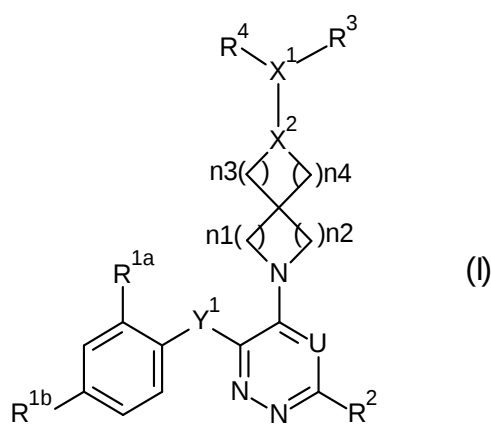


REIVINDICACIONES

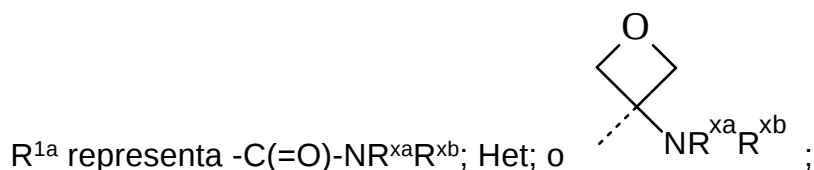
Lo que se reivindica es:

1. Una combinación que comprende:

- 5 • una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de leucemia de linaje en mezcla de menina 1 (MLL) de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este; y
- 10 • una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente terapéutico, en donde el al menos un otro agente terapéutico es un agente hipometilante, inhibidor de citidina desaminasa, un agente intercalante de ADN, un análogo de pirimidina, un análogo de purina, un inhibidor de quinasa, un inhibidor de CD20, un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa, un agente inmunomodulador o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa;
- 15 en donde el inhibidor de menina-MLL de la Fórmula (I) tiene la estructura:



en donde



Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo; en donde
 5 dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} ;

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

10 R^{1b} representa F o Cl;

Y^1 representa $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ o $-NR^{5c}-$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , O alquilo C_{1-4} , y $-NR^{7a}R^{7b}$;

U representa N o CH;

15 n_1 , n_2 , n_3 y n_4 se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X^1 representa CH, y X^2 representa N;

R^4 representa isopropilo;

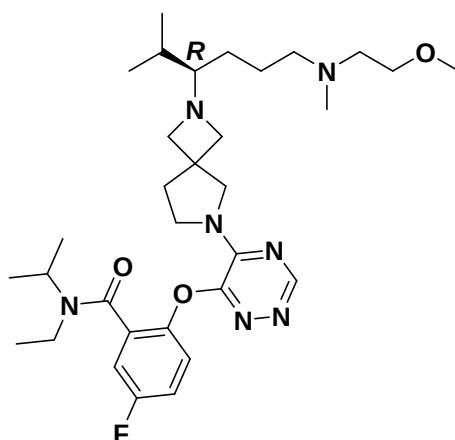
R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} , y R^{7b} , se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

20 R^3 representa alquilo- C_{1-6} - $NR^{8a}R^{8b}$, alquilo- C_{1-6} - $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, alquilo- C_{1-6} -OH, o alquilo- C_{1-6} - NR^{11} - $C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} - $O-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones R^3 independientemente

5 en hidrógeno; alquilo C₁₋₆; -C(O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-NR^{12a}R^{12b}; y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C₁₋₄; y

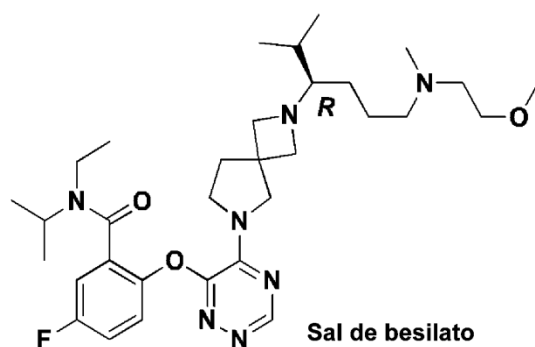
10 R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} , y R^{12b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

- 15



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de menina-MLL de Fórmula (I) es el Compuesto **A4-a**:



5

o un solvato de este.

10

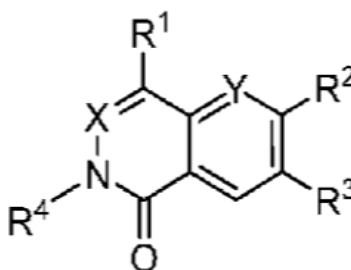
4. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el al menos un otro agente terapéutico es un agente hipometilante.

15

5. La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el agente hipometilante es azacitidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

6. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el al menos otro agente terapéutico es un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa.

7. La combinación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Z):



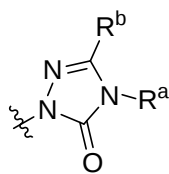
5

(Z), en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

- 10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; alquenilo C_{2-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquenilo C_{2-6} ; $N(CH_3)_2$; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6} ; y fenilo;



R^2 es ; en donde

- 15 R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^b es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-6} , Ohaloalquilo C_{1-6} y Ocicloalquilo C_{3-6} ;

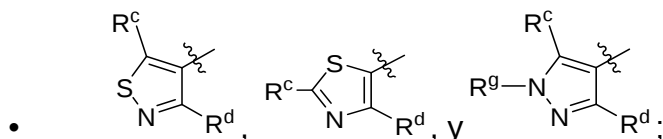
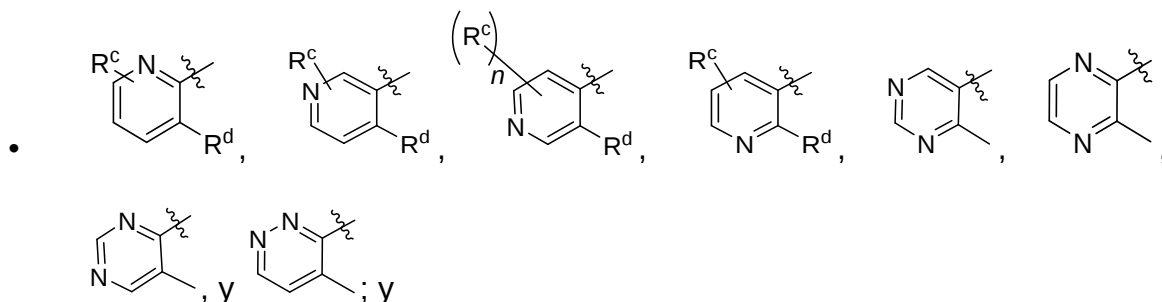
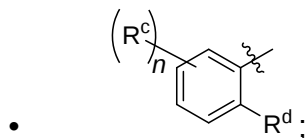
R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3 y OCH_3 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3 ; cicloalquilo C_{3-6} ;

cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 u OCH_3 ; CH_2 -cicloalquilo C_{3-6} ; y  ;

5



en donde

10 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; y O alquilo C_{1-6} ;

15 R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 ,

SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; CN; y O alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y

n es 1, o 2;

o una sal, isótopo, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este;

o un compuesto seleccionado de:

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

o una sal, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

8. La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa es 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona o una sal,

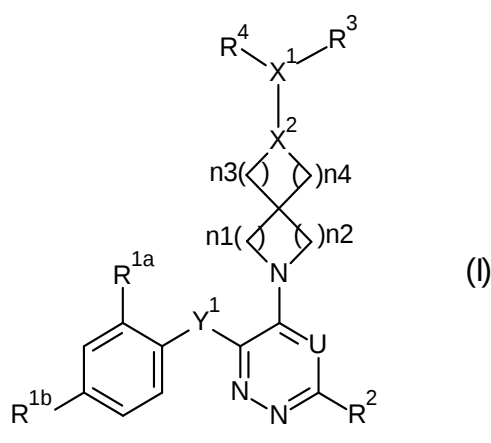
solvato, estereoisómero, variante isotópica u N-óxido farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9 para usar como un medicamento.
- 15 11. Una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9 para usar en la prevención o el tratamiento, en particular el tratamiento, de un trastorno hematopoyético.
- 20 12. La combinación o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el trastorno hematopoyético es una leucemia con mutación de nucleofosmina 1 (NPM1) o leucemia con reordenamiento de MLL.
13. La combinación o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el trastorno hematopoyético es leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL).

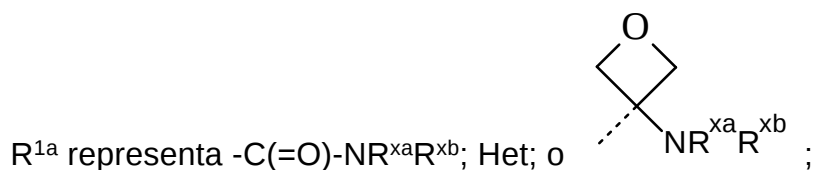
14. Un método para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer que comprende administrar al sujeto:

- una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la leucemia de linaje mixto de la menina 1 (MLL) de la Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este; y
- una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente terapéutico, en donde el al menos un otro agente terapéutico es un agente hipometilante, inhibidor de A citidina desaminasa, un agente intercalante del ADN, un análogo de pirimidina, un análogo de purina, un inhibidor de quinasa, un inhibidor de CD20, un inhibidor de IDH, un agente inmunomodulador o un inhibidor de DHODH;

en donde el inhibidor de menina-MLL de la Fórmula (I) tiene la estructura:



en donde



Het representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente una entidad carbonilo; en donde dicho anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄;

R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} representa F o Cl;

Y¹ representa -CR^{5a}R^{5b}-, -O- o -NR^{5c}-;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -NR^{7a}R^{7b};

U representa N o CH;

n₁, n₂, n₃ y n₄ se seleccionan cada uno independientemente de 1 y 2;

X¹ representa CH, y X² representa N;

R⁴ representa isopropilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a}, y R^{7b}, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

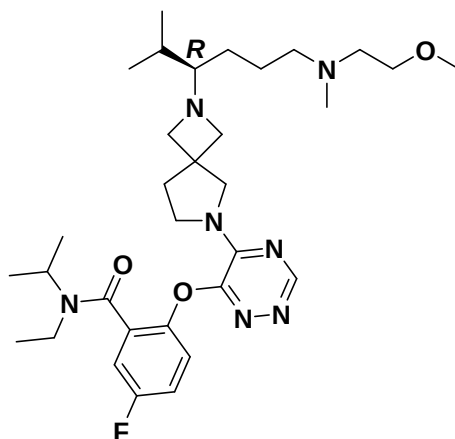
R³ representa -alquilo C₁₋₆-NR^{8a}R^{8b}, -alquilo C₁₋₆-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}, -alquilo C₁₋₆-OH, o -alquilo C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)-O-alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-alquilo C₁₋₄; en donde cada una de las entidades alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ en las definiciones R³ independientemente entre sí pueden estar sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes cada uno

independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, -OH, y -O-alquilo C₁₋₄;

R^{8a} y R^{8b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;

- 5 alquilo C₁₋₆; -C(O)-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-NR^{12a}R^{12b}; y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, ciano, halo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}, y -NR^{10c}-C(=O)-alquilo C₁₋₄; y
- 10 R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R¹¹, R^{12a}, y R^{12b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

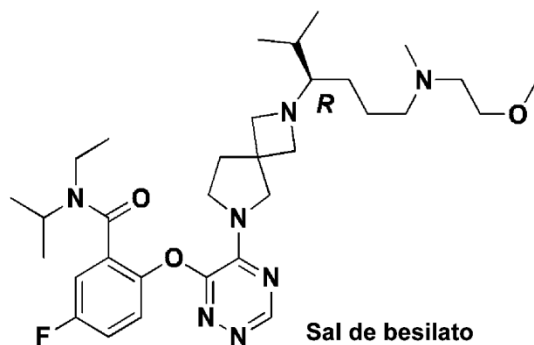
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhibidor de la menina-MLL de la Fórmula (I) es el Compuesto **A**:



15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

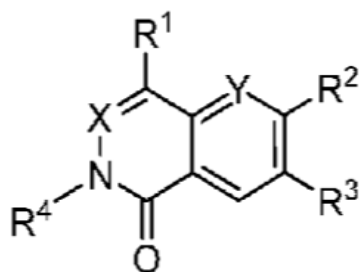
16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhibidor de la menina-MLL de la Fórmula (I) es el Compuesto **A4-a**:



5

o un solvato de este.

17. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde el al menos un otro agente terapéutico es un agente hipometilante.
- 10 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el agente hipometilante es azacitidina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde el al menos otro agente terapéutico es un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa.
- 15 20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Z):

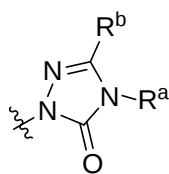


(Z), en donde

X es CH o N;

5 Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alquenilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquenilo C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;



10 R² es ; en donde

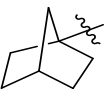
R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆;

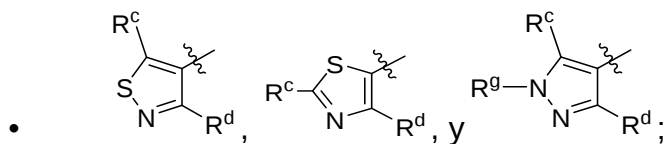
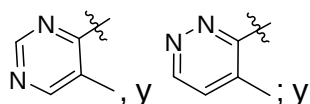
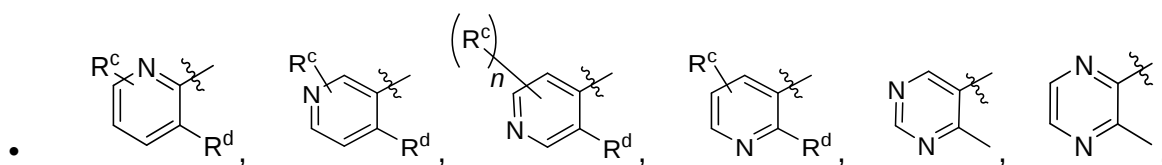
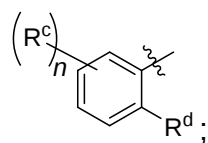
R^b es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH₃ y OCH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos OCH₃; cicloalquilo C₃₋₆;

cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con CH₃ u OCH₃; CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y  ;



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; NO₂; OH; O-CH₂CH₂OH; y O alquilo C₁₋₆;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; CN; y O alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y

5 *n* es 1, o 2;

o una sal, isótopo, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este;

o un compuesto seleccionado de:

10 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

15 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

o una sal, N-óxido, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

20 21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa es 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona o una sal, solvato, estereoisómero, variante isotópica, o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhibidor de la menina-MLL es el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un otro agente terapéutico es un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa.

5

23. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-22, en donde el cáncer es un trastorno hematopoyético.

10

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el trastorno hematopoyético es una leucemia con mutación de nucleofosmina 1 (NPM1) o leucemia con reordenamiento de MLL.

15

25. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en donde el trastorno hematopoyético es leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL).