

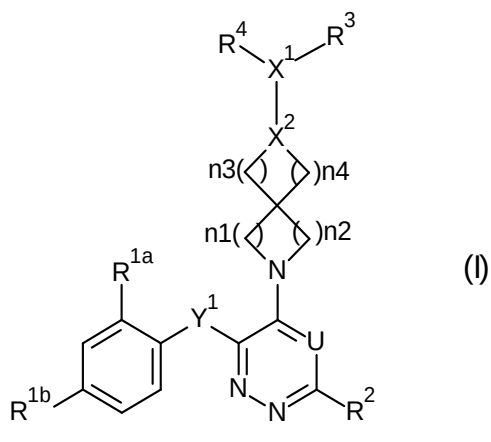
REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

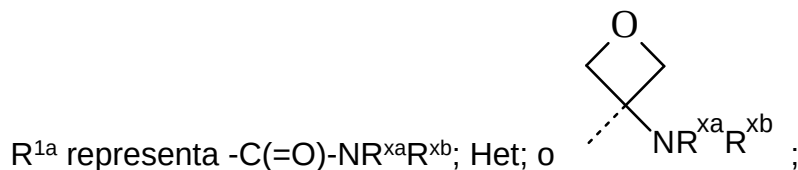
1. Una combinación que comprende:

- 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;
- una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de linfoma 2 de linfocitos B (BCL-2); y
- opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente antineoplásico

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;

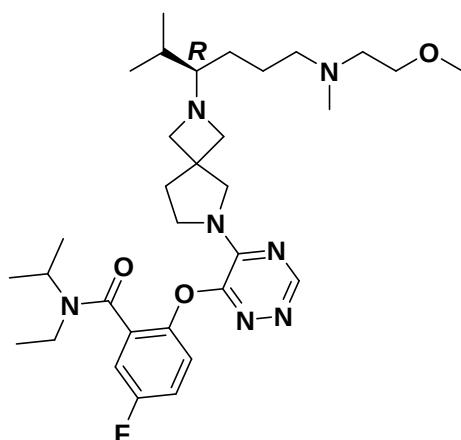
R³ representa alquilo-C₁₋₆-NR^{8a}R^{8b}, alquilo-C₁₋₆-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}, alquilo C₁₋₆-OH, o alquilo-C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)-O-alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-alquilo C₁₋₄; en donde cada una de las entidades alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ en las definiciones R³ independientemente

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;

cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste 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

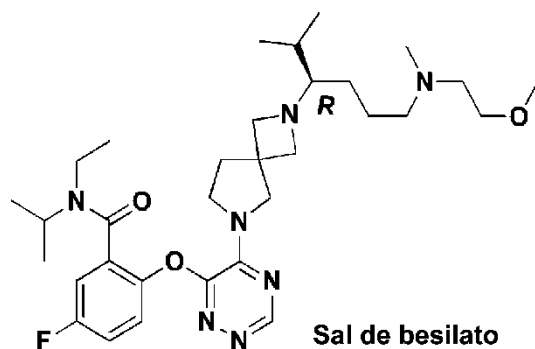
R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R¹¹, R^{12a}, y R^{12b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato 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**:



o un solvato de este.

4. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el inhibidor de BCL-2 se selecciona de obatoclax, HA14-1, navitoclax, ABT-737, TW-37, AT101, sabutoclax, ácido gamgógico, venetoclax, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.
5. La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el inhibidor de BCL-2 es venetoclax, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.
6. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante, 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

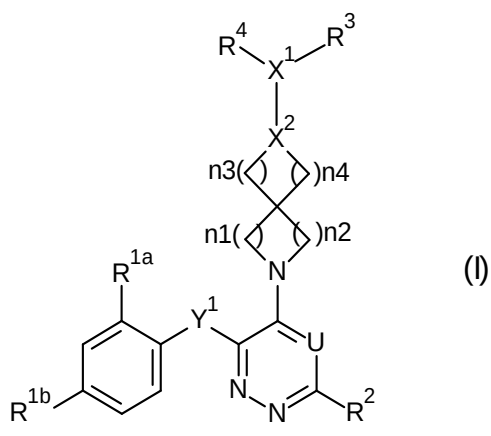
deshidrogenasa, un agente antineoplásico inmunomodulador o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa.

7. La combinación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante.
8. La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente hipometilante es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
9. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de menina-MLL es el Compuesto **A** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, el inhibidor de BCL-2 es venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y el al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante.
10. La combinación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente hipometilante es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
11. Una composición farmacéutica que comprende una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

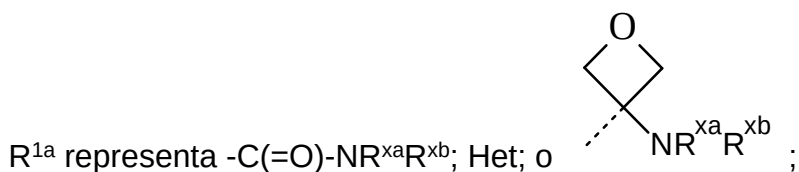
12. Una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11 para usar como un medicamento.
13. Una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11 para usar en la prevención o tratamiento, en particular el tratamiento de un trastorno hematopoyético.
14. La combinación o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno hematopoyético es una leucemia mutada en nucleofosmina 1 (NPM1) o leucemia redispuesta por MLL.
15. La combinación o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el trastorno hematopoyético es leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL).
16. Un método para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con un trastorno hematopoyético que comprende administrar al sujeto:
 - 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;
 - una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de BCL-2; y

- opcionalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un otro agente antineoplásico

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 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} ;

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;

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} ;

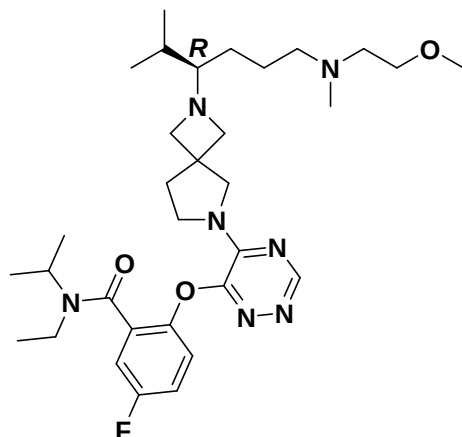
R^3 representa -alquilo $C_{1-6}-NR^{8a}R^{8b}$, -alquilo $C_{1-6}-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, -alquilo $C_{1-6}-OH$, o -alquilo $C_{1-6}-NR^{11}-C(=O)-O$ -alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; en donde cada una de las entidades alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} en las definiciones R^3 independientemente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

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

alquilo C_{1-6} ; $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$; y alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en $-OH$, ciano, halo, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$, y $-NR^{10c}-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; y

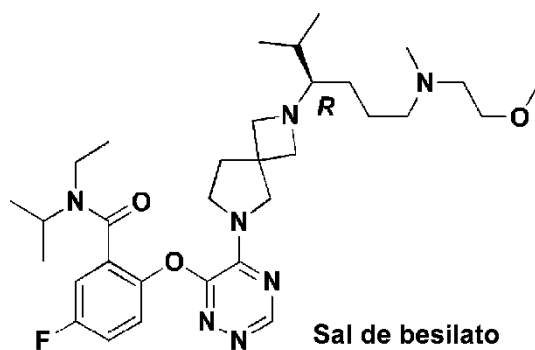
R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} , y R^{12b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

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



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el inhibidor de menina-MLL de la Fórmula (I) es el Compuesto **A4-a**:



o un solvato de este.

19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en donde el inhibidor de BCL-2 se selecciona de venetoclax, obatoclax, HA14-1, navitoclax, ABT-737, TW-37, AT101, sabutoclax, ácido gamgógico y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el inhibidor de BCL-2 es venetoclax, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
21. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-20, en donde el al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante, 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 antineoplásico inmunomodulador o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa.
22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el al menos un otro agente antineoplásico es un agente hipometilante.
23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el agente hipometilante es azacitidina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
24. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-23, en donde el trastorno hematopoyético es una leucemia mutada en nucleofosmina 1 (NPM1) o leucemia redispuesta por MLL.

25. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-23, en donde el trastorno hematopoyético es leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL)