淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤
CD20	CLL、NHL、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、CML
CD22	血紅素惡性病、濾泡性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、毛細胞白血病、ALL
CD23	小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、CLL、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)
CD24	CMML
CD25	小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、毛細胞白血病
CD30	霍奇金淋巴瘤
CD33	AML、CML、CMML
CD34	CML、CMML
CD38	小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)
CD42b	CMML
CD43	小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)
CD45	小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)
CD64	CMML
CD68	CMML
CD79	ALL、DLBCL

抗原	適應症
CD103	毛細胞白血病
CD123	AML、CMML
B細胞成熟抗原(BCMA)	多發性骨髓瘤(MM)
FMC7	毛細胞白血病
MUM-1	原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤

【0068】 在一些實施例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)為活化B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生發中心B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(GCB-DLBC)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤或血管內大B細胞淋巴瘤。

【0069】 在一些實施例中，邊緣區B細胞淋巴瘤為結外邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結內邊緣區淋巴瘤或脾邊緣區淋巴瘤。

【0070】 在一些實施例中，血液惡性病為復發性或難治性血液惡性病。

血液惡性病

【0071】 血液惡性病為影響血液及淋巴系統之癌症。癌症可開始於造血組織(例如骨髓)或免疫系統之細胞中。在一些實施例中，血液惡性病為白血病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金淋巴瘤或多發性骨髓瘤。血液惡性病可起始於淋巴組織(例如淋巴瘤)或骨髓(例如白血病及骨髓瘤)中，且皆涉及淋巴細胞或白血球之不受控生長。

【0072】 惡性淋巴瘤為主要存在於淋巴組織內之細胞的贅生性轉型。兩組惡性淋巴瘤為霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。兩種類型的淋巴瘤浸潤網狀內皮組織。然而，其不同之處為贅生性細胞來源、疾病部位、全身性症狀之存在及對治療之反應。非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)

為主要來源於B細胞之一組不同惡性病。NHL可在諸如脾臟、淋巴結或扁桃體之與淋巴系統相關之任何器官中發展且可發生在任何年齡。NHL常常標記為淋巴結增大、發熱及重量減輕。NHL歸類為B細胞或T細胞NHL。雖然化學療法可誘發大部分惰性淋巴瘤之緩解，但很少治癒且大部分患者最終復發，因而需要其他療法。

【0073】 B細胞NHL之非限制性清單包括伯基特氏淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤及偶發性伯基特氏淋巴瘤)、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚邊緣區淋巴瘤(MZL)、瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、瀰漫性混合小細胞及大細胞淋巴瘤、瀰漫性小裂細胞、瀰漫性小淋巴細胞性淋巴瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性小裂細胞(1級)、濾泡性混合小裂細胞及大細胞(2級)、濾泡性大細胞(3級)、血管內大B細胞淋巴瘤、血管內淋巴瘤病、大細胞免疫母細胞性淋巴瘤、大細胞淋巴瘤(LCL)、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前驅體B淋巴母細胞性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)/小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、結外邊緣區B細胞淋巴瘤-黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結內邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、毛細胞白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症及原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。其他非霍奇金氏淋巴瘤涵蓋在本發明之範疇內且為一般技術者顯而易見。

【0074】 一些患者在最初治療血液惡性病之後實現緩解(病徵及症狀消失)。然而，其他患者甚至在密集治療之後仍殘留有癌細胞。

【0075】 在一些實施例中，個體患有在治療性治療之後復發的血液

惡性病。在一些實施例中，該血液惡性病對治療性治療具有抗性。在一些實施例中，該血液惡性病對治療性治療具有原發抗性。在一些實施例中，該血液惡性病對治療性治療具有繼發抗性或後天抗性。在一些實施例中，該血液惡性病對BTK抑制劑治療具有原發抗性。在一些實施例中，該血液惡性病對依魯替尼治療具有原發抗性。在一些實施例中，該血液惡性病對BTK抑制劑治療具有後天抗性。在一些實施例中，該血液惡性病對依魯替尼治療具有後天抗性。在一些實施例中，用BTK抑制劑治療血液惡性病不適用或在其他方面禁忌。在一些實施例中，用依魯替尼治療血液惡性病不適用或在其他方面禁忌。

DLBCL

【0076】 瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)係西方國家最常見的侵襲性淋巴瘤亞型，佔大約30%的新非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)病例。遺傳測試已展示存在不同DLBCL亞型。此等亞型似乎對治療具有不同前景(預後)及反應。可區分出至少3種DLBCL之分子亞型：生發中心B細胞樣(GCB) DLBCL、活化B細胞樣(ABC) DLBCL及原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)。DLBCL可影響任何年齡群，但主要在老年人(平均年齡為六十幾歲)中發生。

【0077】 DLBCL之ABC亞型(ABC-DLBCL)佔大約30%的總DLBCL診斷。其被視為DLBCL分子亞型中最少可治癒亞型，且因此，相較於患有其他DLBCL類型之個體，診斷患有ABC-DLBCL之患者通常顯示顯著降低之存活率。ABC-DLBCL最常與去調節生發中心主調節因子BCL6之染色體易位及使編碼漿細胞分化所需之轉錄抑制因子的PRDM1基因不活化的突變相關。

【0078】 ABC-DLBCL之發病機制中一尤其相關之信號傳導路徑為藉由核因子(NF)- κ B轉錄複合物介導之信號傳導路徑。NF- κ B家族包含5個成員(p50、p52、p65、c-rel及RelB)，其形成均二聚體及雜二聚體且充當轉錄因子以介導多種增殖、細胞凋亡、發炎性及免疫反應且對於正常B細胞發育及存活而言為關鍵的。NF- κ B由真核細胞廣泛用作控制細胞增殖及細胞存活之基因的調節因子。因而，許多不同類型之人類腫瘤已誤調節NF- κ B，亦即NF- κ B為組成性活化的。活性NF- κ B開啟維持細胞增殖且保護細胞以免將以其他方式引起細胞經由細胞凋亡而死亡之病狀之基因的表現。

【0079】 ABC DLBCL對NF- κ B之依賴性視由CARD11、BCL10及MALT1 (CBM複合物)構成的I κ B激酶上游之信號傳導路徑而定。干擾CBM路徑壓製ABC DLBCL細胞中之NF- κ B信號傳導且誘發細胞凋亡。NF- κ B路徑之組成性活化的分子基礎為當前研究之主題，但ABC DLBCL之基因體的一些體細胞改變明確引起此路徑。舉例而言，DLBCL中CARD11之捲曲螺旋結構域之體細胞突變致使此信號傳導骨架蛋白能夠自發地使與MALT1及BCL10之蛋白質-蛋白質相互作用成核，引起IKK活性及NF- κ B活化。在具有野生型CARD11之ABC DLBCL中B細胞受體信號傳導路徑之組成性活化已與NF- κ B活化相關，且此與B細胞受體次單元CD79A及CD79B之胞質尾內的突變相關聯。信號傳導銜接子MYD88中之致癌活化突變活化NF- κ B且與B細胞受體信號傳導協同維持ABC DLBCL細胞存活。另外，在ABC DLBCL中幾乎完全發生NF- κ B路徑之負調節因子A20之不活化突變。

【0080】 實際上，近來已經在超過50%的ABC-DLBCL患者中鑑別

出影響NF- κ B信號傳導路徑之多個組分的基因改變，其中此等病變促進組成性NF- κ B活化，藉此促進淋巴瘤生長。此等包括CARD11突變(約10%病例)，CARD11為一種淋巴細胞特異性細胞質骨架蛋白，其與MALT1及BCL10一起形成BCR信號體，BCR信號體將來自抗原受體之信號轉送至NF- κ B活化之下游介體。甚至更大部分之病例(約30%)攜帶使陰性NF- κ B調節因子A20不活化之雙對偶基因病變。此外，已在ABC-DLBCL腫瘤樣品中觀測到高表現量之NF- κ B標靶基因。

濾泡性淋巴瘤

【0081】如本文所使用，術語「濾泡性淋巴瘤」係指淋巴瘤細胞叢集至結節或濾泡中之若干類型非霍奇金氏淋巴瘤中任一者。使用術語濾泡性，因為該等細胞往往在淋巴結中生長成圓形或結節狀圖案。患此淋巴瘤者之平均年齡為約60。濾泡性淋巴瘤(一種B細胞淋巴瘤)為NHL之最常見惰性(緩慢發展)形式，佔所有NHL的約20%至30%。

CLL/SLL

【0082】慢性淋巴細胞性白血病及小淋巴細胞性淋巴瘤(CLL/SLL)通常視為表現略微不同之相同疾病。癌細胞聚集之位置決定其稱作CLL還是SLL。當癌細胞主要存在於淋巴結中時，稱為SLL。SLL佔所有淋巴瘤之約5%至10%。當大部分癌細胞在血流及骨髓中時，稱為CLL。

【0083】CLL與SLL均為緩慢發展之疾病，不過常見得多之CLL往往發展更慢。CLL及SLL之治療方式相同。雖然通常認為其用標準治療不可治癒，但視該疾病之階段及發展速率而定，大部分患者活超過10年。隨時間推移，此等緩慢發展之淋巴瘤偶爾可能轉型為淋巴瘤之更具侵襲性類型。

【0084】 慢性淋巴性白血病(CLL)為最常見類型之白血病。CLL為通常展現B細胞受體(BCR)信號傳導路徑之異常活化的純系B細胞之淋巴惡性病。

【0085】 小淋巴細胞性白血病(SLL)極類似於上文描述之CLL且亦為B細胞癌症。在SLL中，異常淋巴細胞主要影響淋巴結。然而，在CLL中，異常細胞主要影響血液及骨髓。脾臟在兩種病狀中均可受影響。SLL在非霍奇金淋巴瘤所有病例中佔約1/25。雖然其可發生在青年至老年之任何時間，但很少發生在50歲以下。SLL被視為一種惰性淋巴瘤。此意謂疾病進展極緩慢，且患者往往在診斷之後活許多年。然而，大部分患者經診斷患有晚期疾病，且雖然SLL對多種化學療法藥物反應良好，但一般認為其不可治癒。雖然一些癌症往往更常發生在一種性別或另一性別中，但由SLL引起之病例及死亡在男性與女性之間均分。診斷時平均年齡為60歲。

【0086】 雖然SLL為惰性，但其持續進展。此疾病之常見模式為對放射療法及/或化學療法之高反應率之一，具有疾病緩解時間段。此後在數月或數年後不可避免地復發。再次治療再次引起反應，但疾病將再次復發。此意謂雖然SLL之短期預後非常良好，但隨時間推移，許多患者出現復發性疾病之致命併發症。考慮通常經診斷患有CLL及SLL之個體的年齡，在此項技術中需要該疾病之單一且有效治療，具有最少副作用，不妨礙患者之生活品質。本發明實現此項技術中之此長期需要。

套細胞淋巴瘤

【0087】 如本文所使用，術語「套細胞淋巴瘤」(MCL)係指由正常生發中心濾泡周圍之套區內的CD5陽性抗原初始前生發中心B細胞引起的B細胞淋巴瘤亞型。MCL細胞一般由於DNA中t(11:14)染色體易位而過度

表現週期素D1。男性最常受影響。患者平均年齡為六十出頭。當確診時淋巴瘤通常廣泛分佈，涉及淋巴結、骨髓且極常為脾臟。套細胞淋巴瘤並非發展非常快速之淋巴瘤，但難以治療。

邊緣區B細胞淋巴瘤

【0088】如本文所使用，術語「邊緣區B細胞淋巴瘤」係指一組涉及邊緣區(在濾泡套區外之絮狀區)中之淋巴組織的相關B細胞贅瘤。邊緣區淋巴瘤佔淋巴瘤約5%至10%。此等淋巴瘤中之細胞在顯微鏡下看起來很小。存在3種主要類型之邊緣區淋巴瘤，包括結外邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤及脾邊緣區淋巴瘤。

MALT

【0089】如本文所使用，術語「黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤」係指邊緣區淋巴瘤之結外表現。大部分MALT淋巴瘤為低級的，不過少數最初表現為中級非霍奇金淋巴瘤(NHL)或自低級形式進化。大部分MALT淋巴瘤發生在胃中，且大約70%胃MALT淋巴瘤與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter*)感染相關。已鑑別出若干細胞遺傳學異常，最常見為三體性3或t(11;18)。許多此等其他MALT淋巴瘤亦與細菌或病毒感染相關。MALT淋巴瘤患者之平均年齡為約60。

淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤

【0090】術語「淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤」係指大部分在淋巴結中發現之惰性B細胞淋巴瘤。該疾病很少見且僅僅佔所有非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)之1%。最常在老年患者中診斷出該疾病，其中女性比男性更易患病。該疾病歸類為邊緣區淋巴瘤，因為突變發生在B細胞之邊緣區中。由於其限制在淋巴結中，因此此疾病亦歸類為結內。

脾邊緣區B細胞淋巴瘤

【0091】術語「脾邊緣區B細胞淋巴瘤」係指併入世界衛生組織分類之特定低級小B細胞淋巴瘤。特徵性特徵為脾腫大、具有絨毛形態之中度淋巴細胞增多、涉及各種器官、尤其骨髓之竇樣腔內模式及相對惰性過程。在少數患者中觀測到母細胞形式及侵襲性行為增加之腫瘤進展。分子及細胞遺傳學研究已展示異質結果，可能因為缺乏標準化之診斷標準。

伯基特淋巴瘤

【0092】術語「伯基特淋巴瘤」係指通常影響兒童的一類非霍奇金淋巴瘤(NHL)。其為高度侵襲類型之B細胞淋巴瘤，常常在淋巴結以外之身體部位開始且涉及該等身體部位。儘管其具有快速發展性，但伯基特氏淋巴瘤常常可用現代密集療法治癒。存在兩種廣泛類型之伯基特氏淋巴瘤-偶發性與地方性種類：

【0093】地方性伯基特氏淋巴瘤：該疾病涉及兒童比成年人多得多，且在95%病例中，與艾司坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus；EBV)感染有關。其主要發生在赤道非洲，其中所有兒童癌症中約一半為伯基特氏淋巴瘤。典型地，其涉及顎骨的機率高，此為在偶發性伯基特氏中少見之相當獨特特徵。其通常亦涉及腹部。

【0094】偶發性伯基特氏淋巴瘤：影響世界其餘部分，包括歐洲及美洲之伯基特氏淋巴瘤類型為偶發性類型。此處，其亦主要為兒童中之疾病。艾司坦-巴爾病毒(EBV)之間的關聯不如地方性變種強，不過在1/5患者中存在EBV感染之直接證據。超過涉及淋巴結，在超過90%兒童中腹部特別受影響。骨髓受累比偶發性變種中更常見。

瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症

【0095】術語「瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症」(WM)亦稱為淋巴漿細胞淋巴瘤，其為涉及稱為淋巴細胞之白血球亞型之癌症。其特徵為終末分化之B淋巴細胞的不受控純系增殖。淋巴瘤細胞之特徵亦為形成稱為免疫球蛋白M (IgM)之抗體。IgM抗體在血液中大量循環，且引起血液之液體部分變稠，如同糖漿。此可引起流至許多器官之血流減少，從而引起視覺問題(因為眼睛後部血管中循環差)及由大腦內血流缺少所引起之神經問題(諸如頭痛、眩暈及意識模糊)。其他症狀可包括感覺疲倦且虛弱，且容易出血。雖然根本病因尚未完全瞭解，但已確定許多風險因子，包括染色體6上之基因座6p21.3。具有自體抗體之自體免疫疾病之個人病史的人中出現WM之風險增加2至3倍，且與肝炎、人類免疫缺乏病毒及立克次體病相關之風險尤其升高。

多發性骨髓瘤

【0096】多發性骨髓瘤為被稱為漿細胞之白血球之癌症。一種類型的B細胞，漿細胞，為在人類及其他脊椎動物中負責產生抗體之免疫系統的至關重要部分。其在骨髓中產生且經由淋巴系統輸送。當漿細胞變得具有癌性且生長失控時，其可產生被稱為漿細胞瘤之腫瘤。此等腫瘤通常形成於骨頭中，但其亦極少地存在於其他組織中。當漿細胞瘤開始於其他組織(諸如肺或其他器官)中時，稱為髓外漿細胞瘤。僅具有單一漿細胞腫瘤之個體具有獨立性(或孤立性)漿細胞瘤。具有多於一種漿細胞瘤之個體具有多發性骨髓瘤。

白血病

【0097】白血病為特徵為血細胞、通常白細胞(白血球)異常增加之血液或骨髓之癌症。白血病為廣義術語，涵蓋一系列疾病。第一劃分在其

急性與慢性形式之間：(i)急性白血病之特徵為不成熟血細胞快速增加。此擁堵使得骨髓無法產生健康血細胞。由於惡性細胞進展及累積快速，惡性細胞接著溢出至血流中且擴散至身體其他器官中，故急性白血病需要立即治療。白血病之急性形式為兒童中白血病之最常見形式；(ii)慢性白血病藉由相對成熟但仍異常之白血球過度累積區分。通常花費數月或數年進展，細胞以比正常細胞高得多之速率產生，在血液中產生許多異常白血球。慢性白血病大部分發生在老年人中，但理論上可發生在任何年齡群中。另外，疾病根據受影響之血細胞種類再分。此拆分將白血病分成淋巴母細胞性或淋巴細胞性白血病及骨髓或骨髓性白血病：(i)淋巴母細胞性或淋巴細胞性白血病，該癌性改變發生在通常繼續進行，形成作為對抗感染之免疫系統細胞的淋巴細胞之一種類型骨髓細胞中；(ii)骨髓或骨髓性白血病，該癌性改變發生在通常繼續進行，形成紅血球、一些其他類型之白血細胞及血小板的一種類型骨髓細胞中。

【0098】 在此等主要類別內，存在若干子類別，包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)及慢性淋巴母細胞性白血病(CLL)。

AML

【0099】 急性骨髓白血病(AML)，亦稱為急性骨髓性白血病、急性骨髓母細胞性白血病、急性顆粒球性白血病或急性非淋巴細胞性白血病，為血液及骨髓癌症之快速發展形式。儘管總體而言AML為相對罕見的疾病，但其為影響成年人之最常見急性白血病。當骨髓開始形成母細胞(尚未完全成熟的細胞)時，出現AML。此等母細胞通常發展至白血球中。然而，在AML中，此等細胞不會發展且無法避免感染。在AML中，骨髓亦

可形成異常紅血球及血小板。此等異常細胞之數目快速增加，且異常(白血病)細胞開始排擠身體需要的正常白血球、紅血球及血小板。

【0100】 區分AML與白血病之其他主要形式的一個主要因素為其具有八個不同亞型，該等亞型係基於發展出白血病之細胞。該等急性骨髓性白血病類型包括：骨髓母細胞性(M0) - 基於特殊分析；骨髓母細胞性(M1) - 不成熟；骨髓母細胞性(M2) - 成熟；前髓細胞性(M3)；骨髓單核細胞性(M4)；單核細胞性(M5)；紅白血病(M6)；及巨核細胞性(M7)。活體外研究證實，骨髓間質基質細胞(BM-MSc)使AML胚細胞免受自發性及化學療法誘發性細胞凋亡(A.M. Abdul-Azizm等人 Cancer Res (2017) 77(2): 303-311)。Abdul-Azizm等人報導，巨噬細胞抑制因子(MIF)誘導之基質PKC β /IL8為人類AML中此基質支援之基本特徵。該等作者證明，PKC β 之藥理學抑制會抑制BM-MSc中之MIF誘導性IL8誘導。此等結果表明，AML胚細胞與BM-MSc之間存在雙向的促存活機制，且此機制由PKC β 之抑制阻斷。

【0101】 Bcl2為與B細胞淋巴瘤中常見的t(14,18)易位有關的細胞致癌基因產物。然而，單獨的Bcl2表現量並非總是與經診斷患有AML之患者之不良預後有關。Bcl2之磷酸化狀態可影響Bcl2活性。PKC α 及細胞外信號相關激酶(ERK)已經鑑別為促進存活之Bcl2激酶。亦已證明，Bcl2在接近一半的受測試患者AML母細胞中係經磷酸化。此外，Bcl2在PKC α 及ERK經活化的AML母細胞中始終磷酸化，但在兩種激酶未活化的細胞中則從未磷酸化。與母細胞表現未磷酸化Bcl2的患者相比，母細胞表現磷酸化Bcl2的AML患者展現出較短的總存活率(尤其當PKC α 處於活性中時)。具有活性PKC α 的AML患者之存活比不具有磷酸化PKC之患者更短，且在

PKC α 及BCL2磷酸化之患者中表現得最短。BCL2及PKC α 活化上調之患者通常展現最差的臨床結果。已證實，PKC抑制劑恩紫妥林(enzastaurin)促進AML衍生之細胞株以及衍生自初診患AML或患復發性AML之患者的母細胞之細胞凋亡。此效應並非由於PKC β 之抑制，而是實際上與PKC α 抑制相關。

【0102】 已證明，PKC β 抑制作用可能在骨髓惡性病以及PKC α 中起重要作用。Li等人(Leukemia & Lymphoma (2011), 52(7):1312-1320)證實，PKC β 信號傳導在人類CML細胞株K562中上調，且PKC β 之抑制以時間及劑量依賴性方式抑制K562細胞增殖。由於PKC β 抑制劑(一種新穎的雙吡啶馬來醯亞胺衍生物WK234)經由抑制PKC β 信號路徑而減慢細胞增殖且誘導細胞凋亡，因此抑制PKC β 可為用於治療CML之具前景方法。此外，Dufies等人(Oncotarget 2011; 2: 874 - 885)提供AXL上調引起CML細胞對伊馬替尼之抗性且係伊馬替尼抗性之標誌的支持證據。該等作者證明此AXL上調需要PKC α 及PKC β 兩者。因此，對PKC α 及PKC β 兩者之抑制可為用於治療患有抗伊馬替尼CML之患者的可能機制。

【0103】 在與急性淋巴母細胞性白血病(ALL)有關的研究中，Saba等人(Leukemia & Lymphoma, 2011; 52(5): 877-886)發現，PKC β 抑制劑治療引起所有五個受測試ALL細胞株之生存率之劑量依賴性降低。

T細胞淋巴瘤

【0104】 在美國，T細胞淋巴瘤佔非霍奇金淋巴瘤之比例少於15%。T細胞淋巴瘤有多種類型，但其等皆為極其罕見的。

前驅體T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病

【0105】 前驅體T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病佔所有淋巴瘤之約

1%。其可以被認為是淋巴瘤或白血病，端視涉及的骨髓的量而定(白血病具有更多的骨髓受到波及)。癌細胞為小至中尺寸的不成熟T細胞。

【0106】 前驅體T淋巴母細胞性淋巴瘤通常開始於形成大量T細胞之胸腺中。患者最常為青少年，男性比女性更常受影響。前驅體T淋巴母細胞性淋巴瘤係快速發展的，但在癌症尚未擴散至骨髓中時，化學療法治療後之預後較佳。此疾病之淋巴瘤形式通常以與白血病形式相同之方式進行治療。

外周T細胞淋巴瘤

【0107】 外周T細胞淋巴瘤(PTCL)係在成熟白血球中形成的非霍奇金淋巴瘤(NHL)之不常見及侵襲性類型。PTCL通常影響六十歲以上之人羣，且男性患者略微多於女性患者。

【0108】 皮膚T細胞淋巴瘤(蕁樣黴菌病、西澤里症候群(Sezary syndrome)及其他)開始於皮膚中。皮膚淋巴瘤佔所有淋巴瘤之約5%。

【0109】 成人T細胞淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤通常由被稱為HTLV-1之病毒感染引起。此疾病在美國中少見，且更常見於日本、加勒比海及非洲部分地方中，在該等地方HTLV-1病毒更常見。存在4種亞型：和緩性、慢性、急性及淋巴瘤。

【0110】 和緩性亞型在血液中具有異常的T細胞，但血液中淋巴細胞之數目不增加。此淋巴瘤可涉及皮膚或肺部，但不涉及其他組織。和緩性類型發展緩慢且具有良好預後。

【0111】 慢性亞型亦發展緩慢且具有良好預後。其血液中之總淋巴細胞及T細胞增加。其可涉及皮膚、肺部、淋巴結、肝臟及/或脾臟，但不涉及其他組織。

【0112】 急性亞型如同急性白血病般發展。其具有高淋巴細胞及T細胞計數，通常伴隨淋巴結、肝臟及脾臟之腫大。淋巴瘤亦可涉及皮膚及其他器官。患者常常出現發熱、盜汗及/或體重減輕以及某些異常的血液測試結果。

【0113】 淋巴瘤亞型相比於慢性及和緩性類型發展更快速，但沒有急性類型快。其具有腫大的淋巴結，但血液中之淋巴細胞不增加，且T細胞計數不高。

【0114】 血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤(AITL)佔所有NHL病例之1-2%，且通常遵循侵襲性病程。AITL更常見於老年人中。AITL往往涉及淋巴結以及脾臟或肝臟，會導致其腫大。患者通常出現發熱、體重減輕及皮疹，且常常發生感染。此淋巴瘤通常進展快速。治療通常起初有效，但淋巴瘤往往會復發。

【0115】 結外鼻部自然殺手/T細胞淋巴瘤係通常涉及上呼吸道(諸如鼻子及咽喉上部)之罕見淋巴瘤，但其亦可侵入皮膚及消化道。此淋巴瘤之細胞在某些方面類似於正常自然殺手(NK)細胞。NK細胞為相比於T細胞及B細胞可更快對感染作出反應的淋巴細胞。結外鼻部NK/T細胞淋巴瘤通常更常見於亞洲及拉丁美洲，且與艾司坦-巴爾病毒(EBV)相關。

【0116】 腸病相關腸道T細胞淋巴瘤(EATL)：EATL為出現在腸道黏膜(lining)中的淋巴瘤。此淋巴瘤最常見於空腸(小腸的第二部分)中，但亦可出現在小腸及結腸中其他處。EATL通常影響腸道中多於一個位置，且亦可擴散至鄰近的淋巴結。其會導致腸道阻塞或穿孔。此淋巴瘤存在兩種亞型。

【0117】 I型EATL發生在患有被稱為麩質敏感性腸病(亦稱為乳糜

瀉、脂肪痢或口炎性腹瀉)之疾病的人群中。口炎性腹瀉係一種自體免疫疾病，其中麩質(小麥粉中的主要蛋白質)使身體產生攻擊腸道黏膜及身體其他部分之抗體。此淋巴瘤在男性中比女性中更常見，且往往發生在六十幾及七十幾之人群中。對麩質不耐受但不患有口炎性腹瀉之人群患此類型淋巴瘤之風險不會增加。II型EATL與口炎性腹瀉無關且比I型更少見。

【0118】 多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)為一種罕見的T細胞淋巴瘤，其佔所有成人淋巴瘤病例之約3%。ALCL更普遍出現在兒童中。ALCL通常開始於淋巴結中且亦可擴散至皮膚。此類型之淋巴瘤往往發展快速，但許多患有此淋巴瘤之人群藉由侵襲性化學療法得到治癒。

【0119】 ALCL之兩種主要形式為原發性皮膚形式(其僅影響皮膚)及全身性形式。全身性ALCL基於存在或不存在多形性淋巴瘤激酶(ALK)而劃分成亞型。ALK陽性ALCL往往發生在較年輕患者中，且往往比ALK陰型具有更好的預後。

【0120】 未另作規定的外周T細胞淋巴瘤係PTCL之最常見類型，且係給與不易歸於上述群組中之任一者中的T細胞淋巴瘤之名稱。其佔所有T細胞淋巴瘤之約一半。大部分診斷患有此疾病之人群為六十幾歲。此淋巴瘤通常涉及結節，但亦可涉及諸如肝臟、骨髓、胃腸道及皮膚之結外位點。作為一個群組，此等淋巴瘤往往分佈廣泛且發展快速。一些患者對化學療法反應良好，但長期存活並不常見。

尤文氏肉瘤

【0121】 尤文氏肉瘤為在骨骼中或在骨骼周圍組織(軟組織)(通常為腿部、骨盆、肋部、手臂或脊柱)中發展的癌性腫瘤。尤文氏肉瘤可擴散至肺部、骨骼及骨髓。尤文氏肉瘤為第二最常見的兒童骨腫瘤，但其極

罕見。尤文氏肉瘤為高度轉移性的腫瘤，其中約25%之患者在診斷時表現出癌轉移。約一半的所有尤文氏肉瘤腫瘤出現在年齡介於10歲與20歲之間的兒童及青少年中。儘管並不常見，但尤文氏肉瘤可作為第二癌症出現，尤其係在用放射療法治療之患者中。

【0122】 尤文氏肉瘤中之最常見易位(約90%病例中存在)經由融合 *EWSR1* 基因與 *FLI1* 基因而產生異常轉錄因子。與其他腫瘤類型相比，PKC β 被認為係原發性尤文氏腫瘤中之EWSR1-FLI1所調節之標靶。已證明PKC β 對於尤文氏肉瘤活體外腫瘤細胞存活及活體內腫瘤發展至關重要。

組合療法

【0123】 除治療血液癌症外，化合物A與CAR-T療法組合使用亦表現得理想。已證實，BTK抑制劑與CAR-T療法之組合在MCL之臨床前模型(Ruella, M.等人, 2016, Clin Cancer Res 22, 2684-2696)及B細胞急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之臨床前模型(Fraietta, J.A.等人, 2016, Blood 127, 1117-1127)以及CLL之臨床前研究(Gill, S.等人, 2017, J Clin Oncol 35, 7509-7509)中有效。已證實，BTK抑制劑與CAR-T療法之組合在降低臨床前模型中細胞介素釋放症候群(CRS)之嚴重副作用中有效(Ruella, M.等人, 2017, Leukemia 31, 246-248)。另外，化合物A在臨床前實驗中已展現減少IL-6分泌之能力，IL-6分泌係CRS之主要促成因素(圖1B)。

【0124】 在一些實施例中，本文中揭示治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫

藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有抗原之抗原結合域。在一些實施例中，本文揭示治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特異性抗原之抗原結合域。

【0125】 在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

DLBCL

【0126】 在一些實施例中，本文亦揭示治療有需要之個體之DLBCL的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該DLBCL特有抗原之抗原結合域。在一些實施例中，本文揭示治療有需要之個體之DLBCL的方

法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該DLBCL特異性抗原之抗原結合域。

【0127】 在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由CD10、CD20、CD37、CD79及MUM-1組成之群。

【0128】 在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL。在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由CD10、CD20、CD37、CD79及MUM-1組成之群。

AML

【0129】 在一些實施例中，本文亦描述治療有需要之個體之AML的

方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該AML特有抗原之抗原結合域。在一些實施例中，本文揭示治療有需要之個體之AML的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該AML特異性抗原之抗原結合域。

【0130】 在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由CD13、CD19、CD33或CD123組成之群。

白血病

【0131】 在一些實施例中，本文描述治療有需要之個體之白血病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲

基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該白血病特有抗原之抗原結合域，其中該白血病係選自急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)或慢性淋巴母細胞性白血病(CLL)。在一些實施例中，本文描述治療有需要之個體之白血病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該白血病特異性抗原之抗原結合域，其中該白血病係選自急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)或慢性淋巴母細胞性白血病(CLL)。

【0132】 在一個態樣中，該白血病為急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD19、CD22及CD79。

【0133】 在另一態樣中，該白血病為急性骨髓性白血病(AML)。在

一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由CD13、CD19、CD33或CD123組成之群。

【0134】在另一態樣中，該白血病為慢性骨髓性白血病(CML)。在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由CD10、CD15、CD20、CD33及CD34組成之群。

【0135】在另一態樣中，該白血病為慢性淋巴母細胞性白血病(CLL)。在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。在一些實施例中，該抗原選自由CD5、CD19、CD20及CD23組成之群。

尤文氏肉瘤

【0136】 在一些實施例中，本文描述治療有需要之個體之尤文氏肉瘤的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向尤文氏肉瘤特有抗原之抗原結合域。在一些實施例中，本文描述治療有需要之個體之尤文氏肉瘤的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該尤文氏肉瘤特異性抗原之抗原結合域。

【0137】 在一些實施例中，該抗原在表1中。在一些實施例中，該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

治療方法

血液惡性病

【0138】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方

法，其包含向該個體投與：

(a)包含選自由以下組成之群之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物：

N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)- N^2 -乙基-5-氟嘧啶-2,4-二胺，

N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-5-氟- N^2 , N^2 -二甲基嘧啶-2,4-二胺，

N^2 -環丙基- N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2,4-二胺，

N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-5-氟- N^2 -甲基嘧啶-2,4-二胺，

N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-5-氟- N^2 -異丙基嘧啶-2,4-二胺，

N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)- N^2 -乙基嘧啶-2,4-二胺，

N^4 -(6,6-二甲基-5-{[(2S)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)- N^2 , N^2 -二甲基嘧啶-2,4-二胺，

5-{[(8S)-6,8-二甲基-6,9-二氮雜螺[4.5]癸-9-基]羰基}- N -(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N^4 -(5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)- N^2 -乙基-5-氟嘧啶-2,4-二胺，

N^4 -(5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)- N^2 -乙基-5-氟嘧啶-2,4-二胺，

基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*²-乙基-5-氟嘧啶-2,4-二胺，

*N*²-乙基-5-氟-*N*⁴-(5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺，

*N*⁴-(6,6-二甲基-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-*N*²-乙基-5-氟嘧啶-2,4-二胺，

4-[(6,6-二甲基-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)胺基]嘧啶-2-甲脒，

N-(2-乙基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(2-乙基-5-氟嘧啶-4-基)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-乙基-5-氟嘧啶-4-基)胺基]-6,6-二甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(1*H*)-基]羰基}-1,5-二甲基哌嗪-2-基)乙醇，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-*N*-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(5-氟-2-丙基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(5-氟-2-異丙基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌

嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-[5-氟-2-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-*N*-(2-乙基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基}-*N*-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-*N*-(4-甲基嘧啶-2-基)-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-*N*-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-*N*-(4-甲基嘧啶-2-基)-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[4-乙基(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲

基哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-6,6-二甲基-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

N-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-6,6-二甲基-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-四甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-*N*-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基}-*N*-(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)胺基]-6,6-二甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(1*H*)-基]羰基}-1,5-二甲基哌嗪-2-基)乙醇，

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-乙氧基-5-氟嘧啶-4-基)胺基]-6,6-二甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(1*H*)-基]羰基}-1,5-二甲基哌嗪-2-基)乙醇，

5-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)羰基]-*N*-[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}

基}-N-[5-氟-2-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺，及

2-((5*S*)-4-{[3-{[5-氟-2-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]胺基}-6,6-二甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-5(1*H*)-基]羰基}-1,5-二甲基哌嗪-2-基)乙醇；

及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0139】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基\}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺$ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0140】 一個態樣提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基\}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-胺$ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有抗原之抗原結合域。

【0141】 另一態樣提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四$

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -芳基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ，或 R^4 及 R^5 可一起環化以形成3員至5員螺環烷基；其中該 C_3-C_{12} 環烷基、芳基、雜環基或雜芳基中之任一者獨立地視情況進一步經0至3個 R_9 基團取代；

R^6 係選自 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -芳基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；或 R^6 可與 R^4 一起環化以形成4員至7員雜環，其與其所連接之哌嗪或哌啶稠合；且其中該烷基、烯

基、炔基、環烷基、芳基、雜環基及雜芳基中之任一者可獨立地進一步經0至3個 R^9 基團取代；

各 R^7 及 R^8 獨立地為 C_1 - C_2 烷基，或 R^7 與 R^8 一起環化以形成環丙基或環丁基；

各 R^9 獨立地選自H、 R^a -O- R^b 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 $-(R^d)_m$ -(C_3 - C_{12} 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -芳基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m$ -(C_1 - C_6 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m$ -CN、 $-(R^d)_m$ -C(O) R^a 、 $-(R^d)_m$ -C(O)OR a 、 $-(R^d)_m$ -C(O)NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -OR a 、 $-(R^d)_m$ -OC(O) R^a 、 $-(R^d)_m$ -OC(O)NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -O-S(O) R^a 、 $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2R^a$ 、 $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2$ NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -OS(O)NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -NO $_2$ 、 $-(R^d)_m$ -NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O) R^b 、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)OR b 、 $-(R^d)_m$ -N(R^c)C(O)NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O) $_2R^b$ 、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O) R^b 、 $-(R^d)_m$ -SR a 、 $-(R^d)_m$ -S(O) R^a 、 $-(R^d)_m$ -S(O) $_2R^a$ 、 $-(R^d)_m$ -S(O)NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -S(O) $_2$ NR a R b 、 $-(R^d)_m$ -O-(R^c) $_m$ -NR a R b 或 $-(R^d)_m$ -NR a -(R^c)-OR b ；且其中該烷基、烯基、炔基、 R^d 、 R^c 、 C_3 - C_{12} 環烷基、芳基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經1至3個選自以下之基團取代：-鹵化物、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、CN或側氧基；

各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地選自H、 C_1 - C_6 全氟烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ -(C_3 - C_8 環烷基)、 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ -(C_3 - C_8 環烯基)、 C_2 - C_8 炔基、 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ -芳基或 $-(C_1$ - C_3 伸烷基) $_m$ -(3-8員雜環基)，且各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地視情況進一步經0至3個選自以下之基團取代：鹵化物、羥基、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 全氟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及 C_1 - C_6 烷基胺基；或當連接至同一氮時， R^a 及 R^b 可視情況形成-(3-8員雜環基)，且該

3-8員雜環基視情況進一步經0至3個選自以下之基團取代：鹵化物、羥基、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆全氟烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基胺基；

各R^d及R^e獨立地為-(C₁-C₃伸烷基)-、-(C₂-C₅伸烯基)-或-(C₂-C₅伸炔基)-；

各m獨立地為0或1；且

其限制條件為若X = N，則R²、R³、R⁴及R⁵不都為H；

及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0143】 另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R⁷及R⁸兩者均甲基。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中X為N。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R¹為吡啶或哌嗪。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R¹為5員雜環基。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R¹選自由噁唑、異噁唑、噻唑或咪唑組成之群。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R²或R⁴為甲基。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R⁶為-(R^d)_m-(3-15員雜環基)。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R⁶為-(R^d)-四氫哌喃。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R⁶為四氫-2H-哌喃-4-基甲基。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R²為呈(S)組態之-CH₃。另一實施例提供治療血液惡性病之方法，其中R⁶為-(R^d)_m-OR^a。

【0144】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：

(a)包含選自由以下組成之群之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫

藥組合物：

N-(5-((2*R*,5*S*)-2,5-二甲基-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)哌嗪-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶甲醯胺；

N-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-5-氟吡啶-2-甲醯胺；

N-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-5-乙基異噁唑-3-甲醯胺；

N-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

1-環丁基-*N*-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

N-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

A及B獨立地為C或N；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；其中 R^2 及 R^3 可一起視情況環化以形成飽和或不飽和的3-7員雜環基，其與其所連接之6員含N雜芳基稠合；且其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 C_3-C_{12} 環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者可獨立地進一步視情況經0至3個 R^{12} 基團取代；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-$

$S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 C_3-C_{12} 環烷基、芳基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經0至3個 R^{12} 基團取代，

R^6 及 R^7 各自獨立地為H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；其中 R^6 及 R^7 可一起視情況環化以形成 C_3-C_7 環烷基，且其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 C_3-C_{12} 環烷基、芳基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經0至3個 R^{12} 基團取代；

R^8 為H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、

$(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、
 $-((R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、
 $(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-$
 $NR^a-(R^c)-OR^b$ ；且其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 C_3-
 C_{12} 環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經1至3
 個選自以下之基團取代： $-F$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 全氟烷基、羥基、 C_1-C_6
 烷氧基或側氧基；

R^9 及 R^{10} 各自獨立地為 C_1-C_2 烷基，或可一起環化以形成環丙基或環
 丁基；

各 R^{12} 獨立地為 H 、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、
 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m-(3-15$ 員雜環基)、 $-(R^d)_m-$
 $(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-$
 $C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-$
 $OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、
 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、
 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、
 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、
 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O--(R^c)_m-NR^aR^b$ 或
 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；且其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、
 R^e 、 C_3-C_{12} 環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步
 經1至3個選自以下之基團取代： $-F$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 全氟烷基、羥基、
 C_1-C_6 烷氧基或側氧基；

各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地選自 H 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_8$

環烷基)、 $-(R^d)_m-(C_3-C_8$ 環烯基)、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m$ -苯基或 $-(R^d)_m-(3-7$ 員雜環基)，且各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地視情況進一步經1至3個選自以下之基團取代：鹵化物、羥基、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 全氟烷基、 C_1-C_6 烷氧基及 C_1-C_6 烷基胺基；或當連接至同一氮時， R^a 及 R^b 可一起視情況形成3-7員雜環基，其可視情況進一步經0至3個選自以下之基團取代：鹵化物、羥基、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 全氟烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 烷基胺基；

各 R^d 及 R^e 獨立地為 $-(C_1-C_3$ 伸烷基)-、 $-(C_2-C_5$ 伸烯基)-或 $-(C_2-C_5$ 伸炔基)-；且各 m 獨立地為0或1；

其限制條件為當 X 為 N 時， R^6 及 R^7 不都為 H ，且當 X 為 $C-R^{11}$ 時， R^6 及 R^7 兩者均為 H ；

及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0146】 另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， R^9 及 R^{10} 兩者均為甲基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， X 為 N ，且 R^6 及 R^7 各自獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基但不都為 H 。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， A 為 N 且 B 為 C 。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， A 為 C 且 B 為 N 。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， R^6 及 R^7 兩者均為甲基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， R^6 為 H 且 R^7 為甲基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物， R^4 為 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-$

(C₃-C₁₂環烷基)、-(R^d)_m-苯基、-(R^d)_m-(3-15員雜環基)、-(R^d)_m-(C₁-C₆全氟烷基)、-(R^d)_m-鹵化物、-(R^d)_m-CN、-(R^d)_m-C(O)R^a、-(R^d)_m-C(O)OR^a、-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-OR^a、-(R^d)_m-OC(O)R^a、-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-O-S(O)R^a、-(R^d)_m-OS(O)₂R^a、-(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b、-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-NO₂、-(R^d)_m-NR^aR^b、-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b、-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b、-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b、-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b、-(R^d)_m-SR^a、-(R^d)_m-S(O)R^a、-(R^d)_m-S(O)₂R^a、-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b、-(R^d)_m-O--(R^e)_m-NR^aR^b或-(R^d)_m-NR^a--(R^e)-OR^b；其中該R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、C₃-C₁₂環烷基、芳基、3-15員雜環基獨立地視情況進一步經0至3個R¹²基團取代。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物，R⁴為甲基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(A)化合物，R¹為R^a-O-R^b、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、-(R^d)_m-(C₃-C₁₂環烷基)、-(R^d)_m-苯基、-(R^d)_m-(3-15員雜環基)、-(R^d)_m-(C₁-C₆全氟烷基)、-(R^d)_m-鹵化物、-(R^d)_m-CN、-(R^d)_m-C(O)R^a、-(R^d)_m-C(O)OR^a、-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-OR^a、-(R^d)_m-OC(O)R^a、-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-O-S(O)R^a、-(R^d)_m-OS(O)₂R^a、-(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b、-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-NO₂、-(R^d)_m-NR^aR^b、-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b、-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b、-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b、-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b、-(R^d)_m-SR^a、-(R^d)_m-S(O)R^a、-(R^d)_m-S(O)₂R^a、-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b、-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b或-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b；其中該R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、C₃-C₁₂環烷基、芳基、該3-15員雜環基獨立地視情況進一步經0至3個R¹²基團取代。

$C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；且其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 C_3-C_{12} 環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者可獨立地進一步視情況經0至3個 R^{12} 基團取代；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m-(C_1-C_6$ 全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m-CN$ 、 $-(R^d)_m-C(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-NO_2$ 、 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ 、 $-(R^d)_m-SR^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ 、 $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(R^d)_m-O-(R^c)_m-NR^aR^b$ 或 $-(R^d)_m-NR^a-(R^c)-OR^b$ ；其中 R^2 及 R^3 可一起視情況環化以形成飽和或不飽和的3-7員雜環基，其與其所連接之6員含N雜芳基稠合；且其中該烷基、烯基、炔基、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 C_3-C_{12} 環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者可獨立地進一步視情況經0至3個 R^{12} 基團取代；

R^4 及 R^5 各自獨立地選自H、 R^a-O-R^b 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ 環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、

$(R^d)_m$ -(C₁-C₆全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m$ -CN、 $-(R^d)_m$ -C(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -C(O)OR^a、 $-(R^d)_m$ -C(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -OR^a、 $-(R^d)_m$ -OC(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -OC(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -O-S(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -OS(O)₂R^a、 $-(R^d)_m$ -OS(O)₂NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -OS(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -NO₂、 $-(R^d)_m$ -NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)R^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)OR^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^c)C(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O)₂R^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O)R^b、 $-(R^d)_m$ -SR^a、 $-(R^d)_m$ -S(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -S(O)₂R^a、 $-(R^d)_m$ -S(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -S(O)₂NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -O-(R^c)_m-NR^aR^b或 $-(R^d)_m$ -NR^a-(R^c)-OR^b；其中該烷基、烯基、炔基、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、C₃-C₁₂環烷基、芳基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經0至3個R¹²基團取代，

R⁸為H、R^a-O-R^b、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、 $-(R^d)_m$ -(C₃-C₁₂環烷基)、 $-(R^d)_m$ -苯基、 $-(R^d)_m$ -(3-15員雜環基)、 $-(R^d)_m$ -(C₁-C₆全氟烷基)、 $-(R^d)_m$ -鹵化物、 $-(R^d)_m$ -CN、 $-(R^d)_m$ -C(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -C(O)OR^a、 $-(R^d)_m$ -C(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -OR^a、 $-(R^d)_m$ -OC(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -OC(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -O-S(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -OS(O)₂R^a、 $-(R^d)_m$ -OS(O)₂NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -OS(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -NO₂、 $-(R^d)_m$ -NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)R^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)C(O)OR^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^c)C(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O)₂R^b、 $-(R^d)_m$ -N(R^a)S(O)R^b、 $-(R^d)_m$ -SR^a、 $-(R^d)_m$ -S(O)R^a、 $-(R^d)_m$ -S(O)₂R^a、 $-(R^d)_m$ -S(O)NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -S(O)₂NR^aR^b、 $-(R^d)_m$ -O-(R^c)_m-NR^aR^b或 $-(R^d)_m$ -NR^a-(R^c)-OR^b；且其中該烷基、烯基、炔基、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、C₃-C₁₂環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經1至3個選自以下之基團取代：-F、C₁-C₃烷基、C₁-C₃全氟烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基或側氧基；

R⁹及R¹⁰各自獨立地為C₁-C₂烷基，或可一起環化以形成環丙基或環

丁基；

各R¹²獨立地為H、R^a-O-R^b、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、-(R^d)_m-(C₃-C₁₂環烷基)、-(R^d)_m-苯基、-(R^d)_m-(3-15員雜環基)、-(R^d)_m-(C₁-C₆全氟烷基)、-(R^d)_m-鹵化物、-(R^d)_m-CN、-(R^d)_m-C(O)R^a、-(R^d)_m-C(O)OR^a、-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-OR^a、-(R^d)_m-OC(O)R^a、-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-O-S(O)R^a、-(R^d)_m-OS(O)₂R^a、-(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b、-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-NO₂、-(R^d)_m-NR^aR^b、-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b、-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b、-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b、-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b、-(R^d)_m-SR^a、-(R^d)_m-S(O)R^a、-(R^d)_m-S(O)₂R^a、-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b、-(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b、-(R^d)_m-O--(R^e)_m-NR^aR^b或-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b；且其中該烷基、烯基、炔基、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、C₃-C₁₂環烷基、苯基或3-15員雜環基中之任一者獨立地視情況進一步經1至3個選自以下之基團取代：-F、C₁-C₃烷基、C₁-C₃全氟烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基或側氧基；

各R^a、R^b及R^c獨立地選自H、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、-(R^d)_m-(C₃-C₈環烷基)、-(R^d)_m-(C₃-C₈環烯基)、C₂-C₈炔基、-(R^d)_m-苯基或-(R^d)_m-(3-7員雜環基)，且各R^a、R^b及R^c獨立地視情況進一步經1至3個選自以下之基團取代：鹵化物、羥基、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆全氟烷基、C₁-C₆烷氧基及C₁-C₆烷基胺基；或當連接至同一氮時，R^a及R^b可一起視情況形成3-7員雜環基，其可視情況進一步經0至3個選自以下之基團取代：鹵化物、羥基、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆全氟烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基胺基；

各R^d及R^e獨立地為-(C₁-C₃伸烷基)-、-(C₂-C₅伸烯基)-或-(C₂-C₅伸炔基)-；且各m獨立地為0或1；

及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0149】 另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(B)化合物，A為N且B為C。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(B)化合物， R^9 及 R^{10} 兩者均為甲基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(B)化合物， R^4 為 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基或 C_2-C_8 炔基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(B)化合物， R^4 為甲基。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(B)化合物， R^1 為 $-(R^d)_m-OR^a$ 、 C_1-C_8 烷基或 $-(R^d)_m-NR^aR^b$ 。另一實施例提供一種治療血液惡性病之方法，其中對於式(B)化合物，各 R^d 及 R^e 獨立地為 $-(C_1-C_3$ 伸烷基)-。

【0150】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5$ -二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基 $\}-N-(5$ -氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。另一實施例提供該方法，其中血液惡性病為淋巴瘤或白血病。

【0151】 另一實施例提供該方法，其中淋巴瘤或白血病為典型霍奇金淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、邊緣區B

細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。另一實施例提供該方法，其中瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)為活化B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生發中心B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(GCB-DLBC)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤或血管內大B細胞淋巴瘤。

【0152】 另一實施例提供該方法，其中邊緣區B細胞淋巴瘤為結外邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結內邊緣區淋巴瘤或脾邊緣區淋巴瘤。

【0153】 另一實施例提供該方法，其中血液惡性病為復發性或難治性血液惡性病。另一實施例提供該方法，其中復發性或難治性血液惡性病為復發性或難治性淋巴瘤或白血病。另一實施例提供該方法，其中復發性或難治性淋巴瘤或白血病為復發性或難治性典型霍奇金淋巴瘤、復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發性或難治性濾泡性淋巴瘤、復發性或難治性小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、復發性或難治性套細胞淋巴瘤、復發性或難治性邊緣區B細胞淋巴瘤、復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤、復發性或難治性淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、復發性或難治性毛細胞白血病、復發性或難治性原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、復發性或難治性急性淋巴細胞性白血病(ALL)、復發性或難治性急性骨髓白血病(AML)、復發性或難治性慢性骨髓白血病(CML)或復發性或難治性慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。

【0154】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)$ -2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基 $\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域，其中依魯替尼之使用不適合或在其他方面禁忌。

【0155】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)$ -2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基 $\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。另一實施例提供該方法，其中DLBCL為ABC-DLBCL。

【0156】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)$ -2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基 $\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。另一實施例提供該方法，其中復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)難以用BTK抑

制劑治療。另一實施例提供該方法，其中BTK抑制劑為依魯替尼。另一實施例提供該方法，其中DLBCL為ABC-DLBCL。

【0157】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之慢性淋巴細胞性白血病(CLL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0158】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。另一實施例提供該方法，其中復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)難以用BTK抑制劑治療。另一實施例提供該方法，其中BTK抑制劑為依魯替尼。

【0159】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之急性骨髓白血病(AML)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌

合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0160】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之復發性或難治性急性骨髓白血病(AML)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0161】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。另一實施例提供該方法，其中多發性骨髓瘤為復發性或難治性多發性骨髓瘤。另一實施例提供該方法，其中復發性或難治性多發性骨髓瘤難以用BTK抑制劑治療。另一實施例提供該方法，其中BTK抑制劑為依魯替尼。

【0162】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之尤文氏肉瘤的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合

物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0163】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0164】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之復發性或難治性小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。另一實施例提供該方法，其中復發性或難治性小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)難以用BTK抑制劑治療。另一實施例提供該方法，其中BTK抑制劑為依魯替尼。

【0165】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之B細胞源血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫

藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。在一些情況下，B細胞源血液惡性病包含典型霍奇金淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。在一些情況下，B細胞源血液惡性病包含DLBCL。在一些情況下，B細胞源血液惡性病包含CLL。在一些情況下，B細胞源血液惡性病包含SLL。在一些情況下，B細胞源血液惡性病包含多發性骨髓瘤。在一些情況下，B細胞源血液惡性病包含AML。

【0166】 一個實施例提供一種治療有需要之個體之難治性B細胞源血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。在一些情況下，難治性B細胞源血液惡性病包含典型霍奇金淋巴瘤、難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、難治性濾泡性淋巴瘤、難治性小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、難治性套細胞淋巴瘤、難治性邊緣區B細胞淋巴

瘤、難治性伯基特氏淋巴瘤、難治性淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、難治性毛細胞白血病、難治性原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、難治性多發性骨髓瘤、難治性急性淋巴細胞性白血病(ALL)、難治性急性骨髓白血病(AML)、難治性慢性骨髓白血病(CML)或難治性慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。在一些情況下，難治性B細胞源血液惡性病包含難治性DLBCL。在一些情況下，難治性B細胞源血液惡性病包含難治性CLL。在一些情況下，難治性B細胞源血液惡性病包含難治性SLL。在一些情況下，難治性B細胞源血液惡性病包含難治性多發性骨髓瘤。在一些情況下，難治性B細胞源血液惡性病包含難治性AML。

【0167】 在一些情況下，復發性或難治性B細胞源血液惡性病表現BTK蛋白或PLC γ 2或兩者之突變。一個實施例提供一種治療具有BTK及/或PLC γ 2突變之個體的方法，其包含向該個體投與：(a)包含5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域，其中BTK及/或PLC γ 2突變之存在引起對BTK抑制劑之抗性。在一些情況下，BTK突變包含殘基C481處之突變。在一些情況下，突變為C481S。在一些情況下，PLC γ 2突變包含殘基R665及/或L845處之突變。在一些情況下，突變為R665W。在一些情況下，突變為L845F。在一些情況下，個體患有B細胞源血液惡性病。在一些情況下，個體患有典型霍奇金淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴細胞性

白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。在一些情況下，個體患有DLBCL。在一些情況下，個體患有CLL。在一些情況下，個體患有SLL。在一些情況下，個體患有多發性骨髓瘤。在一些情況下，個體患有AML。

【0168】 一個實施例提供一種治療抗依魯替尼個體之方法，其包含向該個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。在一些情況下，抗依魯替尼個體患有B細胞源血液惡性病。在一些情況下，抗依魯替尼個體患有典型霍奇金淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。在一些情況下，抗依魯替尼個體患有DLBCL。在一些情況下，抗依魯替尼個體患有CLL。在一些情況下，抗依魯替尼個體患有SLL。在一些情況下，抗依魯替尼個體患有多發性骨髓瘤。在一些

情況下，抗依魯替尼個體患有AML。

【0169】 一個實施例提供一種誘導第一個體中之淋巴細胞增多的方法，其包含向該第一個體投與：(a)包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域，其中該第一個體中之淋巴細胞計數相對於未投與該醫藥組合物之第二個體增加。在一些情況下，淋巴細胞計數相對於未投與該醫藥組合物之第二個體增加至少10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。在一些情況下，在投與該醫藥組合物之後，第一個體中每微升血液之淋巴細胞計數高於3000個淋巴細胞。

【0170】 一個實施例提供一種用於誘導細胞之細胞凋亡的方法，其包含向該細胞投與：(a)有效量的包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

【0171】 一個實施例提供一種用於減少細胞之細胞增殖的方法，其包含向該細胞投與：(a)有效量的包含5-{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲

基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向血液惡性病特有或特異性抗原之抗原結合域。

醫藥組合物及劑型

【0172】 在一些情況下，本文所描述方法中使用的吡咯并-吡唑化合物以錠劑或膠囊之形式、以油性或水性懸浮液、口含錠、糖衣錠、散劑、顆粒、乳液、糖漿或酏劑之形式經口投與。經口使用之組合物可包括一或多種調味劑、甜味劑、著色劑及防腐劑，以產生醫藥學上精緻且可口的製劑。錠劑可含有醫藥學上可接受之賦形劑以輔助製造此類錠劑。如此項技術中所習知，此等錠劑可塗佈有醫藥學上可接受之腸溶包衣，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，從而提供持續作用達一段較長時間段。

【0173】 經口使用之調配物可呈硬明膠膠囊之形式，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土(kaolin))混合。該等調配物亦可呈軟明膠膠囊之形式，其中活性成分與水或油性介質(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0174】 水性懸浮液通常含有與適用於製造水性懸浮液之賦形劑混雜的活性成分。此類賦形劑可為懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠(gum tragacanth)及阿拉伯膠(gum acacia)；分散劑或濕潤劑，其可為天然存在之磷脂(諸如卵磷脂)、環氧乙烷與長鏈脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(諸如十七伸乙基氧基十六

醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己醣醇之偏酯的縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)或與脂肪酸己醣醇酸酐之縮合產物(諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。

【0175】 在一些情況下，本文所描述方法中使用的吡咯并-吡唑化合物呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。此懸浮液可根據已知方法使用上文已提及的彼等適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可調配成於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液的形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0176】 用於本文所揭示之治療方法的吡咯并-吡唑化合物之劑量水準介於每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約100 mg之範圍內。較佳劑量範圍介於每公斤體重約30 mg至每公斤體重約100 mg之間。

【0177】 在一些實施例中，本文所描述之吡咯并-吡唑化合物具有10小時至20小時之半衰期。在一些情況下，本文所描述之吡咯并-吡唑化合物具有12小時至20小時、12小時至18小時或12小時至15小時之半衰期。在一些情況下，本文所描述之吡咯并-吡唑化合物具有約10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時或20小時之半衰期。

實例

【0178】 此等實例僅出於說明性目的而提供且不限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。

人類PKC α	2.3	
人類PKC β I	8.1	
人類PKC β II	7.6	
人類PKC δ	> 1000	
人類PKC ϵ	808	
人類PKC γ	57.5	
人類PKC η	> 1000	
人類PKC θ	> 1000	
人類PKC ζ	> 1000	
人類PKC μ	314	
人類PRKCN (PKD3)	131	

實例2：化合物A展現對DLBCL細胞增殖之劑量依賴性抑制

【0181】 NF- κ B路徑之組成性活化為瀰漫性大B細胞淋巴瘤之活化B細胞樣(ABC)亞型(ABC-DLBCL)細胞之分子標誌且為該等細胞增殖及存活所需。NF- κ B路徑活化引起IL-6之誘導，其促進B細胞之增殖及存活。

【0182】 為了證明化合物A能夠抑制DLBCL細胞在NF- κ B組成性活化下之增殖及存活，在基於IL-6之細胞增殖分析中測試DLBCL細胞株TMD8、HBL1及OCI-Ly3。TMD8及HBL1細胞含有活化CD79突變，而OCI-Ly3細胞不含有。

細胞培養條件

【0183】 使TMD8細胞在補充有10%胎牛血清(FCS)、非必需維生素混合物及青黴素-鏈黴素抗生素(青黴素-鏈黴素)之MEM培養基中生長。使HBL1細胞在補充有10% FCS及青黴素-鏈黴素之RPMI-1640培養基中生長。使OCI-Ly3細胞在具有15% FCS、非必需維生素混合物、青黴素-鏈黴素及25 mM HEPES緩衝液之DMEM培養基中生長。將細胞維持在懸浮

培養物中，每週供給兩次，且大約每兩週(TMD8、OCI-Ly3)或每週(HBL1)分裂1:3。

IL-6分析

【0184】經由離心收集細胞，且再懸浮兩次以沖洗任何IL-6之培養基。隨後將細胞以每孔 5×10^5 個細胞接種在96孔培養盤中，且暴露於遞增濃度之化合物A、索塔妥林或含有0.1% DMSO之培養基(陰性對照)。針對每一細胞類型，在用於生長及維持之培養基中進行實驗。在接種後，使細胞在抑制劑存在下生長48小時。在化合物暴露之後，使細胞在96孔培養盤中集結，移除上清液，且使用R&D Systems Haman IL-6 Quantikine[®] ELISA套組(D6050)，根據製造商之說明書測定上清液中IL-6之濃度。

細胞增殖及存活分析

【0185】如上文所描述培養及維持細胞，始終在分析前一天向細胞供給。使用MTT分析套組(細胞增殖套組1，Roche Diagnostics，目錄號11 465 007 001)，根據製造商之說明書量化細胞之增殖及存活。在每一細胞類型生長及維持之相同培養基中進行實驗。將細胞(5×10^4)接種在96孔培養盤中，且使其在抑制劑存在下生長96小時。在暴露時段結束後，添加MTT試劑，之後保持3至4小時。隨後添加MTT溶解試劑以使反應停止，且將細胞在37°C下培育隔夜。第二天，根據套組說明書讀取培養盤。

結果

【0186】代表性IL-6分析之結果展示於圖1A至圖1B中，且在暴露於化合物A (圖1B)或索塔妥林(圖1A)之TMD8及OCI-Ly3細胞中顯示對IL-6產生之劑量依賴性抑制。先前已證實多同功異型物PKC抑制劑索塔妥林減少IL-6產生，且其用作陽性對照。當在組成性活化的CD79突變體

TMD8及HBL1 (資料未展示)細胞株中進行測試時，化合物A展現對IL-6之劑量依賴性抑制，此表明對NF- κ B路徑信號傳導之成功抑制。相反，不含CD79活化突變之OCI-Ly3細胞不受任一化合物影響。同功異型物特異性PKC抑制劑化合物A比索塔妥林表現得略微更強效。

【0187】 代表性細胞增殖分析之結果展示於圖2A至圖2B中，且在暴露於化合物A (圖2B)或索塔妥林(圖2A)之TMD8及OCI-Ly3細胞中顯示對細胞增殖及存活之劑量依賴性抑制。先前已證實多同功異型物PKC抑制劑索塔妥林抑制DLBCL細胞增殖及存活，且用作陽性對照。當在組成性活化的CD79突變體TMD8及HBL1 (資料未展示)細胞株中進行測試時，化合物A展現對細胞增殖及存活之劑量依賴性抑制。相反，不含CD79活化突變之OCI-Ly3細胞不受任一化合物影響，在所測試最高劑量下除外。同功異型物特異性PKC抑制劑化合物A比索塔妥林表現得適度更強效。

實例3：化合物A及依魯替尼協同減少DLBCL細胞之增殖

【0188】 在組成性活化的TMD8 DLBCL細胞中測試化合物A及依魯替尼之組合效應。OCI-Ly3細胞用作陰性對照(結果未展示)。對TMD8細胞之單一化合物治療展示於圖3A (化合物A)及圖3B (依魯替尼)中。各種比率之化合物A及依魯替尼情況下之治療展示於圖3C中，且其顯示化合物A及依魯替尼之組合與任一單獨化合物相比使TMD8細胞增殖減少得更多。為了判定細胞增殖減少係累加效應抑或協同效應，藉由Chou-Talalay方法(Chou TC, Drug Combination Studies and Their Synergy Quantification Using the Chou-Talalay Method. Cancer Res, 2010, 70: 440-6)及Webb求和(分數乘積)方法(Chou TC, Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug

combination studies. Pharmacol Rev., 2006, 58:621-81)檢驗所得劑量反應曲線。兩種方法類似地發現，對於化合物A而言，在劑量反應曲線之中間部分(亦即約80-750 nM)存在適當的協同性。

實例4：DLBCL之小鼠異種移植模型中化合物A之活體內抗增殖活性

【0189】 為了測試活體內化合物A之功效，使TMD8細胞生長且將其經皮下注射至SCID小鼠中。在T250燒瓶中進行TMD8細胞之大規模懸浮物培養，其中細胞每週擴增一次。在動物之右側腹中，經皮下用 10×10^6 個細胞(於100 μ L體積50% Matrigel[®]中之 10×10^6 個細胞)對動物(n=24)進行接種。在第14天(腫瘤超出預定腫瘤體積後之第一天)開始120 mg/kg BID化合物A之給藥。

【0190】 如圖4中所示，在治療之最初10天內，在對照物及化合物A治療之動物中均明顯看見體重之穩定緩慢增加。在化合物A治療組中，第24至28天體重無增加。相反，媒劑治療之動物的體重在第24至28天以大約相同的速率繼續增加。如圖4中所見，媒劑治療組中之平均體重為1.8 g，其大於化合物A治療之動物的體重。如圖5中所見，體重差異可主要係由於媒劑治療之動物中所觀測到的較大腫瘤塊。

【0191】 如圖5中所示，化合物A治療對腫瘤生長之影響係驚人的。在給藥僅兩天之後，注意到腫瘤體積之顯著差異趨勢。在化合物A治療之小鼠中，在第20至28天(量測的最後一天)未觀測到可見量的腫瘤生長。在此時間段期間，平均腫瘤體積自898 mm³增加至970 mm³，僅增加8%。對比而言，在此相同時間段期間，對照組中之平均腫瘤體積自1324 mm³增加至3207 mm³，增加超過2.4倍，亦即體積增加142%。

實例5：對外周淋巴細胞含量之活體內效應

【0192】 在14天之給藥期間，普通的健康人類患者接受各種劑量之化合物A。劑量水準如下：組1：50 mg，BID；組2：100 mg，BID；組3：150 mg，BID；及組4：200 mg，BID。自經治療之患者收集血液樣品，且觀測到循環淋巴細胞之數目之劑量依賴性增加(圖6)。依魯替尼(一種布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑)亦使外周循環中之B細胞增加。此淋巴細胞增多效應強有力地支持化合物A作用於BCR-NF-kB路徑之假設。

實例6：CLL小鼠模型中化合物A之活體內抗增殖活性

【0193】 已研發出抗依魯替尼之CLL之活體內模型(Lapalombella等人 Blood (2012), 120:4621-34；Woyach等人 Blood (2014), 123:1207-13；Hing等人 Blood (2015), 125:3128-3132)。用預先經由2只C57BL/6動物傳代的抗依魯替尼E μ -TCL1小鼠衍生的脾細胞對小鼠(C57BL/6)進行移植。藉由自斷奶開始，在飲用水中用依魯替尼對動物連續給藥而產生抗依魯替尼E μ -TCL1小鼠。將患有具活性白血病之抗依魯替尼E μ -TCL1小鼠劃分成測試組及對照組，且向測試組投與經口管飼劑量之化合物A (120 mg/kg，BID)，持續14天。在第15天，經腹膜內向測試組及對照組注射100 μ g EdU (5-乙炔基-29-脫氧尿苷)，且在注射後2至4小時，由脾臟及骨髓組織樣品製備單細胞懸浮液。藉由流式細胞量測術偵測此等樣品中之EdU併入，以測定細胞增殖。

實例7：經工程改造以表現抗CD19嵌合抗原受體(CART19)之自體T細胞與化合物A之組合於患有復發性或難治性CD19+慢性淋巴細胞性白血病(CLL)或小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)之患者中之先導試驗

【0194】 研究類型：介入型(臨床試驗)

介入模型：單組分配

設盲：無(開放標記)

主要目的：治療

主要結果量測：

1. 不良事件數目[時間範圍：24個月]

合格標準

符合研究條件的年齡： 18歲以上(成年人、老年人)

符合研究條件的性別： 全部

接受健康志願者： 否

設計

將在此研究中投與的目標劑量範圍為經由分開給藥投與 $1-5 \times 10^8$ 個 CART-19細胞：第1天投與10% ($1-5 \times 10^7$ 個CART19)、第2天投與30% ($3 \times 10^7-1.5 \times 10^8$ 個CART19)、第3天投與60% ($6 \times 10^7-3 \times 10^8$ 個CART19)。對化合物A療法達成部分反應或穩定疾病的復發性或難治性CLL/SLL患者將有資格接受CART-19療法。

入選標準：

- CD19+ CLL或SLL證明
- 來自潛在患者之CAR-T細胞之擴增測試成功
- 患者在化合物A之前必須已對至少1個先前療程無反應(不包括單一藥劑利妥昔單抗或單一藥劑皮質類固醇)
 - a. 注意：在先前自體幹細胞移植(SCT)之後在任何情況下復發的患者將符合條件，而不管其他先前療法如何。
- 在參與研究之前，患者當前必須接受化合物A至少6個月，且：
 - a. 未經歷任何 ≥ 2 級的非血液學化合物A相關毒性

b. 對化合物A療法之最佳反應必須未超出部分反應或穩定疾病(亦即，無CR或CRi)

c. 注意：攜帶染色體17p缺失(亦即del[17p])及/或TP53、BTK及PLC γ 2基因座突變之患者在接受化合物A之一線療法時將符合條件。

- ECOG效能狀態為0或1

- 18歲以上

- 足夠的器官系統功能，包括：

- a. 1. 肌酸酐 < 1.6 mg/dl

- b. 2. ALT/AST < 3×正常值上限

- c. 3. 總膽紅素 < 2.0 mg/dl，捷倍耳症候群(Gilbert syndrome)患者除外；捷倍耳症候群患者在總膽紅素 $\geq 3.0 \times \text{ULN}$ 且直接膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 時可包括在內。

- 在先前同種異體SCT (清髓性或非清髓性)之後疾病復發的患者在滿足所有其他入選標準時將符合條件，且：

- d. 不具有活動性GVHD且不需要免疫抑制

- e. 移植超過6個月

- 對白細胞去除術無禁忌

- 左心室射血分數 > 40%

- 遞交自願知情同意書

- 具有生殖能力的個體必須同意使用可接受的避孕方法。

排除標準：

- 已知或疑似患有轉化性疾病(亦即Richter氏轉化)之CLL患者。

- 妊娠或哺乳期女性。具有生殖能力的女性研究參與者在輸注前48

小時內必須進行血清或尿液妊娠化驗呈陰性。

- 不受控的活動性感染。
- 活動性B型肝炎或C型肝炎感染。
- 同時使用全身性類固醇或長期使用免疫抑制藥劑。不排除近期或當前使用吸入性類固醇。
- 如概述之任何將排除參與之不受控活動性醫學病症。
- HIV感染。
- 涉及CNS之活動性惡性病患者。
- 根據紐約心臟協會分類(New York Heart Association Classification)之III/IV類心血管障礙。
- 在參與兩週內在醫學管理上不穩定的臨床上明顯心律不整個體。
- 已知具有影響中樞神經系統之視神經炎或其他免疫或發炎疾病病史或者先前診斷患有該等疾病之患者。

實例8：評估抗CD19 CAR-T療法加上化合物A在患有復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)或小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)之個體中之安全性及功效的1/2期開放標記研究

【0195】 研究類型：介入型(臨床試驗)

分配：隨機

介入模型：並行分配

介入模型描述：1期：將分配個體接受抗CD19 CAR-T療法或CD19 CAR-T療法+化合物A；

2期：個體將隨機接受CD19 CAR-T療法加上化合物A或標準護理。接受標準護理之患者在疾病進展時可轉變成接受化合物A加上化合物A。

設盲：無(開放標記)

主要目的：治療

主要結果量測：

- 1期組合療法組：不良事件[時間範圍：直至治療後第24個月]經歷不良事件之個體比例

- 1期組合療法組：實驗室異常[時間範圍：直至治療後第24個月]經歷實驗室異常之個體比例

- 2期：無進展存活期(PFS) [時間範圍：直至隨機化後第24個月] PFS，定義為隨機化至疾病進展或死亡之時間

入選標準：

- 以下之診斷：

- a. CLL，具有基於iwCLL指導原則治療之適應症及臨床可量測疾病，或

- b. SLL (淋巴結病變及/或脾腫大，且診斷時外周血液中之CD19+CD5+純系B淋巴細胞 $< 5 \times 10^9/L$ [$< 5000/\mu L$]，具有活檢證實之SLL之可量測疾病)

- 個體必須已由於BTK或PLC γ 2突變而接受布魯東酪胺酸激酶抑制劑(BTKi)治療且無反應，或已被視為不適用BTKi療法。

- 個體必須已接受如下先前治療：

- a. 具有CLL或SLL及高風險特徵之個體必須已對至少2種先前療法(包括BTKi)無反應。

- b. 具有CLL或SLL及標準風險特徵之個體必須已對至少3種先前療法(包括BTKi)無反應。

c. BTKi不耐受且已接受BTKi療法 < 6個月或不適用BTKi的CLL或SLL個體必須已對至少1種(高風險)或2種(標準風險)其他非BTKi療法無反應。

- 組合療法組中之個體必須具有以下中之任一者：

- a. 接受依魯替尼且在參與研究時有進展

- b. 接受依魯替尼至少6個月，反應小於完全反應/緩解(CR)，且具有如入選標準5a中所定義之高風險特徵

- c. 根據當地實驗室評估具有BTK或PLC γ 2突變，在依魯替尼下具有或不具有進展均可

- 東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group)效能狀態 $\leq$

1

- 經研究者評估具有足夠的骨髓功能以接受淋巴細胞耗乏化學療法

- 足夠的器官功能，經定義為：

- a. 血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ 年齡標化正常值上限(ULN)，或肌酸酐清除計算值 $> 30 \text{ mL/min}$

- b. 丙胺酸轉胺酶 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 且總膽紅素 $< 2.0 \text{ mg/dL}$ (或對於患有捷倍耳症候群或肝臟浸潤性白血病之個體而言，總膽紅素 $< 3.0 \text{ mg/dL}$)

- c. 足夠的肺功能，定義為常見不良事件評價標準(CTCAE) 1級呼吸困難且在室內空氣中血氧飽和度(SaO_2) $\geq 92\%$

- d. 足夠的心臟功能，定義為左心室射血分數 $\geq 40\%$ ，如藉由在資格評定前30天內進行之心臟超音波檢查或多次吸收閘門控測掃描所評估

- 針對白細胞去除術目前正進行中央血管穿刺或將要接受中央血管穿刺或外周血管穿刺之個體。

- 若已投與先前CD19靶向療法，則個體自先前CD19靶向療法結束時起必須具有藉由免疫組織化學或流式細胞量測術確認的CD19陽性疾病。

排除標準：

- 已知具有涉及中樞神經系統(CNS)之活動性惡性病的個體。先前CNS疾病已有效治療的如下個體將符合條件：治療在參與前至少3個月結束，無症狀性疾病之跡象及重複成像之穩定異常。

- 持續至少2年未緩解的另一原發性惡性病病史。(以下惡性病免除2年限制：非黑色素瘤皮膚癌、已完全切除的具有低復發風險的1期實體腫瘤、基於活檢之原位子宮頸癌或基於Pap抹片之鱗狀上皮內病變以及已完全切除的原位乳癌。)

- 患有Richter氏轉化之個體

- 先前用任何基因療法產品治療

- 活動性B型肝炎、活動性C型肝炎或任何人類免疫缺乏病毒(HIV)感染

- 不受控的全身性真菌感染、細菌感染、病毒感染或其他感染

- 存在急性或廣泛慢性移植體對抗宿主疾病(GVHD)

- 在過去6個月內具有以下心臟血管病狀中之任一者之病史：如由紐約心臟協會(NYHA)定義之III或IV類心臟衰竭、心臟血管成形術或支架術、心肌梗塞、不穩定絞痛症或其他臨床上顯著的心臟疾病

- 具有臨床相關CNS病理病史或存在史，諸如癲癇症、廣義癲癇病症、輕癱、失語症、目前具有神經後遺症之中風、重度腦損傷、癡呆症、帕金森氏病、小腦疾病或精神病

- 妊娠或哺乳(哺乳期)女性
- 在白細胞去除術前指定時間內使用以下藥劑或治療中之任一者：
 - a. 在白細胞去除術前6個月內，阿侖單抗(Alemtuzumab)
 - b. 在白細胞去除術前100天內，同種異體造血幹細胞移植
 - c. 在白細胞去除術前3個月內，克拉屈濱(Cladribine)
 - d. 在白細胞去除術前2個月內，供者淋巴細胞灌注(DLI)
 - e. 在白細胞去除術前6週內，包括較大骨髓區(諸如胸骨或骨盆)之放射
 - f. 在白細胞去除術前4週內，氟達拉濱(Fludarabine)
 - g. 在白細胞去除術前4週內，GVHD療法，諸如鈣調神經磷酸酶抑制劑、甲胺喋呤(methotrexate)或其他化學治療劑、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、雷帕黴素(rapamycin)或免疫抑制抗體(諸如抗腫瘤壞死因子- α [TNF α]、抗介白素-6 [IL-6]或抗介白素-6受體[IL 6R])
 - h. 在白細胞去除術前2週內，環磷醯胺、異環磷醯胺、苯達莫司汀(bendamustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)或美法侖(melphalan)
 - i. 在白細胞去除術前7天內，治療性劑量之皮質類固醇(定義為> 20毫克/天之強體松或等效物)
 - j. 在白細胞去除術前7天內，抗CD20單株抗體
 - k. 在白細胞去除術前4天內，維奈托克(Venetoclax)
 - l. 在白細胞去除術前2天內，艾代拉里斯(Idelalisib)
 - m. 在白細胞去除術前1天內，來那度胺(Lenalidomide)
 - n. 在白細胞去除術前4週內，實驗性藥劑，包括經批准藥物之藥品核准標示外使用，但基於實驗性療法記錄進程且在白細胞去除術前已經過至

少3個半衰期之情形除外

- 如研究者所判斷無法遵從方案的不受控醫學、心理、家族、社會或地理狀況；或個體不願意或不能夠遵循方案中所要求的程序

實例9：CAR-T與化合物A之組合在採用人類Nalm-6細胞株之鼠類ALL模型中之功效.

【0196】 在第0天植入 10^6 個表現螢光素酶之Nalm-6細胞(來自美國組織類型保藏中心(American Tissue Type Collection ; ATCC))的NOD scid gamma (NSG)小鼠中進行CAR-T加化合物A之組合療法之測試；JA Fraietta等人, Blood. 2016;127(9):1117-27.)。在第九天，按腫瘤負荷將小鼠隨機分組($n=5-12$ /組)成接受媒劑、日劑量之單獨化合物A、 10^6 個CTL109 CAR-T細胞或日劑量之化合物A加 10^6 個CTL109 CAR-T細胞。在動物實驗之整個持續時間內，持續投與120 mg/kg BID之化合物A或空媒劑。每週藉由眼眶後採血及流式細胞術偵測來監測過繼性轉移的外周血液T細胞之絕對數目。藉由以下方式進行評估來評估功效：1)在CAR-T細胞輸注後第20天，獲取小鼠中腫瘤負荷之生物發光影像；及2)評估總存活率。通常在大約45天內監測動物之存活率。可使用Kaplan-Meier方法繪製總存活率曲線，且使用對數秩(Mantel-Cox)檢定來進行比較。

實例10：CAR-T與化合物A之組合在採用人類CLL B細胞株OSU-CLL之鼠類CLL模型中之功效.

【0197】 在第0天植入 $5-10 \times 10^6$ 個OSU-CLL細胞之小鼠中進行CAR-T加化合物A之組合療法之測試(Hertlein E, Beckwith KA, Lozanski G等人 PLoS One. 2013, 8(10):e76607.; JA Fraietta等人, Blood. 2016;127(9):1117-27.)。在第七天，按腫瘤負荷將小鼠隨機分組($n=5-12$ /

組)成接受媒劑、日劑量之單獨化合物A、 10^6 個CTL109 CAR-T細胞或日劑量之化合物A加 10^6 個CTL109 CAR-T細胞。在動物實驗之整個持續時間內，經口投與120 mg/kg BID之化合物A或持續投與空媒劑。每週藉由眼眶後採血及流式細胞術偵測來監測過繼性轉移的外周血液T細胞之絕對數目。藉由監測總存活率進行評估來評估功效。通常在大約90天內監測動物之存活率。使用Kaplan-Meier方法繪製總存活率曲線，且使用對數秩(Mantel-Cox)檢定來進行比較。



201932111

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本文提供用於治療血液惡性病之組合物及方法。本文亦揭示用於治療尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)之組合物及方法。該等方法包含投與同功異型物選擇性吡咯并-吡唑PKC抑制劑及CAR-T療法。

【英文】

Provided herein are compositions and methods for the treatment of a hematological malignancy. Also disclosed herein are compositions and methods for the treatment of Ewing's sarcoma. Said methods comprise the administration of isoform selective pyrrolo-pyrazole PKC inhibitors and CAR-T therapy.

【指定代表圖】

圖3C

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療有需要個體之血液惡性病的方法，其包含向該個體投與：
(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基}\text{-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺}$ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該血液惡性病特異性抗原之抗原結合域。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該血液惡性病為淋巴瘤或白血病。

【第3項】

如請求項2之方法，其中該淋巴瘤或白血病為典型霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia))、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。

【第4項】

如請求項3之方法，其中該瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)為活化B細胞樣瀰漫性大B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生發中心B細胞樣瀰漫性大

B細胞淋巴瘤(GCB-DLBC)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤或血管內大B細胞淋巴瘤。

【第5項】

如請求項3之方法，其中該邊緣區B細胞淋巴瘤為結外邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結內邊緣區淋巴瘤或脾邊緣區淋巴瘤。

【第6項】

如請求項1之方法，其中該血液惡性病為復發性或難治性血液惡性病。

【第7項】

如請求項6之方法，其中該復發性或難治性血液惡性病為復發性或難治性淋巴瘤或白血病。

【第8項】

如請求項7之方法，其中該復發性或難治性淋巴瘤或白血病為復發性或難治性典型霍奇金淋巴瘤、復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、復發性或難治性濾泡性淋巴瘤、復發性或難治性小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、復發性或難治性套細胞淋巴瘤、復發性或難治性邊緣區B細胞淋巴瘤、復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤、復發性或難治性淋巴漿細胞淋巴瘤(瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)、復發性或難治性毛細胞白血病、復發性或難治性原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、復發性或難治性急性淋巴細胞性白血病(ALL)、復發性或難治性急性骨髓白血病(AML)、復發性或難治性慢性骨髓白血病(CML)或復發性或難治性慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。

【第9項】

如請求項1之方法，其中依魯替尼(ibrutinib)之使用不適合或另其他方面有禁忌。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：
CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、
CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、
CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、
CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第11項】

一種治療有需要個體之瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-嘧啶-4-基甲基)嘧啶-1-基]羰基\}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺$ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，且其中該CAR包含靶向該瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)特異性抗原之抗原結合域。

【第12項】

如請求項11之方法，其中DLBCL為ABC-DLBCL。

【第13項】

如請求項11或請求項12之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：
CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、
CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、

CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第14項】

如請求項11至13中任一項之方法，其中該抗原選自由CD10、CD20、CD37、CD79及MUM-1組成之群。

【第15項】

一種治療有需要個體之復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)特有或特異性抗原之抗原結合域。

【第16項】

如請求項15之方法，其中DLBCL為ABC-DLBCL。

【第17項】

如請求項15或請求項16之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第18項】

如請求項15至17中任一項之方法，其中該抗原選自由CD10、

CD20、CD37、CD79及MUM-1組成之群。

【第19項】

一種治療有需要個體之慢性淋巴細胞性白血病(CLL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該慢性淋巴細胞性白血病(CLL)特異性抗原之抗原結合域。

【第20項】

如請求項19之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第21項】

如請求項19或請求項20之方法，其中該抗原選自由CD5、CD19、CD20及CD23組成之群。

【第22項】

一種治療有需要個體之復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病(CLL)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該慢性淋巴細胞性白血病(CLL)特異性抗原之抗原結合域。

【第23項】

如請求項22之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第24項】

如請求項22或請求項23之方法，其中該抗原選自由CD5、CD19、CD20及CD23組成之群。

【第25項】

一種治療有需要個體之急性骨髓白血病(AML)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該急性骨髓白血病(AML)特異性抗原之抗原結合域。

【第26項】

如請求項25之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、

CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、
CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、
CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第27項】

如請求項25或請求項26之方法，其中該抗原選自由CD13、CD19、
CD33或CD123組成之群。

【第28項】

一種治療有需要個體之復發性或難治性急性骨髓白血病(AML)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基\}-N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺$ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該急性骨髓白血病(AML)特異性抗原之抗原結合域。

【第29項】

如請求項28之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、
CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、
CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、
CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、
CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第30項】

如請求項28或請求項29之方法，其中該抗原選自由CD13、CD19、
CD33或CD123組成之群。

【第31項】

如請求項7至8、15至18、22至24或28至30中任一項之方法，其中該復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤或白血病難以用BTK抑制劑治療。

【第32項】

如請求項31之方法，其中BTK抑制劑為依魯替尼。

【第33項】

一種治療有需要個體之多發性骨髓瘤的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-嘧啶-4-基甲基)嘧啶-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該多發性骨髓瘤特異性抗原之抗原結合域。

【第34項】

如請求項33之方法，其中多發性骨髓瘤為復發性或難治性多發性骨髓瘤。

【第35項】

如請求項34之方法，其中該復發性或難治性多發性骨髓瘤難以用BTK抑制劑治療。

【第36項】

如請求項35之方法，其中該BTK抑制劑為依魯替尼。

【第37項】

如請求項33至36中任一項之方法，其中該抗原選自由以下組成之

群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第38項】

如請求項33至37中任一項之方法，其中該抗原為B細胞成熟抗原(BCMA)。

【第39項】

一種治療有需要個體之尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)的方法，其包含向該個體投與：(a)包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向該尤文氏肉瘤特異性抗原之抗原結合域。

【第40項】

如請求項39之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第41項】

一種用於誘導細胞之細胞凋亡的方法，其包含向該細胞投與：(a)有

效量的包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向血液惡性病特異性抗原之抗原結合域。

【第42項】

如請求項41之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

【第43項】

一種用於減少細胞之細胞增殖的方法，其包含向該細胞投與：(a)有效量的包含具有式5- $\{[(2S,5R)-2,5\text{-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基}]羰基\}$ -N-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-3-胺之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；及(b)包含人類T細胞群之組合物，其中該等T細胞包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列，其中該CAR包含靶向血液惡性病特異性抗原之抗原結合域。

【第44項】

如請求項43之方法，其中該抗原選自由以下組成之群：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD10、CD11c、CD13、CD14、CD15、

CD19、CD20、CD22、CD23、CD24、CD25、CD30、CD33、CD34、
CD37、CD38、CD42b、CD43、CD45、CD64、CD68、CD79、CD103、
CD123、B細胞成熟抗原(BCMA)、FMC7及MUM-1。

