

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 279**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013** **PCT/US2013/031217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013** **WO13138560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013** **E 13714092 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 2825171**

54 Título: **Tratamiento del cáncer con inhibidores de la cinasa TOR**

30 Prioridad:

15.03.2012 US 201261611428 P

18.10.2012 US 201261715327 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
17.05.2018

73 Titular/es:

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)

10300 Campus Point Drive, Suite 100

San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

XU, SHUICHAN;
HEGE, KRISTEN, MAE;
RAYMON, HEATHER;
TSUJI, TOSHIYA y
SAPINOSO, LISA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 668 279 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer con inhibidores de la cinasa TOR

1. Campo

En el presente documento se proporcionan procedimientos para el tratamiento o prevención del cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa la ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa la ETS.

2. Antecedentes

Durante más de 20 años se ha conocido la conexión entre la fosforilación anómala de la proteína y la causa o consecuencia de enfermedades. En este sentido, las proteínas cinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de las proteínas cinasas se han usado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tal como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas la diabetes y el accidente cerebrovascular. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

Las proteínas cinasas son una gran y variada familia de enzimas que catalizan la fosforilación de las proteínas y desempeñan una función crítica en la señalización celular. Las proteínas cinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, que dependen de su proteína diana. Las proteínas cinasas están involucradas en rutas de señalización específicas que regulan funciones celulares tal como, pero sin limitarse a, metabolismo, progresión del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis y angiogénesis. El mal funcionamiento de la señalización celular se ha asociado con muchas enfermedades, las más caracterizadas de las cuales incluyen cáncer y diabetes. La regulación de la transducción de señales por citocinas y la asociación de las moléculas de señales con protooncogenes y genes supresores de los tumores ha quedado bien contrastada. De forma similar, se ha demostrado la conexión entre diabetes y afecciones relacionadas, y niveles desregulados de proteínas cinasas. Véase p. ej., Sridhar y col. *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones víricas y afecciones relacionadas con ellas se han asociado también con la regulación de las proteínas cinasas. Park y col. *Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

Debido a que las proteínas cinasas regulan casi todo proceso celular, incluidos metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular y supervivencia celular, son dianas interesantes para la intervención terapéutica de varios estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteínas cinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosas enfermedades tal como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anómala y enfermedades relacionadas con ellas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Las proteínas cinasas se han convertido en atractivas dianas para el tratamiento del cáncer. Fabbro y col., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002). Se ha propuesto que la implicación de las proteínas cinasas en el desarrollo de neoplasias humanas puede producirse por: (1) reordenamientos genómicos (p. ej., BCR-ABL en leucemia mieloide crónica), (2) mutaciones que conducen a actividad de cinasa constitutivamente activa, tal como leucemia mieloide aguda y tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad de la cinasa por activación de oncogenes o pérdida de funciones supresoras tumorales, tal como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad de la cinasa por sobreexpresión, como en el caso de EGFR y (5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro y col., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002).

La elucidación de lo intrincado de las rutas de la proteína cinasa y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas rutas de las proteínas cinasas y la cinasa resaltan la importancia de desarrollar agentes farmacológicos capaces de actuar como moduladores, reguladores e inhibidores de las proteínas cinasas, que tienen actividad beneficiosa en múltiples cinasas o múltiples rutas de cinasas. En este sentido, subsiste la necesidad de nuevos moduladores de cinasas.

La proteína denominada mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), que también se denomina FRAP, RAFT1 o RAPT1), es una proteína Ser/Thr cinasa de 2.549 aminoácidos, que se ha demostrado que es una de las proteínas más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006). La mTOR existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2. Aunque la mTORC1 es sensible a los análogos de rapamicina (tal como temsirolimus o everolimus), la mTORC2 es, en gran medida, insensible a rapamicina. En particular, la rapamicina no es un inhibidor de la cinasa TOR. Varios inhibidores de la mTOR han sido o están siendo evaluados en pruebas clínicas para el tratamiento del cáncer. Temsirolimus se aprobó para su uso en carcinoma de células renales en 2007 y sirolimus se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo al trasplante renal. Everolimus se aprobó en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que han progresado en inhibidores de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, en 2010 para astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con la esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren terapia pero no son candidatos para la resección quirúrgica, y en 2011 para tumores neuroendocrinos

progresivos de origen pancreático (PNET) en pacientes con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica. Subsiste la necesidad de inhibidores adicionales de la cinasa TOR.

La citación o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como la admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

5 3. Compendio

En el presente documento se proporciona 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para uso en un procedimiento para tratar cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa E-veintiséis (ETS en inglés), el procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptables, a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporciona 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para su uso en procedimientos para mejorar los Criterios del Grupo de Trabajo 2 de Antígeno Específico de Próstata (PSAWG2) para el cáncer de próstata de un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

A través de la solicitud, la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona es identificada como "Compuesto 1".

Las presentes realizaciones pueden comprenderse más completamente por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes.

4. Descripción detallada

4.1 Definiciones

Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturada, parcialmente saturada o insaturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6, átomos de carbono. Grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -ter-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similar. Ejemplos de grupos alquilos insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, cuando los grupos alquilo descritos en el presente documento se dice que están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los hallados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en el presente documento, así como también halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imino; imido; amidino; guanidino; enamino; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfino; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamido; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamino; alcoxiamino; aralcoxiamino; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂, u O(alquilo)aminocarbonilo;

Un grupo "alqueno" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, y que incluyen al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenos (C₂-C₈) representativos de cadena lineal o ramificada incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo y similares. El doble enlace de un grupo alqueno puede estar no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede estar no sustituido o sustituido.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, de entre 3 y 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o unidos por puentes que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo varía desde 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilos incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples o unidos por puentes, tal como adamantilo y similar. Ejemplos de grupos cicloalquilos insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Dichos grupos cicloalquilos sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanona y similar.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo o antranilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las partes de anillo de los grupos. Aillos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" incluyen también grupos que contienen anillos condensados, tal como sistemas de anillo aromáticos-alifáticos condensados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo, y similar).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 5 a 6 átomos de anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las partes de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen pero no se limitan a, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo (por ejemplo, isobenzofuran-1,3-diimina), indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, benzimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabenzimidazolilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo, y grupos quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están sustituidos, de forma independiente, con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclos pueden también estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclicilalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados y saturados, tal como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. El término heterociclilo incluye especies de anillos condensados, que incluyen los que comprenden grupos condensados aromáticos y no aromáticos, tal como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillo policíclicos unidos por puentes que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, quinuclidilo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidino, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditiano, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, y grupos tetrahydroquinolinilo. Grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, grupos piridilo o morfolinilo, que son sustituidos en posiciones 2-, 3-, 4-, 5- o 6-, o disustituidos con varios sustituyentes tal como los enumerados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo se han definido anteriormente. Grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto en las partes alquilo como cicloalquilo del grupo. Grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo. Grupos cicloalquilalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez.

Un grupo "aralquilamino" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde alquilo y arilo se han definido anteriormente. Grupos aralquilo sustituidos puede estar sustituidos en el alquilo, en el arilo, o tanto en las partes alquilo como arilo del grupo. Grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilalquilalquilo)alquilo condensados tal como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclicilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo se han definido anteriormente. Grupos heterociclicilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, en el heterociclilo, o tanto en las partes alquilo como heterociclilo del grupo. Grupos heterociclicilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il-metilo, furan-3-il-metilo, piridin-3-il-metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-il-metilo, tetrahidrofuran-2-il-etilo e indol-2-il-propilo.

Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en donde alquilo está definido anteriormente.

- 5 Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo está definido anteriormente.

Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: -NH_2 .

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquil)_2 , en donde cada alquilo es, de forma independiente, como se ha definido anteriormente.

Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula: -C(O)OH .

- 10 Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: $\text{-C(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-C(O)NH(R}^\#)$ o -C(O)NH_2 , en donde cada $\text{R}^\#$ es, de forma independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo, sustituidos o no sustituidos, como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: $\text{-NHC(O)(R}^\#)$ o $\text{-N(alquil)C(O)(R}^\#)$, en donde cada alquilo y $\text{R}^\#$ son, de forma independiente, como se ha definido anteriormente.

- 15 Un grupo "alquilsulfonilamino" es un radical de la fórmula: $\text{-NHSO}_2(\text{R}^\#)$ o $\text{-N(alquil)SO}_2(\text{R}^\#)$, en donde cada alquilo y $\text{R}^\#$ son como se han definido anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: $\text{-N(alquil)C(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-N(alquil)C(O)NH(R}^\#)$, $\text{-N(alquil)C(O)NH}_2$, $\text{-NHC(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-NHC(O)NH(R}^\#)$, o $\text{-NH(CO)NHR}^\#$, en donde cada alquilo y $\text{R}^\#$ son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

- 20 Cuando los grupos descritos en el presente documento, con la excepción del grupo alquilo se dice que están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes adecuados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los hallados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en el presente documento, así como también halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imino; imido; amidino; guanidino; enamino; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfino; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamido; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamino; alcoxiamino; aralcoxiamino; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=\text{O}$); B(OH)_2 , y $\text{O(alquil)aminocarbonilo}$; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); aryloxi; aralquilo; heterociclioloxi; y heterocicliolalcoxi.
- 25
- 30

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que incluyen un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Sales adecuadas, farmacéuticamente aceptables, de Compuesto 1 de adición de base incluyen, pero no se limitan a sales metálicas obtenidas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o a sales orgánicas obtenidas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tal como acético, algínico, antranílico, benzensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidrobromico, hidroclicrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, y ácido p-toluenosulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos hidroclicrico, hidrobromico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas incluyen, por ello, sales clorhidrato y mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).
- 40
- 45

- 50 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "clatrato" significa un inhibidor de la cinasa TOR, o su sal, en la forma de un retículo cristalino que contiene espacios (p. ej., canales) que tienen una molécula huésped (p. ej., un disolvente o agua) atrapada dentro de un retículo cristalino en donde un inhibidor de la cinasa TOR es una molécula huésped.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un inhibidor de la cinasa TOR, o su sal, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de

agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes. Como se describe en el presente documento, el solvato puede ser un hidrato.

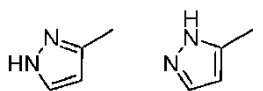
Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un inhibidor de la cinasa TOR, o su sal, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de inhibidor de la cinasa TOR que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un inhibidor de la cinasa TOR. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un inhibidor de la cinasa TOR que incluyen restos biohidrolizables tal como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo pueden ser los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato son convenientemente formados por esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Profármacos pueden prepararse normalmente usando procedimientos bien conocidos, tal como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) and Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).

Como se usó en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, los términos "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de Compuesto 1 que está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exento de otros diastereómeros del compuesto. Un típico compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. El Compuesto 1 puede tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas las formas isómeras de este tipo se incluyen dentro de las realizaciones descritas en el presente documento, que incluyen mezclas de las mismas. El uso de formas estereoméricamente puras de dicho Compuesto 1, así como también el uso de mezclas de esas formas son abarcadas por las realizaciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros del Compuesto 1 pueden utilizarse en la invención y composiciones descritas en el presente documento. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas estándares tal como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., y col., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y col., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Además, debe observarse que el Compuesto 1 puede incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, los Compuestos 1 se aíslan como isómeros cis o trans. En otras realizaciones, los Compuestos 1 son una mezcla de los isómeros cis y trans.

"Tautómeros" se refiere a formas isómeras de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isómeras dependerán del medioambiente donde se encuentra el compuesto y puede ser diferente, por ejemplo, dependiendo de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en una solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isómeras, que son referidas como tautómeros de los demás:



Como se comprenderá fácilmente por el experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomerismo y todos los tautómeros del Compuesto 1 están dentro del alcance de la presente invención.

Debe observarse también que el Compuesto 1 puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radioactivos, tal como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o puede estar enriquecido isotópicamente, tal como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en el presente

documento, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" puede referirse también a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo determinado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos del cáncer y de la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de fijación, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de imagen in vivo. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto 1 descrito en el presente documento, radioactivo o no, se pretende que sean abarcadas dentro del ámbito de las realizaciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, se han proporcionado isotopólogos del Compuesto 1, por ejemplo, los isotopólogos son Compuesto 1 enriquecido con deuterio, carbono-13, o nitrógeno-15.

"Tratar", como se usa en el presente documento, significa el alivio, en su totalidad o en parte, del cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa la ETS, o un síntoma del mismo, o ralentiza, o detiene la progresión o empeoramiento adicionales de cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa la ETS.

"Prevenir", como se usa en el presente documento, significa la prevención del comienzo, recurrencia o propagación, en su totalidad o en parte, del cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, o un síntoma del mismo.

La expresión "cantidad eficaz" en relación con el Compuesto 1 significa una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con el cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa la ETS, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicionales de los síntomas, o tratar o prevenir el cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa la ETS. La cantidad eficaz del Compuesto 1, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar al nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente en dosis unitaria tanto para la administración oral como parenteral. Como será evidente para los expertos en la técnica, se espera que la cantidad eficaz del inhibidor de la cinasa TOR descrito en el presente documento puede variar dependiendo de la gravedad de los indicios que son tratados.

Los términos "paciente" y "sujeto" utilizados en el presente documento incluyen un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias, en una realización un mamífero y en otra realización un ser humano. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. En una realización, un paciente es un ser humano que tiene, confirmado histológica o citológicamente, cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que incluyen sujetos que han progresado en (o no han sido capaces de tolerar) el tratamiento contra el cáncer estándar o para quien no existe tratamiento estándar contra el cáncer.

En el contexto de cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, el tratamiento puede ser evaluado por inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento del tumor, reducción del tumor o tumores primarios y/o secundarios, alivio de síntomas relacionados con el tumor, mejora de la calidad de vida, inhibición de factores secretados por el tumor (que incluyen antígeno específico de la próstata o PSA), aparición retrasada del tumor o tumores primarios y/o secundarios, propagación ralentizada del tumor o tumores primarios y/o secundarios, aparición disminuida del tumor o tumores primarios y/o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento detenido del tumor y/o regresión de los tumores, entre otras. En determinadas realizaciones, el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, puede ser evaluado por la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en la sangre en circulación y/o células tumorales y/o biopsias de la piel o biopsias/aspirados de los tumores, antes, durante y/o después del tratamiento con un inhibidor de la cinasa TOR. En otras realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, puede ser evaluado mediante la inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (PK-ADN) en muestras de piel y/o biopsias/aspirados tumorales, tal como mediante la evaluación de la cantidad de S2056 de PK-ADNp como un biomarcador de las rutas de daños al ADN antes, durante, y/o después del tratamiento con inhibidor de la cinasa TOR. En una realización, la muestra de piel es irradiada con luz UV. En el extremo, inhibición completa, se denomina en el presente documento prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye la prevención de la aparición del clínicamente evidente cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, totalmente o prevenir la aparición de una etapa preclínicamente evidente del cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. También se pretende que esta definición abarque la prevención de transformación en células malignas o detengan o inviertan la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar el cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

4.2 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 A-C proporciona un ensayo de inhibición del crecimiento clonogénico para el Compuesto 1 con las líneas celulares positivas a ETS y negativas a ETS.

La Fig. 2 proporciona un ensayo de apoptosis de análisis de la caspasa para el Compuesto 1 con las líneas celulares positivas a ETS y negativas a ETS.

La Fig. 3 proporciona un ensayo de invasión de las células para líneas de células positivas a ETS y negativas a ETS.

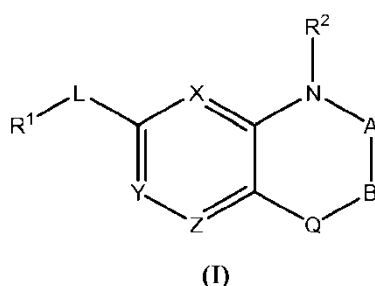
La Fig. 4 proporciona un ensayo COMET para la potenciación del Compuesto 1 en daño del ADN en células positivas a ETS.

La Fig. 5. proporciona actividad antitumoral del Compuesto 1 en un modelo de cáncer de próstata LNCaP resistente a la castración (LNCaP-HR).

4.3 Inhibidores de la cinasa TOR

El compuesto 1 proporcionado en el presente documento se denomina generalmente "inhibidor de la cinasa TOR". Los inhibidores de la cinasa TOR no incluyen rapamicina o análogos de la rapamicina (rapalogos).

Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

X, Y y Z son, en cada aparición, de forma independiente, N o CR³, en donde al menos uno de entre X, Y y Z es N, y al menos uno de entre X, Y y Z es CR³;

-A-B-Q- combinados forman -CHR⁴C(O)NH-, -C(O)CHR⁴NH-, -C(O)NH-, -CH₂C(O)O-, -C(O)CH₂O-, -C(O)O- o -C(O)NR³;

L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R³ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -NHR⁴ o -N(R⁴)₂; y

R⁴ es, en cada aparición, de forma independiente, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -CH₂C(O)NH-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)CH₂NH-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NH-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -CH₂C(O)O-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)CH₂O-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)O-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NR³-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde Y es CR³.

- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde X y Z son N, e Y es CR³.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde X y Z son N, e Y es CH.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde X y Z son CH, e Y es N.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde Y y Z son CH, y X es N.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde X e Y son CH, y Z es N.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en donde R² es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterocicliclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 40 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- combinados forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R¹ es fenilo sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 45 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales

puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclicualquilo sustituido o no sustituido.

- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, amino, amino-alquilo C₁₋₁₂, halógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, -CF₃, alcoxi C₁₋₁₂, ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₁₂, -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g o -SO₂NR_gR_h, en donde cada R_g y R_h se seleccionan, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆; o A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en N, O y S, ese anillo heteroaromático monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, cada uno de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₁₂, halógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₂, ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₁₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i o -SO₂NR_iR_j, en donde cada R_i y R_j se seleccionan, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆; o A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros de uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y pueden ser opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, cada uno de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₁₂, halógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₂, ariloxi, aril-alcoxi C₁₋₁₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR_l, -NR_kCOR_l, -NR_kSO₂R_l, -SO₂R_k, -SO₃R_k o -SO₂NR_kR_l, en donde cada R_k y R_l se seleccionan, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X e Y son ambos N, y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es metilo sustituido o no sustituido, etilo no sustituido, propilo no sustituido, o una acetamida.

- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X e Y son ambos N, y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es una acetamida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X es N, e Y y Z son ambos CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es (2,5'-bi-1H-benzimidazol)-5-carboxamida, y R² es H.

- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde uno de entre X y Z es CH y el otro es N, Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es piridina no sustituida, y R² es H, metilo o etilo sustituido.

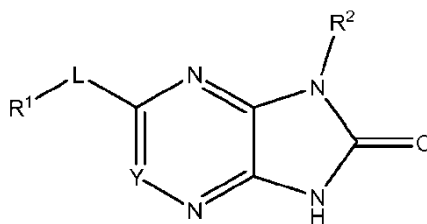
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R¹ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, arilo o cicloalquilo, y L es NH.

- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NR³, R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclicualquilo sustituido o no sustituido, y L es NH.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan compuestos en donde R¹ es una oxazolidinona sustituida o no sustituida.

- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (I) puede que no incluyan uno o más de los siguientes compuestos: 1,7-dihidro-2-fenil-8H-purin-8-ona, 1,2-dihidro-3-fenil-6H-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-6-ona, 1,3-dihidro-6-(4-piridinil)-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-1-[(1S)-1-feniloetil]-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, 3-[2,3-dihidro-2-oxo-3-(4-piridinilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]-benzamida, 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,3-dihidro-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, N-[5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-N'-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxopirido[2,3-b]pirazin-7-il)-1-naftalenil]-urea, N-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-naftalenil]-N'-[5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-urea, 1,3-dihidro-5-fenil-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, 1,3-dihidro-5-fenoxi-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1,3-dihidro-1-metil-6-fenil-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1,3-dihidro-5-(1H-imidazol-1-il)-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-metil-2(1H)-quinolinona y ácido 7,8-dihidro-8-oxo-2-fenil-9H-purin-9-acético.

- Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

L es un enlace directo, NH u O;

5 Y es N o CR³;

R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

10 R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R³ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -NHR⁴ o -N(R⁴)₂; y

15 R⁴ es, en cada aparición, de forma independiente, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde Y es CH.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

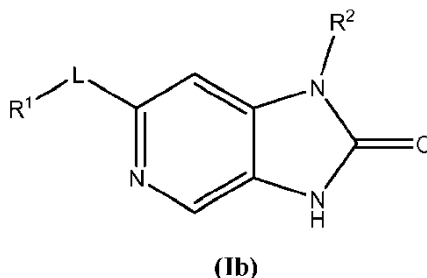
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

40 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido

y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) puede que no incluyan compuestos en donde Y es CH, L es un enlace directo, R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 5 Como también se describen en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR puede incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib):



y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

- 10 L es un enlace directo, NH u O;

R^1 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

- 15 R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^2 es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^2 es H.

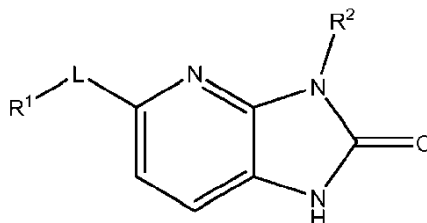
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

- 40 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ic):



(Ic)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

- 5 L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueniilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido; y

- 10 R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en donde R² es H.

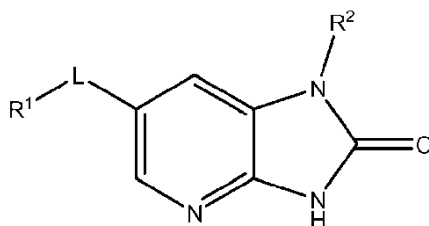
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclicilalquilo.

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR puede incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Id):



(Id)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los Compuestos Heteroarilos de fórmula (Id) son aquellos en donde R² es H.

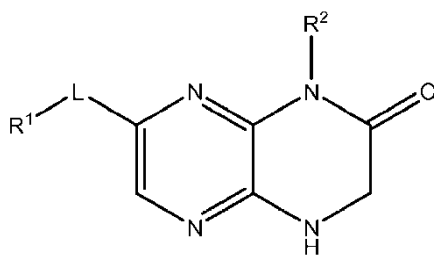
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 35 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR puede incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ie):



(Ie)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es H.

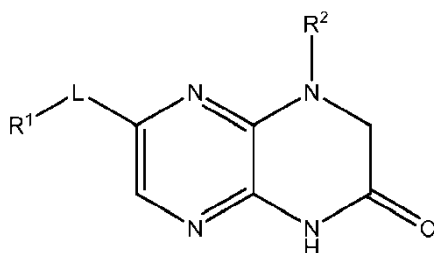
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 35 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (If):



(If)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es H.

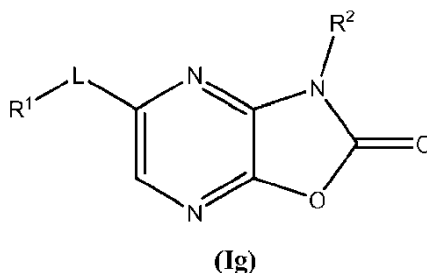
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 35 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ig):



y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 35 Inhibidores representativos de la cinasa TOR de fórmula (I) pueden incluir:

(S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(R)-6-(naftalen-1-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(3-metoxibencil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- (S)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxiifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-6-(naftalen-1-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5 (R)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 10 1-bencil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(4-metoxibencil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-isopropil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 15 1-ciclohexil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-isobutil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(2-hidroxietyl)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 20 (R)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona;
 (S)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona;
 3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 (R)-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 (R)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 25 (S)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-ciclopentil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclopropilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 30 1-(ciclopentilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-neopentil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-isopropil-6-(3-isopropilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 35 (S)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-benzhidril-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-1-(1-fenilopropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-fenilopropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(3-metoxibencil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-metil-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-1-metil-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclopentilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 1-(1-(2-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-ciclopentil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(3-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,
 1-(1-(3-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 1-(1-(4-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 6-(isoquinolin-5-il)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 1-isopropil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(4-clorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 1-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(piridin-4-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5-metil-1-((S)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5-metil-1-((R)-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-feniletil)-6-(quinolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 6-(3-fluorofenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(2-fluorofenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-feniletil)-6-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(piperidin-4-ilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(piridin-2-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 1-(1-(piridin-3-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 N-(4-(2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;

- 6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-aminofenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-(dimetilamino)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-fenil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5 1-(1-feniletil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 N-(3-(2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
 6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
 10 6-(4-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5-(3-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 15 4-(3-(3-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[5,4-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida;
 1-ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-ciclohexil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo;
 20 1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo;
 25 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,
 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-isopropilbenzamida;
 1-(2-hidroxietil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,
 3-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
 30 6-(4-(aminometil)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo;
 1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 35 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-etilbenzamida;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- Ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoico;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxipropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-fenetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(1-oxoisindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 1-(ciclohexilmetil)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(3-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- Ácido 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acético;
- 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetamida;
- 25 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-3-metilbenzoico;
- N-metil-4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- 4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(1H-Indol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- 35 6-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 6-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 6-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 1-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
 6-(4-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 6-(4-hidroxifenil)-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(oxazol-5-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
 6-(4-(5-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona diclorhidrato;
- 35 6-(4-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida clorhidrato;

- 4-(1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 6-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
- 6-(4-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
- 20 6-(2-aminobenzimidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona diclorhidrato;
- 6-(2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(piperidin-3-ylmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 6-(3-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-((metilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (1r,4r)-4-(6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;

- (1s,4s)-4-(6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-oxopirrolidin-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(5-(2-hidroxietil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 10 6-(6-aminopiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 15 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 20 6-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 25 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (1r,4r)-4-(6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 30 6-(3-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 35 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona clorhidrato;
 6-(3-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

5 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

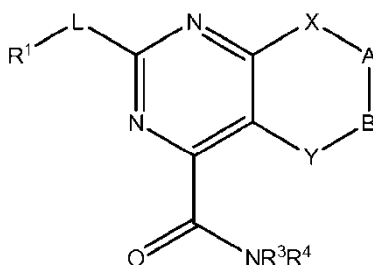
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(1r,4r)-4-(6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida; y

6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,

10 y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos.

Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

15 y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicliclalquilo sustituido o no sustituido;

-X-A-B-Y- combinados forman -N(R²)CH₂C(O)NH-, -N(R²)C(O)CH₂NH-, -N(R²)C(O)NH-, -N(R²)C=N-, o -C(R²)=CHNH-;

20 L es un enlace directo, NH u O;

R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicliclalquilo sustituido o no sustituido; y

R³ y R⁴ son, de forma independiente, H o alquilo C₁₋₈.

25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman -N(R²)CH₂C(O)NH-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman -N(R²)C(O)CH₂NH-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman -N(R²)C(O)NH-.

30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman -N(R²)C=N-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman -C(R²)=CHNH-.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o quinolina sustituida o no sustituida.
- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo.
- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido, tal como $-CH_2C_6H_5$.
- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.
- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^3 y R^4 son H.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^2 es arilo no sustituido, tal como fenilo no sustituido.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, y R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, y R^3 y R^4 son H.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, L es un enlace directo, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, y R^3 y R^4 son H.
- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, L es un enlace directo, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, y R^3 y R^4 son H.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- 40 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R^3 y R^4 son H.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, L es un enlace directo, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R^3 y R^4 son H.
- 45 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- combinados forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no
- 50

sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

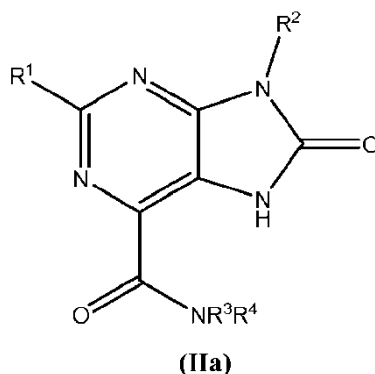
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) puede que no incluyan 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 9-bencil-9H-purin-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(prop-1-enil)-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-fenil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-carboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purin-6-carboxamida o 2-metil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purin-6-carboxamida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) puede que no incluyan compuestos en donde R² es un furanósido sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) puede que no incluyan compuestos en donde R² es un furanósido sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (II) puede que no incluyan (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilnucleósidos.

Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIa):



y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R³ y R⁴ son, de forma independiente, H o alquilo C₁₋₈.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o quinolina sustituida o no sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido tal como -CH₂C₆H₅.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R^2 es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R^3 y R^4 son H.

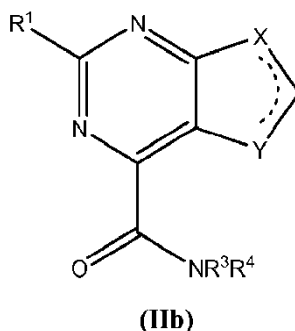
- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) puede que no incluyan 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purin-2,6-dicarboxamida, o 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es un furanósido sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es un furanósido sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIa) puede que no incluyan (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilnucleósidos.

- 20 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIb):



y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde: ---X---Y--- es $\text{---C(R}^2\text{)=CH-NH-}$ o $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N-}$;

- 25 R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^3 y R^4 son, de forma independiente, H o alquilo C_{1-8} .

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o quinolina sustituida o no sustituida.

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido, tal como $\text{---CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^2 es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^3 y R^4 son H.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde

$\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—C(R}^2\text{)=CH—NH—}$ y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde

$\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$ y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo, y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) puede que no incluyan 9-bencil-9H-purin-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-(prop-1-enil)-9H-purin-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-fenil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(3-hidroxiopropil)-2-metil-9H-purin-6-carboxamida, 9-(3-hidroxiopropil)-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purin-2,6-dicarboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purin-6-carboxamida o 2-metil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purin-6-carboxamida.

- 20

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es ciclobutil sustituido cuando $\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$.

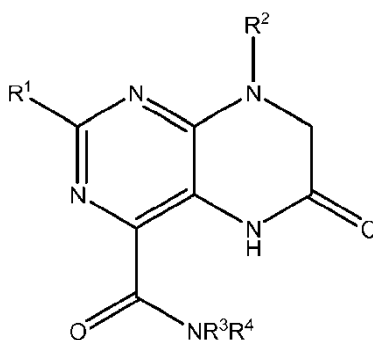
- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es un furanósido sustituido cuando $\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es pirimidina sustituida cuando $\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—C(R}^2\text{)=CH—NH—}$.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es oxetano sustituido cuando $\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) puede que no incluyan compuestos en donde R^2 es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando $\text{—X} \text{---} \text{Y—}$ es $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$.

Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc):



(IIc)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

5 R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^3 y R^4 son, de forma independiente, H o alquilo C_{1-8} .

10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido, tal como $-CH_2C_6H_5$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.

20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

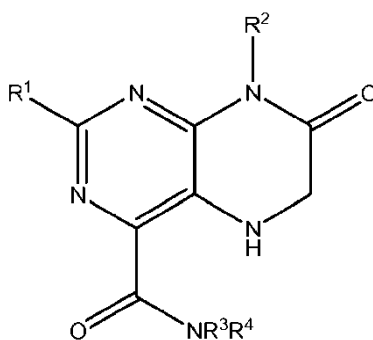
Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^2 es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R^3 y R^4 son H.

30 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIId):



(IIId)

y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

5 R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R^3 y R^4 son, de forma independiente, H o alquilo C_{1-8} .

10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o quinolina sustituida o no sustituida.

15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido, tal como $-CH_2C_6H_5$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.

20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^2 es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en donde R^3 y R^4 son H.

Los inhibidores representativos de la cinasa TOR de fórmula (IV) pueden incluir:

30 9-bencil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

N-metil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

8-oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(2-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(2-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

35 N,N-dimetil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

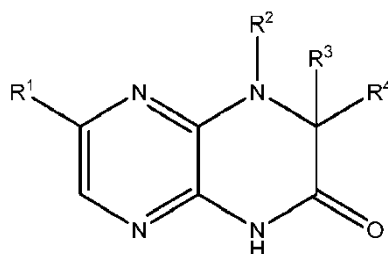
- 9-metil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(4-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-o-tolil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 5 2-(1H-indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2-clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 10 9-(2,6-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-cicloheptil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 15 9-(2-metoxifenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2,4-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 20 9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 25 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo;
- 9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 9-fenil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-carboxamida;
- 30 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-carboxamida;
- 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-carboxamida;
- 2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida;
- 9-ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- 35 9-ter-butil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
- [2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida;
- 2-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-carboxamida;

- [2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N,N-dimetilcarboxamida;
 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 5 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida;
 9-isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 10 4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo;
 2-(2-cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(3-cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 15 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 Ácido 4-[6-carbamoil-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]-benzoico;
 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo;
 Ácido 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoico;
 20 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(4-carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2,5-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 25 2-(3-carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2,6-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purin-6-carboxamida;
 2-(1H-indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2,3-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 30 2-[4-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-[3-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 35 2-[4-(1-hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-[3-(1-hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

- 9-(2-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 5 9-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2-clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurin-6-carboxamida;
 8-oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 10 9-(2,3,4-trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurin-6-carboxamida;
 15 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-[3-(difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 20 2-(6-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-benzimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 Carbamato de trans-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo;
 25 (R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 (S)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 Carbamato de (cis)-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo;
 2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 30 2-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 (R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 (S)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 35 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

- 2-(3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 9-(bifenilo-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 5 9-(2-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-ter-butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 10 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 15 9-(2-ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 20 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 25 2-(3-hidroxifenil)-9-isobutil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(trans-4-metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(cis-4-metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 30 2-(3-hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 35 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(2-ciclopentilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

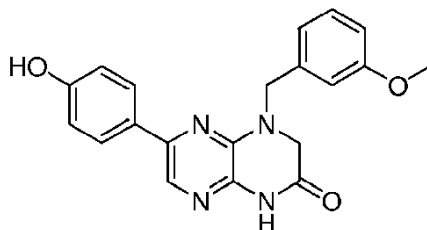
- 9-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-benzimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
 2-(4-(aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 5 2-(3-hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 9-(trans-4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isobutilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 (R)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 (S)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 10 2-(3-(aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
 15 2-(3-hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida; y
 9-(2-isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los
 mismos.
 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos
 20 que tienen la siguiente fórmula (III):



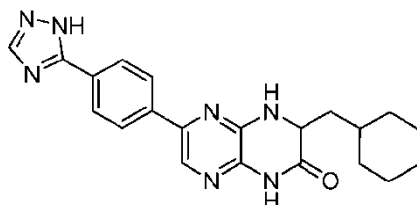
(III)

- y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los
 mismos, en donde:
 25 R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;
 R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no
 sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo
 sustituido o no sustituido;
 30 R^3 y R^4 son cada uno, de forma independiente, H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no
 sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o
 no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R^3 y R^4 , junto con los
 átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no
 sustituido;
 35 o R^2 y uno de entre R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no
 sustituido,
 en donde, los inhibidores de la cinasa TOR puede que no incluyan los compuestos representados a continuación, a

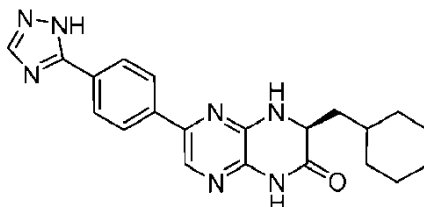
saber:



6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



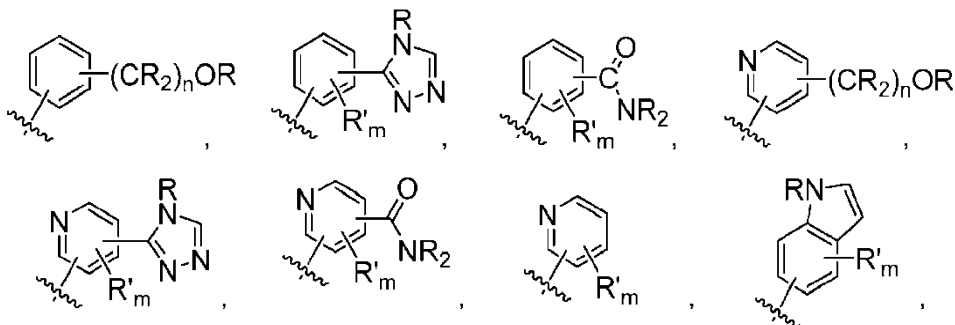
5 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; o,

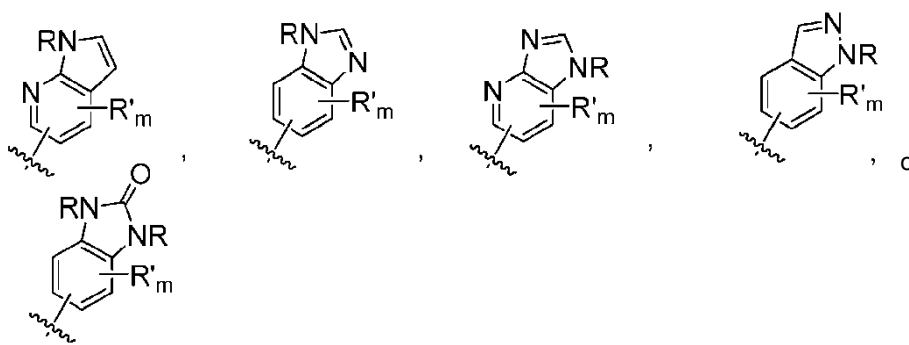


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En los compuestos de fórmula (III), R^1 puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una realización, R^1 puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R^1 puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), e hidroxilo. R^1 puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R es, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. R^1 puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde cada R es, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

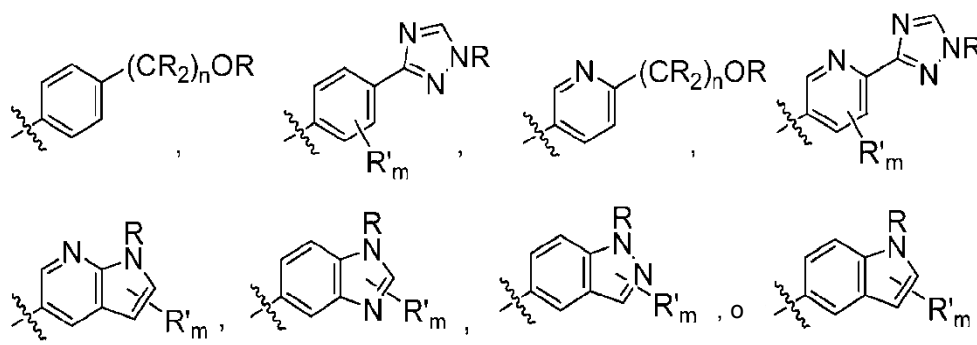
En los compuestos de fórmula (III), R^1 pueden ser





en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica comprenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados. Los expertos en la técnica comprenderán también que el enlace de conexión de R¹ (indicado mediante la línea ondulante bisectriz) puede estar unido a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos condensados.

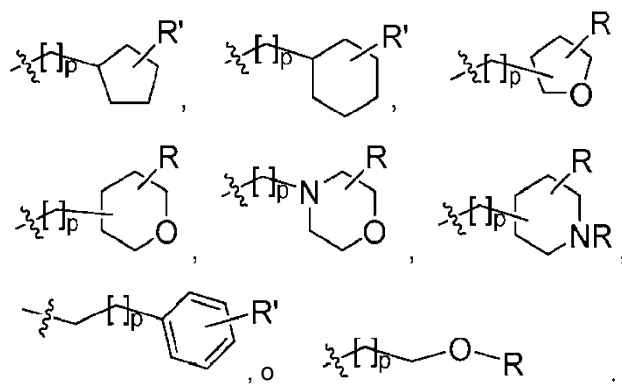
En los compuestos de fórmula (III), R¹ puede ser



en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

En los compuestos de fórmula (III), R² puede ser H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo-alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, arilo-alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo-alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquilo C₁₋₄)-fenilo, (alquilo C₁₋₄)-ciclopropilo, (alquilo C₁₋₄)-ciclobutilo, (alquilo C₁₋₄)-ciclopentilo, (alquilo C₁₋₄)-ciclohexilo, (alquilo C₁₋₄)-pirrolidilo, (alquilo C₁₋₄)-piperidilo, (alquilo C₁₋₄)-piperazinilo, (alquilo C₁₋₄)-morfolinilo, (alquilo C₁₋₄)-tetrahydrofuranilo, o (alquilo C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

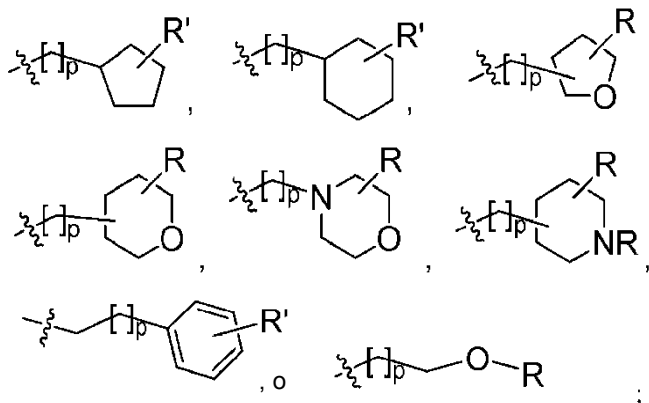
R² puede ser H, alquilo C₁₋₄, (alquilo C₁₋₄)(OR),



en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por

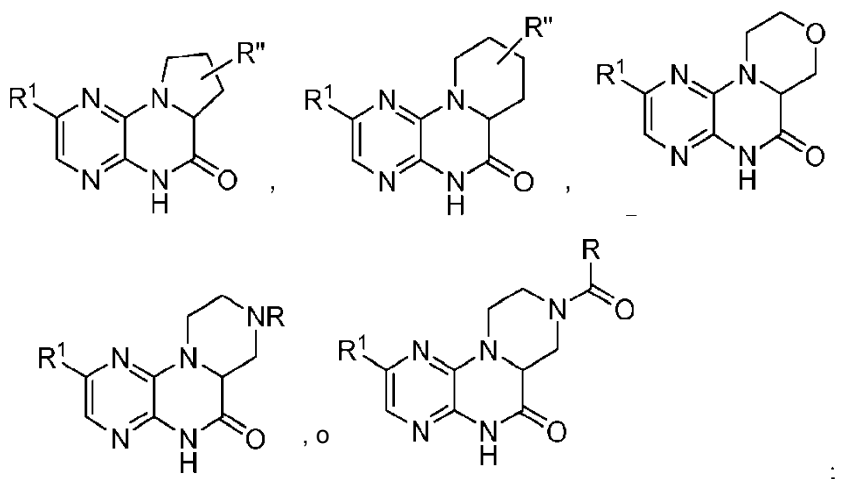
ejemplo, metilo); R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p puede ser 0-3.

R^2 puede ser H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; y p puede ser 0-1.

- 10 En algunos compuestos de fórmula (III), R^2 y uno de entre R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) puede ser



- 15 en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R'' puede ser H, OR, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; y R^1 puede ser como se ha definido en el presente documento.

En los compuestos de fórmula (III), R^3 y R^4 pueden ser ambos H. En otros, uno de R^3 y R^4 puede ser H y el otro pueden ser distintos de H. En otros casos, uno de R^3 y R^4 puede ser alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y el otro puede ser H. Y en otros casos, ambos R^3 y R^4 pueden ser alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

- 20 R^1 puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R^1 puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros casos, R^1 puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R puede ser, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otros casos, R^1 puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R puede ser, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En compuestos de fórmula (III) puede tener un grupo R¹ expuesto en el presente documento y un grupo R² expuesto en el presente documento.

En los compuestos de fórmula (III), el compuesto en una concentración de 10 µM puede inhibir mTOR, PK-ADN, PI3K, o una combinación de las mismas en al menos aproximadamente el 50 %. Se puede mostrar que los compuestos de fórmula (III) son inhibidores de las cinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado.

Inhibidores representativos de la cinasa TOR de fórmula (III) pueden incluir:

6-(1H-pirrol-2-yl)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(4-methyl-6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((trans-4-methoxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((cis-4-methoxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((trans-4-methoxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((trans-4-hydroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((cis-4-methoxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((trans-4-hydroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-((cis-4-hydroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(trans-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(trans-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-((cis-4-hydroxycyclohexyl)methyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(cis-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(2-methoxyethyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-isopropyl-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(cis-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(2-methoxyethyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl)-4-ethyl-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-isopropyl-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

4-ethyl-6-(5-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(3-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

6-(3-fluoro-2-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-4-(cis-4-methoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-one;

- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(2-metoxietil)-6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
- 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzonitrilo;
- 5-(8-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 6-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 3,3-dimetil-6-(4-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

ona;

6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

5 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopentan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

10 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

(R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(1H-indazol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

15 4-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;

4-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,

4-etil-3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

20 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

(R)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

25 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

30 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

(S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

35 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

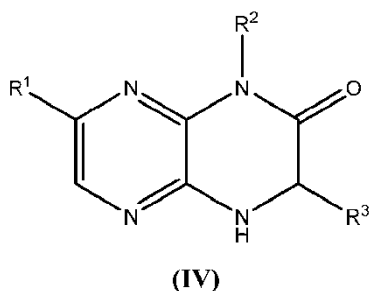
6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

40 4-(cis-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

4-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 5 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5-(8-(cis-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo;
 6-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxiacetil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 10 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 4-(ciclopentilmetil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 20 3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 25 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-metil-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 35 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(cis-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
5 (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
(S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
10 9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
15 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
20 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
25 6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; y
6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los
mismos.
30 Como también se describe en el presente documento, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos
que tienen la siguiente fórmula (IV):



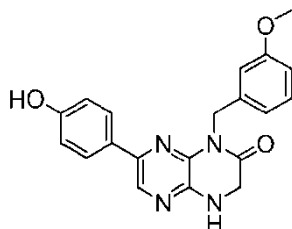
y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos, en donde:

R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

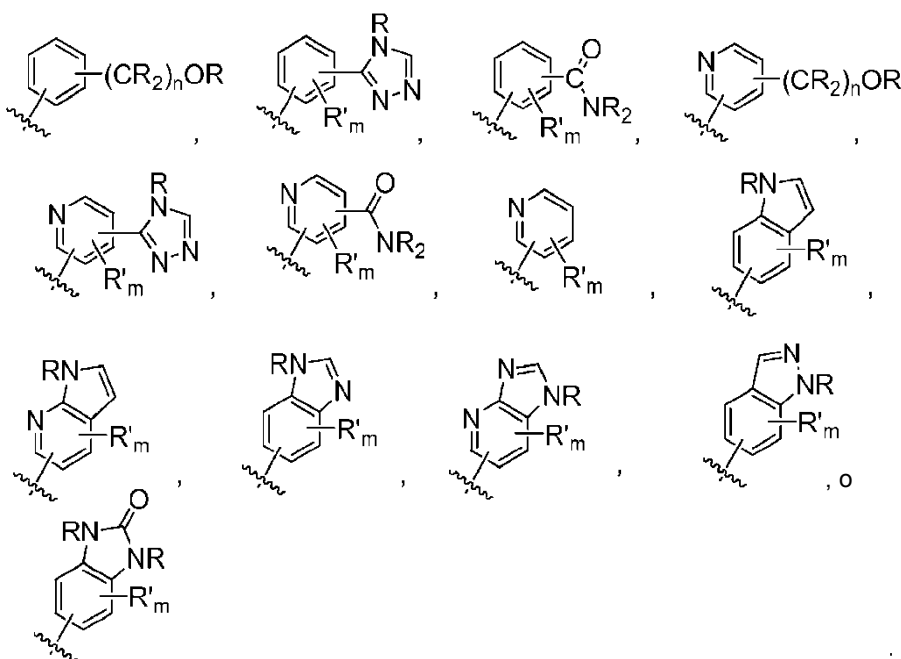
R^3 es H, o un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido,

en donde en ciertas realizaciones, los inhibidores de la cinasa TOR puede que no incluyan 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, representada a continuación:



En los compuestos de fórmula (IV), R^1 puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, indazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R^1 puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} (por ejemplo, metilo) sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. R^1 puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR, y -NR₂, en donde cada R puede ser, de forma independiente, H o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. R^1 puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R puede ser, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

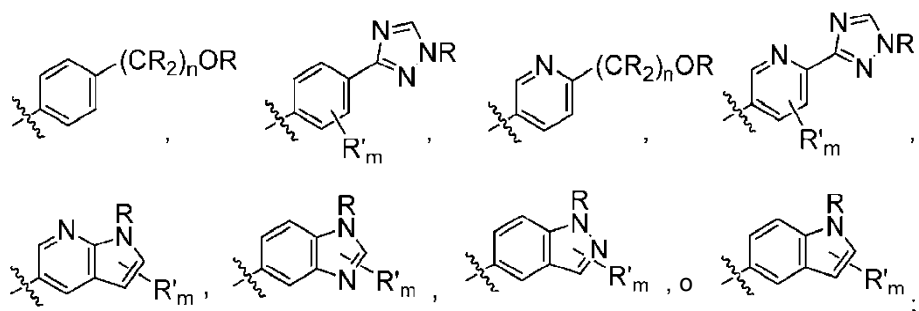
R^1 puede ser



en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica comprenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de

cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados.

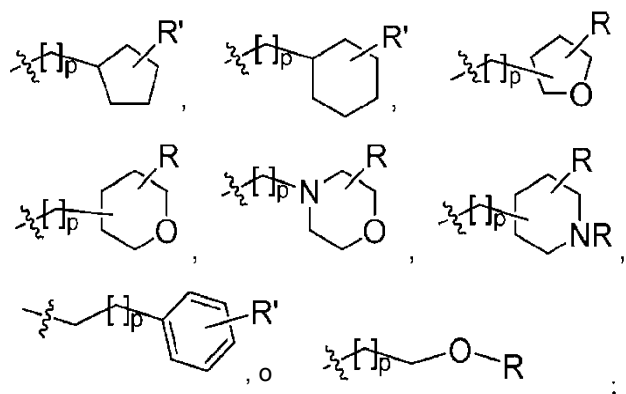
En los compuestos de fórmula (IV), R^1 puede ser



- 5 en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m puede ser 0-3; y n puede ser 0-3.

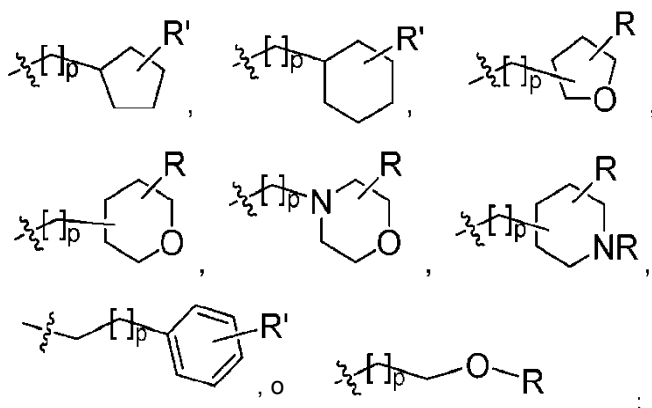
- En los compuestos de fórmula (IV), R^2 puede ser H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, (alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido)-heterociclilo, (alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido)-arilo, o (alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido)-cicloalquilo. Por ejemplo, R^2 puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, (alquilo C_{1-4})-fenilo, (alquilo C_{1-4})-ciclopropilo, (alquilo C_{1-4})-ciclobutilo, (alquilo C_{1-4})-ciclopentilo, (alquilo C_{1-4})-ciclohexilo, (alquilo C_{1-4})-pirrolidilo, (alquilo C_{1-4})-piperidilo, (alquilo C_{1-4})-piperazinilo, (alquilo C_{1-4})-morfolinilo, (alquilo C_{1-4})-tetrahydrofuranilo, o (alquilo C_{1-4})-tetrahydropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

R^2 puede ser H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



- 20 en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) sustituido o no sustituido; y p puede ser 0-3.

En los compuestos de fórmula (IV), R^2 puede ser H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



25

en donde R puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido; R' puede ser, en cada aparición, de forma independiente, H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido; y p puede ser 0-1.

En los compuestos de fórmula (IV), R³ puede ser H.

- 5 R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que
 10 consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otros, R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R puede ser, de forma independiente, H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otros casos, R¹ puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, del grupo que
 15 consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R puede ser, de forma independiente, H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

Los compuestos de fórmula (IV) puede tener un grupo R¹ expuesto en el presente documento y un grupo R² expuesto en el presente documento.

- 20 En los compuestos de fórmula (IV), el compuesto en una concentración de 10 µM puede inhibir la mTOR, la PK-ADN, la PI3K, o una combinación de las mismas, en al menos aproximadamente el 50 %. Se puede mostrar que los compuestos de fórmula (IV) son inhibidores de las cinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado.

Los inhibidores representativos de la cinasa TOR de fórmula (IV) pueden incluir:

- 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(cis-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-7-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((trans-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
- 35 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
- 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((cis-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((trans-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 45 2(1H)-ona;

- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((cis-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-isopropil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
 15 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 20 7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 25 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-óxido de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(8-(trans-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;
 4-metil-5-(7-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida;
 35 5-(8-(cis-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
 7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(trans-4-metoxiciclohexil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1-(2H-il)metil)benzonitrilo;

- 1-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3-(7-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
- 5-8-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
- 5 3-((7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1 (2H)-il)metil)benzonitrilo;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
- 1-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 1-(cis-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
- 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 7-(1H-indol-6-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-bencil-7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 1-(trans-4-metoxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 1-(2-metoxietil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 (S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 (S)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

5 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,

1-(1-hidroxiopropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; y

1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,

10 y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos.

4.4 Procedimientos para elaborar inhibidores de la cinasa TOR

Los inhibidores de la cinasa TOR pueden obtenerse a través de metodología sintética estándar bien conocida, véase p. ej., March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar compuestos de fórmula (III) e intermedios, por lo tanto, están comercialmente disponibles o pueden ser preparados a partir de materiales comercialmente disponibles usando conocidos procedimientos sintéticos y reactivos.

Procedimientos particulares para preparar compuestos de fórmula (I) se describen en la patente de EE. UU. N.º 7.981.893, publicada el 19 de julio de 2011. Procedimientos particulares para preparar compuestos de fórmula (II) se describen en la patente de EE. UU. N.º 7.968.556, publicada el 28 de junio de 2011. Procedimientos particulares para preparar compuestos de fórmula (III) y (IV) se describen en la patente de EE. UU. N.º 8.110.578, publicada el 7 de febrero de 2012, y la publicación de EE. UU. N.º 2011/0137028, presentada el 25 de octubre de 2010.

4.5 Compuesto 1 para su uso en los procedimientos de tratamiento

En el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en procedimientos de tratamiento o prevención del cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa E-ventiséis (ETS), que comprende administrar una cantidad eficaz de Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 es administrado a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, localmente avanzado, recurrente o metastásico, que sobreexpresa ETS, no susceptible a la resección curativa quirúrgica. En otra realización, el Compuesto 1 se administra a un paciente que ha recibido al menos una línea previa de quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es administrado a un paciente que tiene un tumor que presenta sobreexpresión de PK-ADN.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa E-veintiséis (ETS), comprendiendo los procedimientos administrar una cantidad eficaz de Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa E-veintiséis (ETS), en donde el tratamiento da como resultado una o más de entre inhibición de progresión de la enfermedad, inhibición de crecimiento del tumor, reducción de tumor primario, alivio de síntomas relacionados con el tumor, inhibición de los factores secretados por el tumor (que incluyen hormonas secretadas por el tumor, tal como las que contribuyen al síndrome carcinoide), aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, aparición disminuida de los tumores primarios o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de efectos secundarios de enfermedad, crecimiento detenido del tumor y regresión de tumores, un aumento de la relación Tiempo frente a Progresión (TTP), un aumento de la Supervivencia Sin Progresión (PFS), y/o un aumento de la Supervivencia Global (OS), entre otros.

En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para su uso en procedimientos para mejorar los Criterios del Grupo de Trabajo 2 de Antígeno Específico de la Próstata (PSAWG2) para el cáncer de próstata (véase Scher, H., Halab, S., Tannock, S., Morris, M., Sternberg, C. N., y col. *Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*. *J Clin Oncol*. 2008; (26) 148-1159) de un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz de Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

En el presente documento se describen también procedimientos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente. La inhibición de la fosforilación

puede ser evaluada en una muestra biológica del paciente, tal como en células sanguíneas circulantes y/o tumorales, biopsias de la piel y/o biopsias o aspirados del tumor. La cantidad de inhibición de la fosforilación puede ser evaluada comparando la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. En el presente documento se describen también los procedimientos para medir la

inhibición de fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de S6RP, 4E BP1 y/o AKT fosforilados en dicho paciente, y que compara dicha cantidad de S6RP, 4E BP1 y/o AKT fosforilados a los de dicho paciente antes de la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR.

En el presente documento se describen también procedimientos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilados, en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR, en donde S6RP, 4E-BP1 y/o AKT poco fosforilados en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR relativa la cantidad de fosforilados S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR indica inhibición.

En el presente documento se describen también procedimientos para inhibir la actividad de la proteína cinasa dependiente del ADN (PK-ADN) en un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente. La inhibición de PK-ADN puede ser evaluada en la piel de la paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, en un ejemplo en una muestra de piel irradiada con luz UV de dicho paciente. La inhibición de PK-ADN puede ser evaluada en una biopsia o aspirado del tumor de un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. La inhibición puede ser evaluada midiendo la cantidad de S2056 en PK-ADN fosforilada (también conocido como S2056 en PK-ADNp) antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. En el presente documento se describen también procedimientos para medir la inhibición de fosforilación de S2056 en PK-ADN en una muestra de piel de un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de S2056 en PK-ADN fosforilado presente en la muestra de piel y comparar dicha cantidad de S2056 en PK-ADN fosforilado al de una muestra de piel de dicho paciente antes de la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR. La muestra de piel puede ser irradiada con luz UV.

En el presente documento se describen también procedimientos para inhibir la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (PK-ADN) en una muestra biológica de un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de PK-ADN fosforilada en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR, en donde la PK-ADN poco fosforilada en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR relativa a la cantidad de PK-ADN fosforilada en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR indica inhibición.

El inhibidor de la cinasa TOR es Compuesto 1 (un inhibidor de la cinasa TOR expuesto en el presente documento que tiene la fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_6O$, en donde el Compuesto 1 es 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

Un inhibidor de la cinasa TOR puede combinarse con terapia de radiación o cirugía. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que está siendo sometido a terapia de radiación, ha sido sometido previamente a terapia de radiación o será sometido a terapia de radiación. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que se ha sometido a cirugía de eliminación de un tumor.

En el presente documento se proporciona además el Compuesto 1 para su uso en procedimientos para tratar pacientes que han recibido previamente tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, pero no son responsables de terapias estándares, así como también los que no han recibido tratamiento previamente. En el presente documento se proporciona además el Compuesto 1 para su uso en procedimientos para tratar pacientes que se han sometido a cirugía en un intento por tratar la afección en cuestión, así como también los que no la han experimentado. Debido a que pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, pueden tener manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos diferentes, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo del pronóstico de él o de ella. Los médicos con experiencia podrán determinar fácilmente sin excesiva experimentación agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en fármacos que pueden usarse eficazmente para tratar a un paciente individual con cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

En una realización, el cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, es aquél en el que se activa la ruta PI3K/mTOR. En determinadas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración, que

sobreexpresa ETS, es aquél en la que la ruta PI3K/mTOR se activa debido a la pérdida de PTEN, una mutación PIK3Ca o la sobreexpresión de EGFR, o una combinación de las mismas.

4.6 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

En el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR, y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

El Compuesto 1 puede ser administrado a un paciente oral o parenteralmente en la forma convencional de las preparaciones, tal como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvos, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Pueden prepararse formulaciones adecuadas por procedimientos frecuentemente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tal como un excipiente (p. ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un ligante (p. ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (p. ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato sódico, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p. ej., estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o lauril sulfato de sodio), un agente aromatizante (p. ej., ácido cítrico, mentol, glicina o polvo naranja), un conservante (p. ej., benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (p. ej., ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (p. ej., metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p. ej., agua), y cera base (p. ej., manteca de cacao, vaselina o polietilenglicol). La cantidad eficaz del inhibidor de la cinasa TOR en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente en dosis unitaria para administración tanto oral como parenteral.

La dosis de Compuesto 1 que se administrará a un paciente es más bien, en gran medida, variable y puede dejarse a criterio del profesional de la atención médica. En general, el Compuesto 1 se puede administrar a un paciente una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente hasta aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente, pero la dosis anterior puede ser apropiadamente variada dependiendo de la edad, peso corporal y estado médico del paciente y del tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente, o aproximadamente 0,007 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1,7 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se da una dosis al día. En otra realización, se dan dos dosis al día. En cualquier caso dado, la cantidad de Compuesto 1 administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

En otra realización, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para uso en procedimientos para el tratamiento o prevención de cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día, aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día o aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 128 mg/día de Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En otra realización, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 para uso en procedimientos para el tratamiento o prevención de cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, que comprende la administración de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de Compuesto 1 a un paciente que lo necesite. En una realización particular, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden la administración de 0,5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 16 mg/día, 20 mg/día, 25 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día, 60 mg/día, 90 mg/día, 120 mg/día o 128 mg/día de Compuesto 1 a un paciente que lo necesite.

En otra realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosis unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2.000 mg, entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1.400 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1.000 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.000 mg de Compuesto 1.

En una realización particular, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosis unitaria que comprenden 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg o 800 mg de Compuesto 1.

- 5 En otra realización, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosis unitaria que comprenden 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1.000 mg o 1.400 mg de Compuesto 1. En una realización particular, en el presente documento se proporcionan formulaciones de dosis unitaria que comprenden 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg o 60 mg de Compuesto 1.

El Compuesto 1 puede administrarse una vez, dos veces, tres, cuatro o más veces diarias.

- 10 El Compuesto 1 puede administrarse oralmente por razones de comodidad. En una realización, cuando se administra oralmente, el Compuesto 1 se administra con la comida y agua. En otra realización, el Compuesto 1 se dispersa en agua o zumo (p. ej., zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra oralmente como suspensión. En otra realización, cuando se administra oralmente, el Compuesto 1 se administra en ayunas.

- 15 El Compuesto 1 pueden también ser administrado de forma intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, por inhalación, o de forma tópica por oído, nariz, ojos o piel. El modo de la administración se deja a discreción del profesional de los servicios sanitarios, y puede depender en parte del sitio de la afección médica.

En una realización, en el presente documento se proporcionan cápsulas que contienen el Compuesto 1 sin un portador, excipiente o vehículo adicionales.

- 20 En otra realización, en el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz de Compuesto 1 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el portador o vehículo farmacéuticamente aceptable pueden comprender un excipiente, diluyente, o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

- 25 Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones, y similares. Las composiciones se pueden formular para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una dosis unitaria, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tal como la sal clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando el Compuesto 1 con un portador o diluyente adecuado y rellenar la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias inertes en polvo tal como almidón de muchos diferentes tipos, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos similares comestibles.

- 35 Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, ligantes, lubricantes y disgregantes, así como también el compuesto. Los diluyentes habituales incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tal como cloruro sódico y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo son también útiles. En una realización, la composición farmacéutica está exenta de lactosa. Ligantes habituales de los comprimidos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes gomas naturales y sintéticas que incluyen acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como ligantes el polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras.

- 45 En una formulación de un comprimido puede ser necesario un lubricante para evitar que el comprimido y los punzones se adhieran en la boquilla. El lubricante puede escogerse de sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes del comprimido son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romperse y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse, por ejemplo, almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de la madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como también laurilsulfato sódico. Los comprimidos pueden revestirse con azúcar como aroma y sellante, o con agentes protectores de formación de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones pueden también ser formuladas como comprimidos masticables, por ejemplo, usando en la formulación sustancias tal como manitol.

- 50 Si se desea administrar el Compuesto 1 como supositorio, pueden usarse bases típicas. Manteca de cacao es una base tradicional de un supositorio, que puede modificarse añadiendo ceras para elevar ligeramente su temperatura de fusión. Las bases de supositorios miscibles en agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de varios pesos moleculares son de un amplio uso.

El efecto del Compuesto 1 puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación apropiada. Por ejemplo, un glóbulo ligeramente soluble de Compuesto 1 puede ser preparado e incorporado en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye fabricar glóbulos de varias velocidades de disolución diferentes y rellenar las cápsulas con una mezcla de los glóbulos. Los comprimidos o cápsulas se pueden revestir con una película que resista la disolución durante un período de tiempo predecible. Incluso los preparados parenterales se pueden hacer de efecto prolongado, mediante la disolución o la suspensión del Compuesto 1 en vehículos oleosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero.

4.7 Kits

En el presente documento se describen también los kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR.

En el presente documento se describen también los kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para controlar la respuesta del paciente a la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR. El paciente puede tener cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. En realizaciones particulares, la respuesta del paciente medida es la inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento del tumor, reducción del tumor o tumores primarios y/o secundarios, alivio de síntomas relacionados con el tumor, mejora en la calidad de vida, aparición retrasada de tumores primarios y/o secundarios, desarrollo ralentizado de los tumores primarios y/o secundarios, aparición disminuida de tumores primarios y/o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento detenido del tumor o regresión del tumor.

En el presente documento se describen también los kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente. Los kits pueden comprender medios para medir la inhibición de fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en células sanguíneas circulantes o tumorales y/o biopsias de la piel o biopsias/aspirados tumorales de un paciente. En el presente documento se describen también los kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de fosforilación evaluada comparando la cantidad de fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. El paciente puede tener cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

En el presente documento se describen también los kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (PK-ADN) en un paciente. Los kits pueden comprender medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (PK-ADN) en una muestra de piel y/o en una biopsia/aspirado tumorales de un paciente. Los kits pueden comprender un medio para medir la cantidad de S2056 en PK-ADNp en una muestra de piel y/o en una biopsia/aspirado tumorales de un paciente. La muestra de piel puede ser irradiada con luz UV. En el presente documento se describen también kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (PK-ADN) antes, durante y/o después la administración del inhibidor de la cinasa TOR. En el presente documento se describen también kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir la cantidad de S2056 en PK-ADN fosforilada antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. El paciente puede tener cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

Los kits descritos en el presente documento pueden comprender una cantidad de un inhibidor de la cinasa TOR eficaz para tratar o evitar el cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. Los kits descritos en el presente documento pueden comprender un inhibidor de la cinasa TOR que tiene fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_8O$. Los kits descritos en el presente documento pueden comprender el Compuesto 1.

Los kits descritos en el presente documento pueden comprender además instrucciones de uso, tal como para administrar un inhibidor de la cinasa TOR y/o controlar la respuesta del paciente por la administración de un inhibidor de la cinasa TOR.

5. Ejemplos

5.1 Ejemplos biológicos

5.1.1 Ensayos bioquímicos

Ensayo con HTR-FRET de mTOR. El siguiente es un ejemplo de un ensayo que se puede usar para determinar la actividad inhibidora de la cinasa TOR de un compuesto de ensayo. Los inhibidores de la cinasa TOR se disolvieron en DMSO y se prepararon como patrones 10 mM y se diluyeron apropiadamente para los experimentos. Los reactivos se prepararon de la forma siguiente:

"Tampón TOR simple" (usado para diluir la fracción de TOR de gran contenido en glicerol): Tris 10 mM de pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1 %, DTT 1 mM. La mTOR (cat. n.º PV4753) de Invitrogen se diluyó en este tampón a una concentración de ensayo de 0,200 µg/ml.

Solución ATP/Sustrato: ATP 0,075 mM, $MnCl_2$ 12,5 mM, Hepes 50 mM, pH 7,4, β -GOP 50 mM, Microcystin LR

250 nM, AEDT 0,25 mM, DTT 5 mM y GST-p70S6 3,5 µg/ml.

Solución del reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,01 %, AEDT 0,1 mM, 12,7 µg/ml de Cy5-αGST Amersham (Cat. n.º PA92002V), 9 ng/ml de α-fosfo-p70S6 (tr389) (Monoclonal de ratón de señalización celular n.º 9206L), 627 ng/ml de ratón-α Lance Eu (Perkin Elmer n.º de cat. AD0077).

- 5 A 20 µl del tampón de mTor simple se añaden 0,5 µl de compuesto de ensayo en DMSO. Para iniciar la reacción se añadieron 5 µl de la solución de ATP/Sustrato a 20 µl de la solución de tampón TOR simple (control) y a la solución de compuesto antes preparada. El ensayo se detuvo después de 60 min añadiendo 5 µl de una solución de AEDT 60 mM; después se añadieron 10 µl de solución de reactivo de detección y la mezcla se dejó asentarse durante al menos 2 horas antes de la lectura en un lector de microplacas Perkin-Elmer Envision fijado para detectar LANCE Eu por TR-FRET (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

Los inhibidores de la cinasa TOR se ensayaron en el ensayo con HTR-FRET de la mTor y se encontró que allí tenían actividad, con determinados compuestos que tienen una IC₅₀ inferior a 10 µM en el ensayo, con algunos compuestos que tienen una IC₅₀ entre 0,005 nM y 250 nM, otros que tienen una IC₅₀ entre 250 nM y 500 nM, otros que tienen una IC₅₀ entre 500 nM y 1 µM, y otros que tienen una IC₅₀ entre 1 µM y 10 µM.

- 15 **Ensayo de PK-ADN.** Se realizaron ensayos de PK-ADN usando los procedimientos suministrados en el kit de ensayo de PK-ADN Promega (n.º de catalog. V7870). Se adquirió la enzima PK-ADN de Promega (Promega n.º de cat. V5811).

- 20 Inhibidores de la cinasa TOR seleccionados como se describe en el presente documento tienen, o se espera que tengan, una IC₅₀ inferior a 10 µM en este ensayo, con algunos inhibidores de la cinasa TOR como los descritos en el presente documento que tienen una IC₅₀ inferior a 1 µM, y otros con una IC₅₀ inferior a 0,10 µM.

5.1.2 Ensayos basados en células

Ensayo clonogénico: Ensayo de inhibición del crecimiento para líneas positivas a ETS y negativas a ETS.

- 25 En general, se trataron células (líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP, VCaP, DU145 o PC3, o PC3-ERG, un modelo isogénico de ETS sobre la formación de PC3) con compuesto (por ejemplo, Compuesto 1 (un inhibidor de la cinasa TOR expuesto en el presente documento que tiene fórmula molecular C₁₆H₁₆N₈O), DMSO como control negativo, u Olaparib) en un intervalo de concentraciones (por ejemplo, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 y/o 0,01 µM) durante un período de tiempo de, por ejemplo, 4 h. Después, las células se lavaron tres veces con PBS, se trataron con tripsina, y se volvieron a poner en placas de 6 pocillos a las densidades celulares deseadas. Cada 3 días los medios se sustituyeron con medios de nueva aportación que contenían el compuesto. Después de típicamente 30 10-18 días, las células se fijaron y las colonias supervivientes se tiñeron con 0,1 % de violeta cristal y se contaron mediante Image Quant (BD biosciences).

En la Fig. 1A-C, se muestra el efecto del tratamiento del compuesto sobre la actividad de Caspasa. Como puede verse, la sobreexpresión de ETS sensibiliza las células PC3 frente a la inhibición mediante el Compuesto 1.

Análisis en Caspasa: Ensayo de apoptosis para las líneas positivas a ETS y negativas a ETS.

- 35 Concentraciones crecientes de Compuesto 1 se observaron a través de un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa de 384 pocillos vacíos en una forma de dilución de series de 10 puntos (dilución de 3 veces) en duplicado dentro de la placa. Las células se sembraron después directamente a densidades deseadas en las placas de 384 pocillos observadas con Compuesto 1. Las células se cultivaron durante 48 horas a 37 °C/5 % de CO₂ y se evaluaron a través de Caspasa 3/7-Glo (Promega Corporation, Madison, WI) y se leyeron con luminiscencia. En la 40 Fig. 2, se muestra la actividad de Caspasa de un solo tratamiento con Compuesto 1 en líneas de células de cáncer de próstata positivas con ETS (VCaP y LNCaP) y negativas con ETS (PC3 y DU145) y se muestra el aumento de la apoptosis en líneas de células positivas a ETS.

Ensayo de invasión de células para líneas positivas a ETS y negativas a ETS.

- 45 Las células (líneas de células LNCaP, VCaP, DU145 o PC3 de cáncer de próstata) se trataron con Compuesto 1 (DMSO, Compuesto 1 10 µM u Olaparib 10 µM) durante 48 horas. Después, las células se trataron con tripsina y se volvieron a sembrar en inserto de cámara de invasión Biocoat Matrigel BD con poros de 8,0 µm de una placa de cultivo de 24 pocillos en medios exentos de suero. Las células fueron atraídas a la cámara inferior mediante la adición de medios completos como un quimiotáctico. Después de 48 horas de incubación a 37 °C/5 % CO₂, las células no invasoras y la matriz EC se retiraron con cuidado con un bastoncillo de algodón. Las células invasivas, 50 que estaban situadas en el lado inferior de la membrana, se tiñeron con violeta cristal, se secaron al aire y se fotografiaron (Fig. 3). Como puede verse, el tratamiento con Compuesto 1 dio como resultado la invasión de las células.

Ensayos de daños al ADN: Ensayo COMET (de cometa).

En general, las líneas de células de cáncer de próstata, por ejemplo, VCAP y LNCAP, se sembraron a, por ejemplo,

250.000 células/ml, en una placa de 6 pocillos 24 horas antes del tratamiento con Compuesto 1 o un control vehículo. Después, por ejemplo, de 48 horas, las células se trataron con tripsina, se recogieron por centrifugación y se resuspendieron en PBS. Los recuentos de células se normalizaron a 1×10^5 células/ml. Las células en suspensión (25 μ l) se mezclan con 250 μ l de agarosa (Invitrogen) de baja temperatura de fusión ultrapura al 1,0 % elaborada en tampón 1x Tris-Borato. La mezcla de agarosa-célula se gotea sobre portaobjetos que se dejan solidificar a 4 °C en oscuridad durante 20 minutos antes de la inmersión en la solución de lisis de ensayo COMET (Trevigen, Gaithersburg, MD) a 4 °C en oscuridad durante 45 minutos. El tampón en exceso se retiró y los portaobjetos se sumergen en solución neutra recién preparada (Base Tris 60,57 g, acetato de sodio 204,12 g, disuelto en 450 ml de dH₂O, ajustada a pH = 9,0 con ácido acético glacial) a temperatura ambiente en oscuridad durante 40 minutos. Los portaobjetos se lavaron dos veces sumergiendo en tampón 1 x TBE antes de electroforesis neutra a 20 voltios durante 60 minutos. Los portaobjetos se fijan en 70 % de etanol durante 5 minutos. Después del secado con aire de la agarosa, los portaobjetos son teñidos con colorante Verde SYBR (Invitrogen) y las imágenes se recogen con una lente objetivo de 10x y 40x. Los momentos de cola del ensayo de cometa (COMET) se evalúan usando el software de procesamiento de imágenes COMETscore.v1.5 (AutoCOMET.com, Sumerduck, VA) como se describe por el fabricante con más de 100 células analizadas en experimentos por triplicado. Los datos (véase la Fig. 4) muestra que el Compuesto 1 potencia el daño del ADN en células positivas a ETS.

5.1.3 Ensayos in vivo:

Modelo de xenoinjerto in vivo de cáncer de próstata LNCaP (LNCaP-HR) resistente a la castración

Se realizó un estudio de xenoinjerto con ratones que portan tumor LNCaP-HR resistente a la castración. Ratones SCID machos castrados se inocularon de forma subcutánea con células LNCaP-HR en la zona del costado por encima de la pata trasera derecha. Después de la inoculación de animales, los tumores se dejaron crecer hasta aproximadamente 325 mm³ antes de que se aleatorizase. El Día 26 después de la inoculación de células tumorales, los ratones que portan tumores LNCaP-HR que varían entre 98 y 530 mm³ se agruparon y aleatorizaron en varios grupos de tratamiento. El Compuesto 1 se formuló en CMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,25 % en agua (como una suspensión). A los animales se les administró oralmente vehículo (CMC-Tween) o Compuesto 1 una vez al día (QD) durante hasta 15 días. Las dosis de Compuesto 1 variaban entre 1 y 5 mg/kg. El control positivo MDV-3100 (50 mg/kg, Q4D) se administró a través de la vía oral. MDV-3100 se formuló en CMC al 1 %, Tween 80 al 0,1 % y dimetil sulfoxido (DMSO) al 5 % en agua (como una suspensión). Los tumores se midieron dos veces a la semana usando calibres y los volúmenes de los tumores se calcularon usando la fórmula de $W^2 \times L/2$ (en donde "W" es la anchura del tumor y "L" es la longitud del tumor). El análisis estadístico se realizó usando un análisis de varianza (ANOVA) unidireccional seguido por la comparación a posteriori de Dunnett con el grupo de control tratado con vehículo. El Compuesto 1 inhibía significativamente el crecimiento de tumor LNCaP-HR del cáncer de próstata (véase la Fig. 5).

5.1.4 Estudio clínico

Un estudio de búsqueda de la dosis, abierto, multicéntrico, en Fase 1A/1B, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado oralmente a sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.

El Compuesto 1 se administrará oralmente a sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS. En este estudio se evaluará la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 en humanos, así como también la eficacia. El estudio se realizó en dos partes: escalado de dosis (Parte A) y expansión de dosis (Parte B). Los sujetos se registraron secuencialmente en la Parte A. El registro en la Parte B se estratificó por tipo de tumor.

El Compuesto 1 estará disponible en tres concentraciones (0,25 mg, 1,0 mg y 5,0 mg) presentadas en cápsulas de gelatina que contienen solo el ingrediente farmacéuticamente activo. Las cápsulas se empaquetarán en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), equipados con sellos de inducción y cierres de polipropileno a prueba de niños. Los farmacéuticos de la investigación lo reempaquetarán y dispensarán adecuadamente para cada sujeto.

Entre 30 y 60 sujetos se registrarán en la Parte A, diseñada para establecer la toxicidad inicial.

La Parte B consistirá en aproximadamente 100 sujetos con tipos preespecificados de tumores, que incluyen cáncer de próstata resistente a la castración que expresa E-veintiséis (ETS), para evaluar además el perfil de seguridad del Compuesto 1 y proporcionar la información eficaz. La tasa de respuesta del tumor se evaluará por tipo de tumor y nivel de dosis. La población de la Parte B será definida por la eficacia observada durante la Parte A y por datos de estudios preclínicos en curso.

El diseño del estudio global estará comprendido por un Período de Selección (Día -28 al Día 1), un Período de Tratamiento y Evaluación (ciclos de QD (y/o BID) del día 28 hasta la progresión del tumor, toxicidad inaceptable o decisión del sujeto/medico para interrumpir la administración de Compuesto 1) y un Período Final de Tratamiento y Seguimiento (fin de procedimientos del tratamiento en los 21 días de la última dosis; seguimiento durante 28 días después de la última dosis para la evaluación final de la seguridad).

Los sujetos comenzarán la dosificación QD o BID de Compuesto 1 (u otros regímenes adecuados) en el Día 1 del Ciclo 1 y recibirán diariamente un tratamiento en ciclos de 28 días. El Compuesto 1 puede ser interrumpido cuando

existe la evidencia de progresión del tumor, pero los sujetos pueden continuar recibiendo el fármaco de estudio mientras el Investigador considere que le está beneficiando. La administración de Compuesto 1 se interrumpirá si existe una toxicidad inaceptable, o el sujeto decide retirarse del estudio.

El Compuesto 1 se administrará oralmente una o dos veces al día (u otros regímenes de dosificación adecuados) sin período de descanso entre los ciclos. Cada dosis QD será tomada por la mañana con al menos 200 ml de agua, habiendo estado el sujeto toda la noche en ayunas (un mínimo de 6 horas). La ingesta de alimentos se retrasará hasta al menos 90 minutos después de la dosificación en los días en que el Compuesto 1 se toma en el domicilio. En los días de visita a la clínica, la dosis de Compuesto 1 por la mañana se administrará en la clínica después de que se hayan completado cualquiera de los ensayos de predosis. Pueden tomarse alimentos después de que se hayan completado todos las pruebas en ayunas, pero en ningún caso antes de 90 minutos después de la dosificación (3 horas después de la dosificación el Día 15). Para los sujetos que reciben QD de Compuesto 1 donde persisten síntomas problemáticos relacionados con GI, fatiga u otros síntomas una vez concluido el Ciclo 1, la dosificación puede desplazarse hasta más tarde en el día proporcionando que el sujeto pueda mantener una separación de 3 horas entre la administración de Compuesto 1 y la última ingesta de alimentos y un retraso de 90 minutos antes de la ingesta de más alimentos. El Compuesto 1 puede tomarse hasta 12 horas más tarde si la dosificación se ha retrasado en un solo día; de otro modo esa dosis debe omitirse.

El Compuesto 1 se administrará inicialmente como un régimen QD.

Las dosis se administrarán en una manera escalada siguiendo la revisión satisfactoria de los datos de seguridad a partir de los datos inferiores. Habrá un mínimo de 28 días después de que la primera dosis se haya administrado al último sujeto entre escalados de la dosis. Dentro de cada cohorte, el registro se escalonará de manera que haya un mínimo de 24 horas entre el Día 1 del Ciclo 1 para cada sujeto para evaluar la toxicidad inicial.

Cada ciclo de Compuesto 1 dura 28 días y no hay período de descanso entre los ciclos. Los sujetos pueden continuar recibiendo Compuesto 1 mientras se obtengan beneficios del tratamiento, a criterio del Investigador. La administración de Compuesto 1 se interrumpirá si hay evidencia de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cuando el sujeto o el Investigador decidan interrumpirlo.

En la Parte A, las cohortes de sujetos recibirán inicialmente dosis crecientes QD de compuesto 1 para medir PK e identificar la MTD. En la Parte A, una QD de 0,5 mg es la dosis inicial de Compuesto 2. Un diseño modificado de titulación acelerada (Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., y col. Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology, J Nat Canc Institute 1997; 89, (15): 1138-1147) se usará para establecer la toxicidad inicial. Durante la fase acelerada, a las cohortes iniciales de un sujeto se les dará Compuesto 1 en incrementos de dosis de 100 % hasta el primer caso de Grado 2 del primer Ciclo o una toxicidad superior sospechosa de estar relacionada con el fármaco, en cuyo momento la fase acelerada se detendrá y esta cohorte particular se ampliará hasta un total de 6 sujetos. Posteriormente, se iniciará un programa de dosificación de escalado estándar con aproximadamente 50 % de incrementos de dosis y 6 sujetos por cohorte para establecer la NTD y la MTD. Si es necesario, también pueden evaluarse incrementos más pequeños y sujetos adicionales en una cohorte de dosis, basados en toxicidad, resultados PK/PD o conclusiones de la biopsia del tumor.

Basado en los resultados de PK y PD provisionales de las cohortes de dosis iniciales, en la Parte A se evaluará un régimen de dosificación de dos veces al día (BID). Esto se iniciará en cohortes de 6 sujetos al, o por debajo del, nivel de dosis diaria total ya mostrada de ser tolerable, pero dividido en dos dosis iguales administradas aproximadamente con 12 horas de separación. Posteriormente, un escalado de la dosis para cohortes de dosificación de QD y de BID puede aparecer de forma independiente. Para la evaluación puede considerarse también un calendario de dosificación intermitente de intensidad de dosis comparable o menor que la dosificación diaria continua.

Se considera que una dosis no se tolerará si 2 o más de los 6 sujetos evaluables en una cohorte de dosis experimentan DLT durante el Ciclo 1. Cuando se define un NTD, se detendrá el doble escalado. La MTD se definirá como la última dosis ensayada por debajo de la NTD con 0 o 1 de los 6 sujetos evaluables que experimentan DLT durante el Ciclo 1. Puede que se requiera una dosis intermedia (es decir, una entre la NTD y el último nivel de dosis antes de la NTD) o sujetos adicionales en cualquier cohorte de dosis para determinar más exactamente la MTD, ya que puede alternar regímenes si los resultados de PK-PD emergentes sugieren que estos pueden ser apropiados.

En la Parte B, los sujetos pueden empezar con Compuesto 1 en un régimen de QD o BID a la MTD y/o niveles de dosis inferiores basados en seguridad, datos de PK y PD de la Parte A. En la Parte B, se evaluarán aproximadamente 100 sujetos en cuanto a seguridad y actividad antitumoral después de cada dos ciclos de terapia.

Todos los sujetos que reciban al menos una dosis de Compuesto 1 serán evaluables en cuanto a seguridad. En la Parte A, un sujeto evaluable en cuanto a la toxicidad limitante de la dosis (DLT) se define como uno que, en los primeros 28 días después de que comience la dosificación del Ciclo 1, (a) recibió al menos 21 de las 28 dosis planificadas de Compuesto 1 a la dosis especificada de la cohorte y tiene suficientes datos para evaluar la seguridad mediante la SRC, o (b) experimentó DLT relacionada con el fármaco de estudio. Los sujetos no evaluables serán reemplazados en la cohorte de dosificación. En la Parte B, un sujeto evaluable en cuanto a eficacia en la respuesta del tumor se define como el que recibió al menos un ciclo de Compuesto 1, y tiene una evaluación de eficacia de

referencia y al menos una posterior a la referencia.

En las Partes A y B, las reducciones de las dosis se permiten en cualquier ciclo, incluido el Ciclo 1. Las reducciones de las dosis que aparecen en el Ciclo 1 durante la Parte A constituirán DLT, pero a los sujetos se les permitirá continuar en el fármaco de estudio en la dosis reducida. Se usarán los Criterios de la Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer en cuanto a Episodios Adversos (NCI CTCAE) Version 4, 2009 para calificar los AE (Episodios Adversos).

Cuando se indica una reducción de la dosis, el siguiente nivel de dosis inferior estará en una QD o se seleccionará en un programa BID. Para reducciones de la dosis de BID inferiores a la dosis inicial de 10 mg BID, se seleccionarán 8 mg BID y 4 mg BID. Se permiten dos reducciones de la dosis. Evaluaciones de PK adicionales pueden ser conducidas a nivel o niveles modificados de la dosis para caracterizar perfiles PK intrasujetos con dosis alternativas.

En la Parte A, no se permite el escalado de la dosis intrasujetos más allá de la dosis inicialmente asignada a un sujeto en el Ciclo 1. Aquellos que continúen tomando el Compuesto 1 más allá del Ciclo 1 pueden, después de la aprobación por el SRC, tener el nivel de dosis aumentado que proporciona el nivel de dosis alternativo que se ha mostrado que es bien tolerado por al menos una cohorte de otros sujetos en este estudio. En estos casos, se puede conducir la evaluación de PK adicional al nivel de dosis superior. En la Parte B, no se permite el escalado de la dosis más allá de la MTD.

Los principales objetivos de este estudio de la Fase 1a/1b son determinar seguridad, tolerabilidad, NTD y MTD de Compuesto 1 cuando se administra oralmente a sujetos adultos y determinar las características de PK del Compuesto 1 oral. Los objetivos secundarios son evaluar la extensión de la inhibición de la fosforilación de S6RP y/o 4E-BP1 para la actividad de mTORC1 y AKT y/u otros biomarcadores relevantes para la actividad mTORC2 en sangre, piel y/o biopsias/aspirados del tumor y explorar la actividad antitumoral del Compuesto 1 a niveles de dosis/régimen seleccionados por tipo de tumor. Objetivos secundarios adicionales son evaluar la inhibición de la actividad de PK-ADN en muestras de piel irradiada con luz UV y/o biopsias/aspirados de tumor usando S2056 en PK-ADNp y otros biomarcadores relevantes de rutas de daños en ADN antes y durante el tratamiento con Compuesto 1.

A continuación, los análisis estadísticos se realizarán mediante la fase de estudio, el nivel de la dosis, el régimen de la dosificación y la cohorte del tumor según sea necesario o aplicable.

Las definiciones de la población de estudio son las siguientes: (a) Población con Intención de Tratar (ITT)- Todos los sujetos que ingieran al menos una dosis de Compuesto 1; (b) Población de Seguridad - Todos los sujetos que ingieran al menos una dosis de Compuesto 1, que sea igual que la Población ITT en este estudio; (c) Población de Eficacia Evaluable (EE) - Todos los sujetos con ITT que cumplan los criterios de elegibilidad, completen al menos un Ciclo de Compuesto 1, y tengan una evaluación de la eficacia de referencia y al menos una válida posterior a la referencia.

El registro de sujetos se limitará cuando hasta 20 sujetos evaluables se hayan registrado en cada tipo de tumor y nivel de dosis/régimen. En la Parte B en su conjunto, los tamaños de muestra no se basan en cálculos estadísticos sino más bien en consideraciones empíricas y prácticas de la clínica tradicionalmente usada en los estudios de fase 1 de este tipo.

Todos los sujetos evaluables en eficacia en la porción de la Parte B se incluirán en el análisis de la eficacia. La eficacia se analizará en cada tipo de tumor una vez todos los sujetos se han retirado del estudio o han terminado 6 ciclos. Por cada tipo de tumor se proporcionarán intervalos de confianza del noventa y cinco por ciento de dos lados de la tasa de respuesta. Se proporcionará una descripción caso por caso de todos los sujetos que presentaban una respuesta completa o parcial durante el segmento de la Parte A. Se proporcionará un análisis descriptivo de otras evidencias de actividad antitumoral basado en la evaluación clínica, radiográfica y biológica de la eficacia.

Se evaluará la eficacia de los sujetos durante los ciclos con numeración par. La principal variable de la eficacia es la tasa de respuesta. La respuesta del tumor se basará en Criterios del Grupo de Trabajo 2 del Antígeno Específico de la Próstata (PSAWG2) para cáncer de próstata. Otras variables suplementarias de la eficacia, que incluyen evaluaciones CTC, se resumirán usando tablas de frecuencia para variables categóricas o estadísticas descriptivas para variables continuas.

Para las partes de escalado de la dosis y de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Comprender y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de que se lleven a cabo evaluaciones/procedimientos relacionados con el estudio; (b) Hombres y mujeres, de 18 años o de mayor edad, con confirmación histológica o citológica de cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, incluidos los que han progresado en (o no han podido tolerar) la terapia antitumoral estándar o para quienes no existe otra terapia convencional; (c) Consentimiento para seleccionar la biopsia del tumor (Parte A opcional; Parte B obligatoria excepto como se especifica para los tipos de tumor individuales siguientes); (d) ECOG PS de 0 o 1; (e) Los siguientes valores de laboratorio: (1) Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$; (2) Hemoglobina (Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$; (3) Plaquetas (plt, su abreviatura en inglés) $\geq 100 \times 10^9/L$; (4) Potasio en un intervalo normal, o corregible con suplementos; (5) AST/SGOT y ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ Límite Superior de lo Normal (ULN) o $\leq 5,0 \times$ ULN si

está presente tumor de hígado; (6) Bilirrubina total en suero $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; (7) Creatinina en suero $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, o espaciado de 24 horas $\geq 50 \text{ ml/min}$; y (8) Prueba negativa de embarazo en suero u orina 72 horas antes de empezar el tratamiento del estudio en mujeres fértiles; y (f) Capacidad para adherirse al programa de visitas del estudio y otros requisitos de protocolo.

- 5 Para la parte de expansión de la dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Consentimiento del sujeto para recuperar tejido tumoral de archivo incrustado en parafina y fijado en formalina (FFPE), ya sea en especímenes de bloques tumorales o seccionados/montados; y (b) confirmación histológica de cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS, (adenocarcinoma metastásico de la próstata con enfermedad medible o no medible; Evidencia de TMPRSS2-ERG u otra fusión del gen ETS o sobreexpresión del ETS; indiferente o resistente a terapia con hormonas con progresión de la enfermedad determinada por criterios PSAWG2; 10 testosterona en suero $< 50 \text{ ng/dl}$; que haya tenido orquiectomía o esté recibiendo actualmente un agonista/antagonista de LHRH; terapias con hormonas (distintas de la siguiente), fármacos conocidos por disminuir PSA (p. ej., acetato de megestrol, Saw Palmetto) y corticosteroide sistémico interrumpido al menos 4 semanas antes de empezar con el Compuesto 1; finasterida, bicalutamida y nilutamida interrumpidas al menos 6 semanas antes del 15 Compuesto 1; se permiten bisfosfonatos o denosumab en dosis estable pero puede que la terapia no se inicie en las 4 semanas antes de empezar con el Compuesto 1; y biopsias del tumor opcionales emparejadas si el tumor está accesible).

- Para las partes de escalado de la dosis y de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de exclusión son: (a) Metástasis sintomática del sistema nervioso central; (b) Pancreatitis aguda o crónica conocida; (c) Cualquier neuropatía periférica $\geq \text{NCI CTCAE grado 2}$; (d) Diarrea persistente o mala absorción $\geq \text{NCI CTCAE grado 2}$, a pesar 20 del control médico. Capacidad deficiente para ingerir; (e) Función cardíaca deteriorada o enfermedades cardíacas clínicamente importantes; (f) Diabetes mellitus en el tratamiento activo; (g) Otras afecciones médicas graves simultáneas y/o concomitantes descontroladas (p. ej., infección activa o descontrolada) que pueden causar riesgos de seguridad inaceptables o comprometer la conformidad con el protocolo; (h) Previos tratamientos o modalidades 25 de investigación sistémicas dirigidas al cáncer ≤ 5 vidas medias o 4 semanas, lo que dure menos, antes de empezar con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de tal terapia; (i) Cirugía mayor ≤ 2 semanas antes de empezar con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de tal terapia; (j) Embarazo o lactancia materna; (k) Adultos de potencial reproductor que no emplea dos formas de control de la natalidad; (l) Infección conocida por VIH; (m) Infección conocida por el virus de la hepatitis B o C 30 (HBV/HCV) crónica, a menos que exista comorbilidad en sujetos con HCC; (n) Cualquier afección médica importante, anomalías en las pruebas de laboratorio, o enfermedad psiquiátrica, incluidas la incapacidad para ingerir cápsulas, que impediría a los sujetos participar en el estudio; (o) Cualquier afección que incluya la presencia de anomalías en las pruebas de laboratorio, que ponga a los sujetos en un riesgo inaceptable si fueran a participar en el estudio; (p) Cualquier afección que confunda la capacidad de interpretar los datos del estudio; o (q) Una segunda 35 neoplasia activa simultánea para la que el sujeto esté recibiendo terapia, excluyendo el cáncer o carcinoma de la piel no melanomatoso in situ de la cervix.

- Para la parte de expansión de la dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de exclusión son: Tratamiento previo con agentes que se dirigen a los complejos mTOR (inhibidores duales TORC1+TORC2) y/o a las vías PI3K/AKT. Sin embargo, en ambas partes de este estudio se permite tratamiento previo con inhibidores TORC1 aislados (p. ej., 40 rapalogos).

- En algunas realizaciones, los pacientes que experimentan el protocolo clínico proporcionado en el presente documento mostrarán una respuesta positiva del tumor, tal como inhibición del crecimiento del tumor o una reducción en el tamaño del tumor. En determinadas realizaciones, los pacientes que experimentan el protocolo clínico proporcionado en el presente documento cumplirán con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en 45 Tumores Sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1) de enfermedad de respuesta completa, respuesta parcial o estable después de la administración de una cantidad eficaz de Compuesto 1. En determinadas realizaciones, los pacientes que experimentan el protocolo clínico proporcionado en el presente documento mostrarán un aumento de la supervivencia sin progresión del tumor. En algunas realizaciones, los pacientes que experimentan el protocolo clínico proporcionado en el presente documento mostrarán inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición 50 del crecimiento del tumor, reducción del tumor primario, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, inhibición de los factores secretados por el tumor (que incluyen hormonas secretadas por el tumor, tal como los que contribuyen al síndrome carcinoide), aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, aparición disminuida de tumores primarios o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento detenido del tumor y regresión de los 55 tumores, aumento del Tiempo frente a la Progresión (TTP), aumento de la Supervivencia Exenta de Progresión (PFS), y/o aumento de la Supervivencia Global (OS), entre otros.

REIVINDICACIONES

1. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración que expresa E-veintiséis (ETS), comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración, que sobreexpresa ETS.
2. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptable, para uso de la reivindicación 1, en donde dicho paciente es administrado con aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 128 mg/día de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptable.
3. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para uso de la reivindicación 2, en donde dicho paciente es administrado con 0,5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día, 4 mg/día, u 8 mg/día, 16 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día, 60 mg/día, 90 mg/día, 120 mg/día o 128 mg/día de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables.
4. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para uso de la reivindicación 1, en donde dicho paciente es administrado con una forma de dosis unitaria que comprende 0,25 mg, 1,0 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, o 10 mg de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables.
5. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptables, para uso en un procedimiento para mejorar los Criterios del Grupo de Trabajo 2 de Antígeno Específico de la Próstata (PSAWG2) para el cáncer de próstata de un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, a un paciente que tiene cáncer de próstata resistente a la castración que expresa E-veintiséis (ETS).
6. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para uso de la reivindicación 1 o 5, en donde el cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa E-veintiséis (ETS) es aquél en el que se activa la vía PI3K/mTOR.
7. La 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma, farmacéuticamente aceptables, para uso de la reivindicación 6, en donde el cáncer de próstata resistente a la castración que sobreexpresa E-veintiséis (ETS) es aquél en el que se activa la vía PI3K/mTOR debido a la pérdida PTEN, una mutación de PIK3Ca o sobreexpresión de EGFR, o una combinación de las mismas.

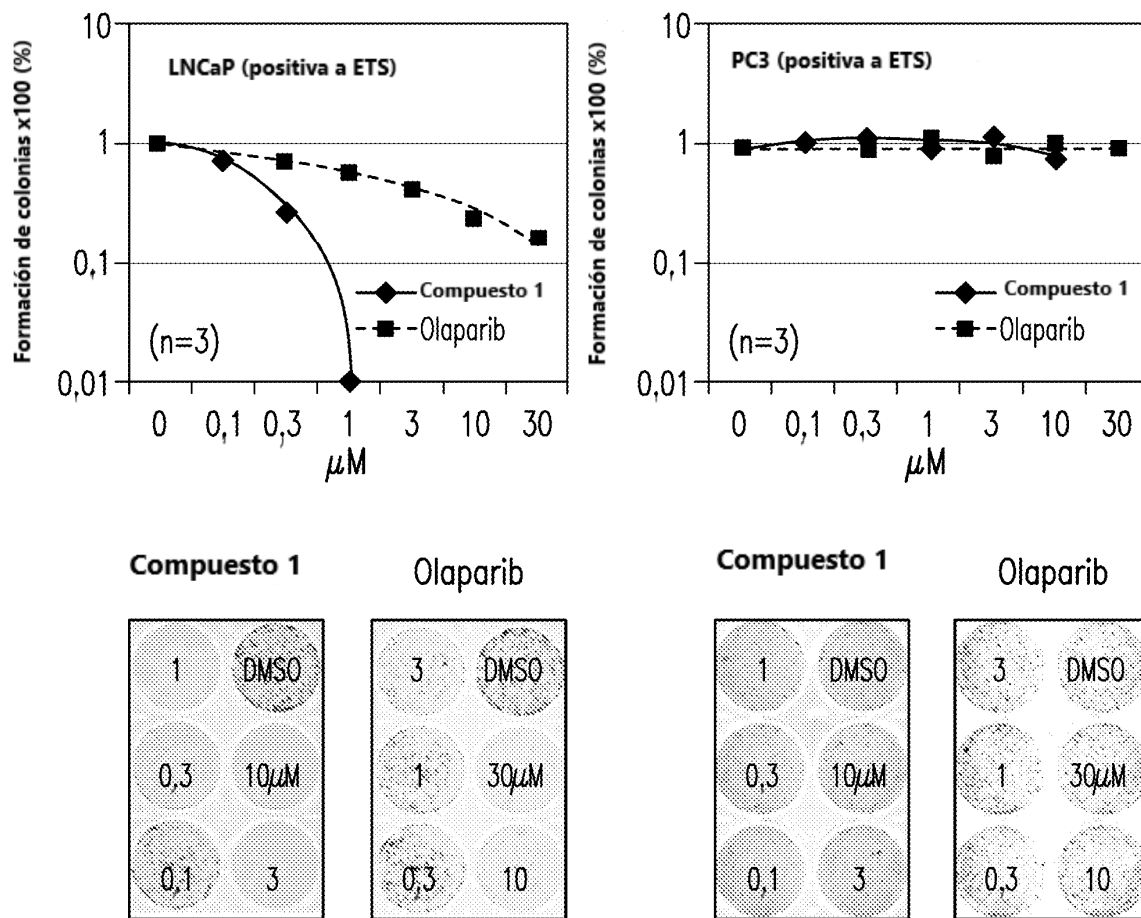


FIG. 1A

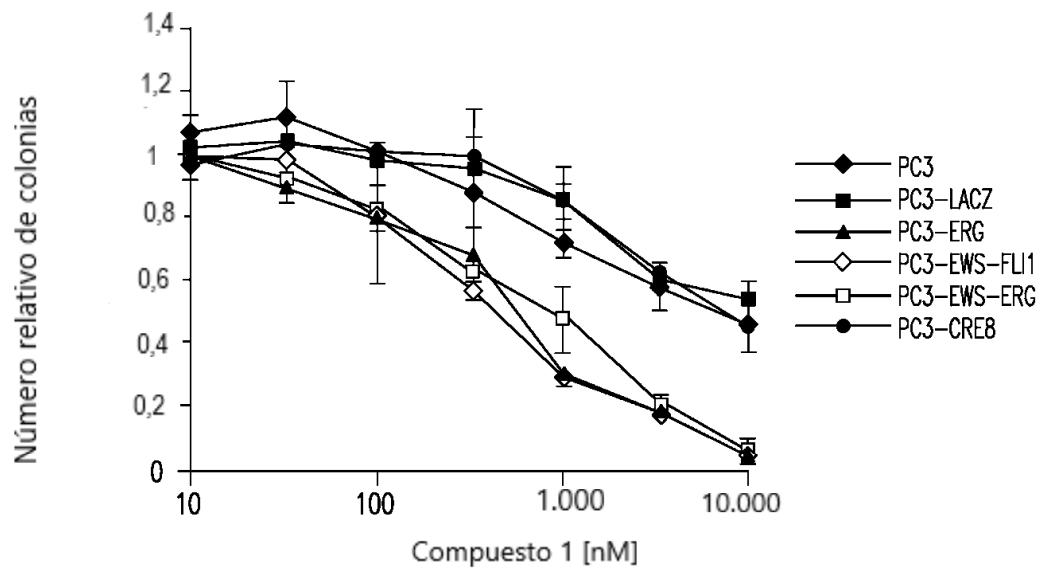


FIG. 1B

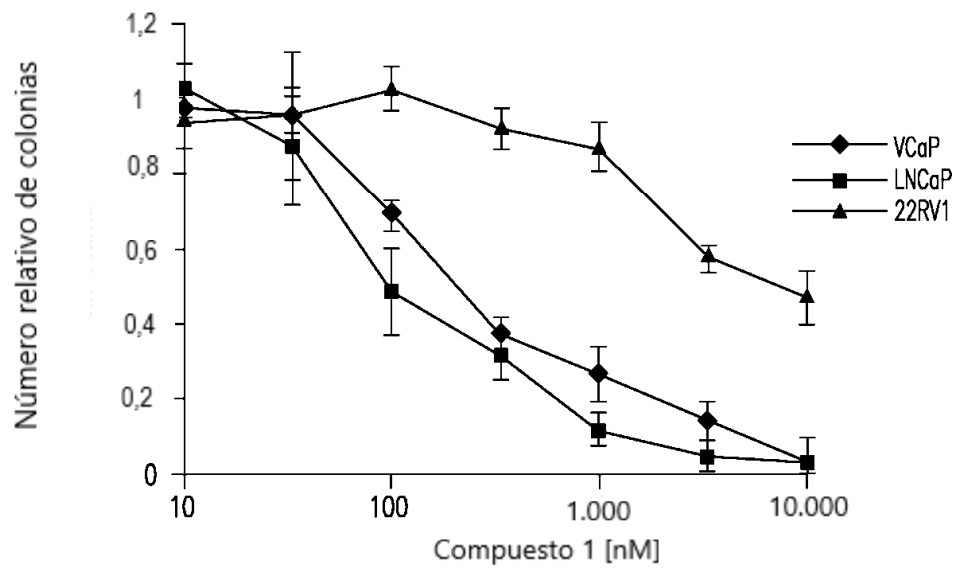


FIG. 1C

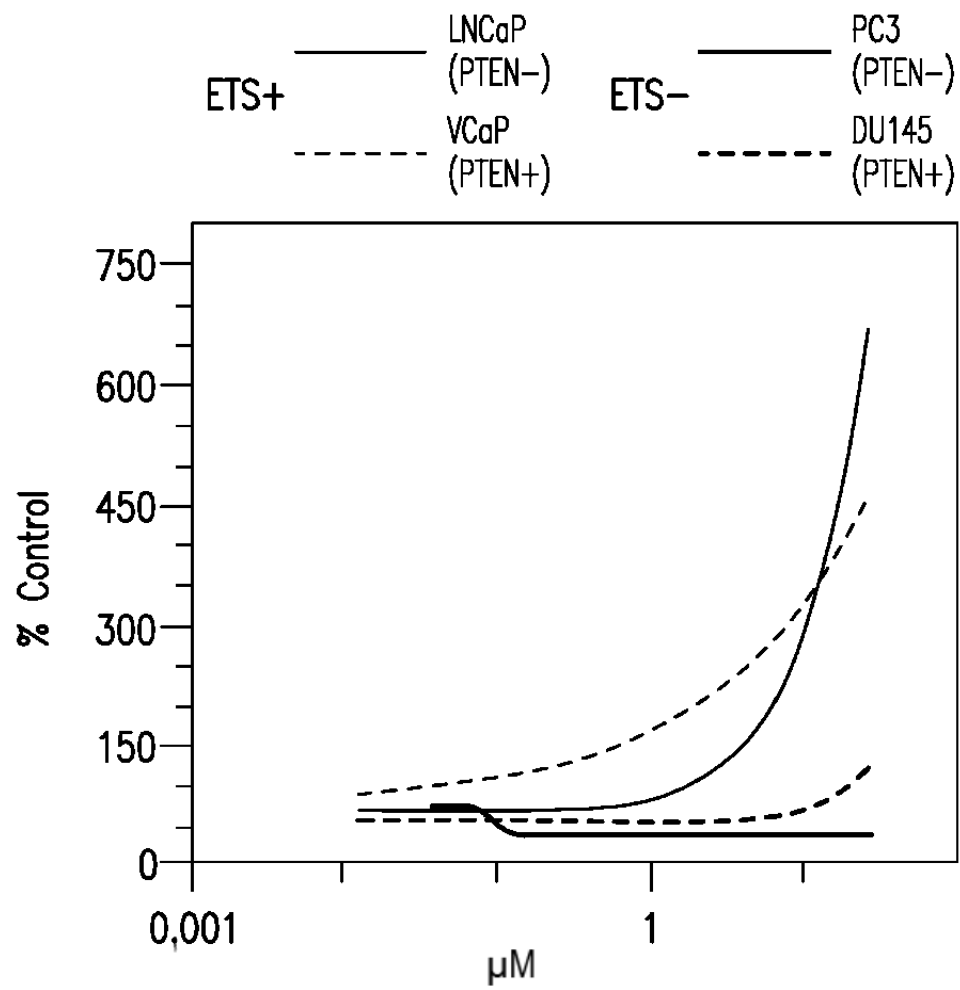


FIG. 2

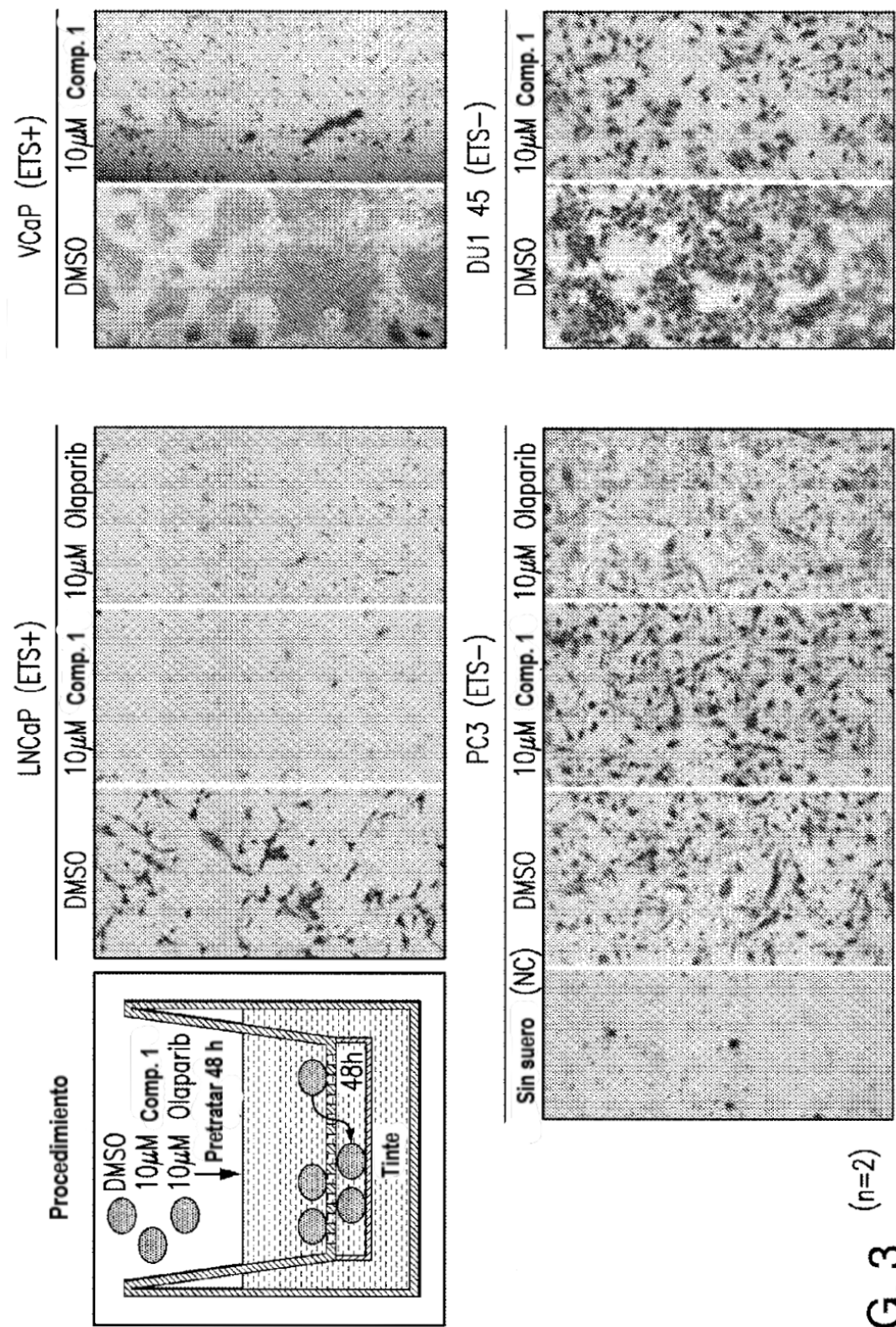


FIG. 3 (n=2)

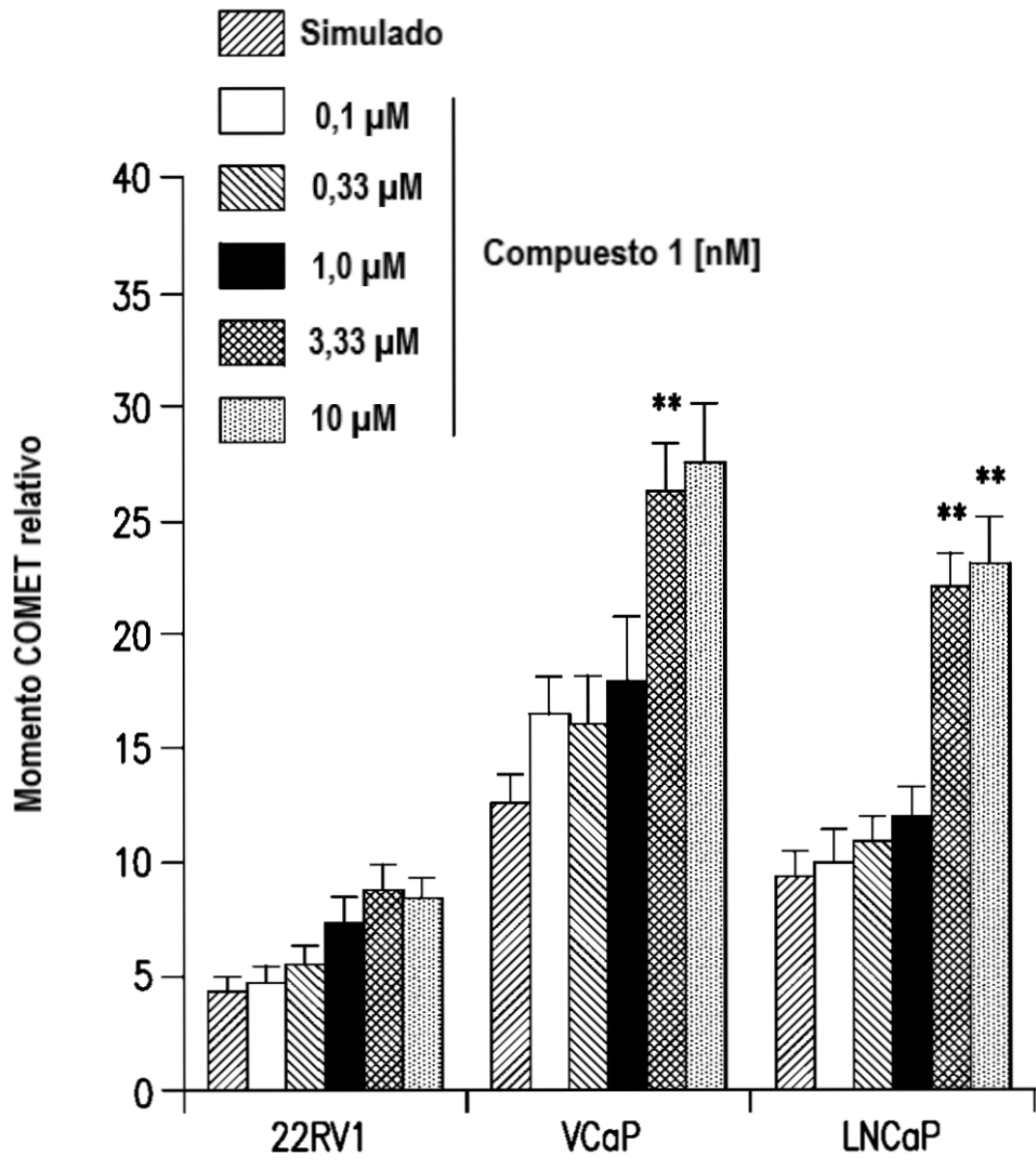


FIG. 4

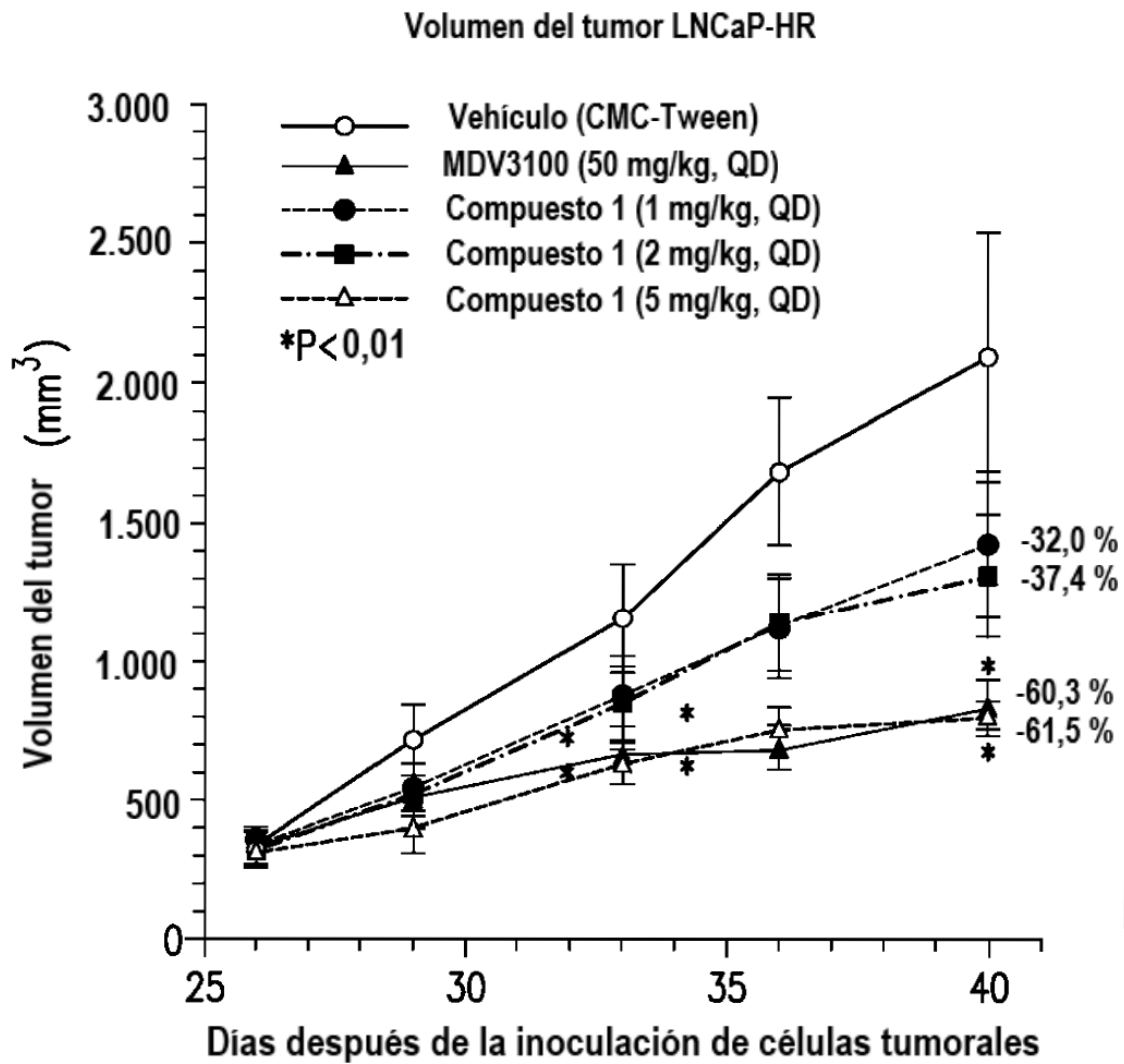


FIG. 5