

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 269**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
C12Q 1/48 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2013 PCT/US2013/065364**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066125**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2013 E 13824222 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2909627**

54 Título: **Inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3-beta o p70S6K1 como un marcador para la actividad inhibidora de la quinasa TOR**

30 Prioridad:

18.10.2012 US 201261715542 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2018

73 Titular/es:

**SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
10300 Campus Point Drive, Suite 100
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**XU, WEIMING;
MORTENSEN, DEBORAH;
XU, SHUICHAN y
FULTZ, KIMBERLY, ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 669 269 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

Inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3-beta o p70S6K1 como un marcador para la actividad inhibidora de la quinasa TOR

1. Campo

- 5 En la presente memoria se describen métodos para tratar y/o prevenir un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1.

2. Antecedentes

- 10 Desde hace más de 20 años se ha sabido la conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades. De acuerdo con esto, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas de fármacos. Véase Cohen, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 1:309-315 (2002), Grimmiger et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010). Se han usado clínicamente varios inhibidores de proteínas quinasas en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo diabetes e ictus. 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).

- 15 Las proteínas quinasas pertenecen a una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y juegan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteínas quinasas están implicadas en rutas de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, pero no limitadas a, metabolismo, progresión del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis y angiogénesis. El funcionamiento defectuoso de la señalización celular se ha asociado con muchas enfermedades, de las que las más caracterizadas incluyen el cáncer y la diabetes. Está bien documentada la regulación de la transducción de la señal por citoquinas y la asociación de moléculas de señalización con protooncogenes y genes supresores de tumores. De forma similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas y los niveles desregulados de proteínas quinasas, Véase, por ejemplo, Sridhar et al. *Pharm. Res.* 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas con estas también se han asociado con la regulación de las proteínas quinasas. Park et al. *Cell* 101(7): 777-787 (2000).

- 20 Las proteínas quinasas pueden dividirse en grupos amplios sobre la base de la identidad del o de los aminoácidos frente a los que están dirigidas (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por ejemplo, las tirosinas quinasas incluyen tirosinas quinasas de receptores (RTK), tales como factores de crecimiento y tirosinas quinasas no de receptores, tales como la familia de la quinasa src. También hay proteínas quinasas de especificidad dual que están dirigidas tanto a tirosina como a serina/treonina, tales como las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

- 25 Como las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular y supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para varios estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteínas quinasas juegan un papel crucial son procesos celulares asociados con numerosas afecciones de enfermedad tales como, pero no limitadas a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con esta, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

- 30 Las proteínas quinasas se han convertido en dianas atractivas para el tratamiento de cánceres. Fabbro et al. *Pharm. Ther.* 93:79-98 (2002). Se ha propuesto que la implicación de las proteínas quinasas en el desarrollo de malignidades humanas puede ocurrir por: (1) reorganizaciones genómicas (p. ej., BCR-ABL en leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que dan lugar a actividad quinasa constitutivamente activa, tal como leucemia mielógena aguda y tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad quinasa por la activación de oncogenes o pérdida de funciones supresoras de tumores, tal como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad quinasa por sobreexpresión, tal 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 et al., *Pharm. Ther.* 93:79-98 (2002).

- 35 La elucidación de la complicación de las rutas de proteínas quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las distintas proteínas quinasas y rutas de quinasas resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteínas quinasas que tengan una actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de quinasas. De acuerdo con esto, permanece una necesidad de nuevos moduladores de quinasas.

La proteína denominada mTOR (diana en mamíferos de la rapamicina), también denominada FRAP, RAFT1 o RAPT1), es una proteína quinasa de Ser/Thr de 2.549 aminoácidos, que se ha mostrado que es una de las proteínas más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celulares. Georgakis y Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006). mTOR existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2. Mientras mTORC1 es sensible a análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus), mTORC2 es muy insensible a rapamicina. Notablemente, la rapamicina no es un inhibidor de la quinasa TOR. Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. El temsirolimus se aprobó para uso en carcinoma de células renales en 2007 y el everolimus se aprobó en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que habían progresado con tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular. Además, el sirolimus se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo de trasplante renal. El éxito clínico interesante pero limitado de estos compuestos inhibidores de mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y rechazo de trasplantes y el potencial creciente de compuestos con actividad inhibitora tanto de mTORC1 como de mTORC2. La solicitud Internacional WO 2007/047754 describe la inhibición de mTOR y la detección de dicha inhibición midiendo la fosforilación, entre otros, de 4EBP1, S6 quinasa y GSK3beta en muestras de pacientes con cáncer. Shoji, Keiko et al (2012) describe que los inhibidores de la quinasa mTOR modulan la fosforilación de GSK3beta *in vivo* en sujetos que tienen cáncer. US 2012/028972 describe un método para detectar y medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un sujeto, que comprende el uso de citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica de dicho sujeto antes y después de la administración de un inhibidor de la quinasa TOR. Describe que se usó la sangre completa de pacientes con cáncer de pulmón. El inhibidor de la quinasa TOR se selecciona, por ejemplo, de derivados de 3,4-dihidropirazino[2,3-b]-pirazin-2(1H)-ona.

Debido a las aplicaciones farmacéuticas potenciales para los inhibidores de la actividad de la quinasa TOR, existe una necesidad de métodos para detectar y/o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR *in vivo*.

La citación o identificación de cualquier referencia en esta sección no debe considerarse como una admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud

3. Resumen

En la presente memoria se proporcionan métodos para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, que comprenden medir la cantidad de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. Los métodos proporcionados en la presente memoria se cree que tienen utilidad en el seguimiento de la inhibición de la quinasa TOR en un paciente.

Específicamente, la invención proporciona un método para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, que comprenden medir la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de sangre, piel, tumor y/o células tumorales circulantes en sangre de dicho paciente, antes de y después de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, a dicho paciente, en el que PRAS40, GSK3β o p70S6K1 menos fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, respecto a la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, indica la inhibición de la actividad de la quinasa TOR y en el que la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica se mide usando citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica usando anticuerpos específicos de la fosforilación, transferencia western, inmunofluorescencia o tecnologías Luminex®.

De aquí en adelante en la presente memoria, la referencia a un método para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, en el contexto de la invención, significa un método como se ha definido anteriormente.

En la presente memoria también se describen métodos para determinar una relación de respuesta a la dosis para la administración de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente, en el que se administran a dicho paciente dosis variadas de dicho inhibidor de la quinasa TOR y la cantidad de inhibición de la actividad de la quinasa TOR en dicho paciente que resulta de cada dosis de dicho inhibidor de la quinasa TOR se determina mediante la medición de la cantidad de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración de cada dosis del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente.

Por ejemplo, en la presente memoria se describen métodos para inhibir la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 en una muestra biológica de un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama), que comprenden administrar una cantidad efectiva de un

5 inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de un paciente obtenida antes de y después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR, en el que PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 menos fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR respecto a la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR indica inhibición.

10 En la presente memoria también se describen métodos para tratar un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1. En determinados casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

15 En la presente memoria también se describen métodos para tratar un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 que comprenden cribar a un individuo para determinar la presencia de un cáncer que expresa PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 y administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1. En determinados casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

20 En la presente memoria también se describen métodos para inhibir la fosforilación *in vivo* de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1. En determinados casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

25 En la presente memoria también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un cáncer de un paciente responda a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden: cribar una muestra biológica de dicho paciente para determinar la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR; en el que la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR, indica una probabilidad incrementada de que un cáncer de dicho paciente responderá a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinados casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

30 En un aspecto, la invención se refiere a métodos para detectar o medir la eficacia terapéutica del tratamiento de un paciente con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden administrar un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente; obtener una muestra biológica de dicho paciente; medir el nivel de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en dicha muestra biológica; y comparar dicha medición con una medición control del paciente antes del tratamiento con dicho inhibidor de la quinasa TOR; en el que una disminución en la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en dicha muestra biológica respecto a la medición control indica un incremento en la eficacia terapéutica del tratamiento de dicho paciente con un inhibidor de la quinasa TOR.

35 En la presente memoria también se describen métodos para determinar si un paciente es sensible a un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden administrar a dicho paciente dicho inhibidor de la quinasa TOR y determinar si la actividad de la quinasa TOR se inhibe o no en dicho paciente mediante la medición de la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente.

40 En la presente memoria se describen además métodos para determinar la cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR para el tratamiento de un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en un paciente, que comprenden administrar a dicho paciente dosis variadas de dicho inhibidor de la quinasa TOR y determinar la cantidad de inhibición de la actividad de la quinasa TOR en dicho paciente que resulta de cada dosis de dicho inhibidor de la quinasa TOR mediante la medición de la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración de cada dosis del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

45 En la presente memoria también se proporciona un kit para detectar la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 por un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende reactivos para medir la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 y uno o más inhibidores de la quinasa TOR.

50 El inhibidor de la quinasa TOR es un compuesto como se describe en la presente memoria.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse más completamente por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que se pretende que ejemplifiquen las realizaciones no limitantes.

4. Descripción breve de los dibujos

La FIG. 1 muestra la inhibición de mTORC1 y mTORC2 por el Compuesto 1, según se mide por la inhibición de la fosforilación de los marcadores de la ruta Akt, PRAS40, GSK-3 β , p70S6, S6 y 4-EBP1. La rapamicina inhibió parcialmente mTORC1 y no inhibe mTORC2.

5 Descripción detallada

5.1 Definiciones

Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de cadena lineal o ramificado 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 o átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y n-hexilo; mientras los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y semejantes. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no están limitados a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C \equiv CH, -C \equiv C(CH₃), -C \equiv C(CH₂CH₃), -CH₂C \equiv CH, -CH₂C \equiv C(CH₃) y -CH₂C \equiv C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. A no ser que se indique otra cosa, cuando los grupos alquilo descritos en la presente memoria se dice que están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxilalquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂ u O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo "alqueno" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos (C₂-C₈) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -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 semejantes. El doble enlace de un grupo alqueno puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede no estar sustituido o estar sustituido.

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

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 antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos y, en otras, de 6 a 12 o también 6 a 10 átomos de carbono en las partes de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y semejantes. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo y semejantes).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillos heteroaromático, en el que el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 5 a 6 átomos en el anillo y, en otras, de 6 a 9 o también 6 a 10 átomos en las partes de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no están limitados a, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo (por ejemplo, isobenzofuran-1,3-diimina), indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo, 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, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también referido como heteroarilo) o no aromático en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se reemplaza independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros en el anillo,

mientras otros de dichos grupos tienen 3 a 5, 3 a 6 o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclaquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclo engloban sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados tales como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La expresión heterociclo incluye especies de anillos fusionados, incluyendo los que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos con puente que contienen un heteroátomo tales como, pero no limitados a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclo incluyen, pero no están limitados a, los grupos 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, dihidroditiinilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolo piridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo; 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, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero no limitados a, los grupos piridilo o morfolinilo, que están sustituidos en 2, 3, 4, 5 o 6, o disustituidos con varios sustituyentes tales como los listados más adelante.

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

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en el que alquilo y arilo se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo o tanto en la parte alquilo como arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, los grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaryl)alquilo fusionados tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclaalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclo, en el que alquilo y heterociclo se han definido anteriormente. Los grupos heterociclaalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclo o tanto en la parte alquilo como heterociclo del grupo. Los grupos heterociclaalquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, pirdina-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 el que alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en el que alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: -NH₂.

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquilo)₂, en el que cada alquilo es independientemente como se ha definido anteriormente.

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

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) o -C(O)NH₂, en el que cada R[#] es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo o heterociclo sustituido o no sustituido como se define en la presente memoria.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R[#]) o -N(alquilo)C(O)(R[#]), en el que cada alquilo y R[#] son independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "alquilsulfonilamino" es un radical de la fórmula: $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)$ o $-\text{N}(\text{alquilo})\text{SO}_2(\text{R}^\#)$, en el que cada alquilo y $\text{R}^\#$ se definen anteriormente.

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

Quando los grupos descritos en la presente memoria, con la excepción del grupo alquilo, se dice que están "sustituidos" pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son aquellos encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=\text{O}$); $\text{B}(\text{OH})_2$; $\text{O}(\text{alquil})\text{aminocarbonilo}$; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilo alcoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxica farmacéuticamente aceptable incluyendo un ácido y base inorgánica y un ácido y base orgánica. Las sales de adición a base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los inhibidores de la quinasa TOR incluyen, pero no están limitadas a, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen así las sales de hidrocloreto y mesilato. Otras son muy conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "clatrato" significa un inhibidor de la quinasa TOR, o una sal de este, en la forma de una red de cristal que contiene espacios (p. ej., canales) que tienen una molécula invitada (p. ej., un disolvente o agua) atrapada en ella o una red de cristal en la que un inhibidor de la quinasa TOR es una molécula invitada.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un inhibidor de la quinasa TOR, o una sal de este, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. En una realización, el solvato es un hidrato.

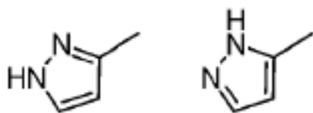
Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "hidrato" significa un inhibidor de la quinasa TOR, o una sal de este, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un inhibidor de la quinasa TOR que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente, un inhibidor de la quinasa TOR. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados y metabolitos de un inhibidor de la quinasa TOR que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos fosfato biohidrolizables. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxi son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato se forman convenientemente mediante la esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos muy conocidos, tales como los descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un inhibidor de la quinasa TOR que carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico 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. Los inhibidores de la quinasa TOR pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de estos. Todas estas formas isoméricas están incluidas en las realizaciones descritas en la presente memoria, incluyendo mezclas de estas. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos inhibidores de la quinasa TOR, así como el uso de mezclas de estas formas está englobado por las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o no iguales de los enantiómeros de un inhibidor particular de la quinasa TOR pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, p. ej., Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *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. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Debe indicarse también que los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de estos, e isómeros cis y trans o una mezcla de estos. En determinadas realizaciones, los inhibidores de la quinasa TOR se aíslan bien como el isómero cis o trans. En otras realizaciones, los inhibidores de la quinasa TOR son una mezcla de los isómeros cis y trans.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerá del entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución acuosa u orgánica. Por ejemplo, en disolución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas que se refieren como tautómeros una de otra:



Como entiende fácilmente un experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomerismo y todos los tautómeros de los inhibidores de la quinasa TOR están en el alcance de la presente descripción.

Debe indicarse también que los inhibidores de la quinasa TOR pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tal como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C) o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal y como se usa en la presente memoria, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. El término "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos para el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., parejas de un ensayo de unión y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los inhibidores de la quinasa TOR como se describe en la presente memoria, ya sean radiactivas o no, se pretende que estén incluidas en el alcance de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporcionan isotópologos de los inhibidores de la quinasa TOR, por ejemplo, los isotópologos son inhibidores de la quinasa TOR enriquecidos en deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

"Tratar", tal y como se usa en la presente memoria, significa un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad (p. ej., cáncer o un síndrome tumoral) o ralentización o parada de la progresión o empeoramiento adicional de estos síntomas.

"Prevenir", tal y como se usa en la presente memoria, significa la prevención del inicio, recurrencia o diseminación, en todo o en parte, de la enfermedad o trastorno (p. ej., cáncer) o un síntoma de este.

El término "cantidad efectiva", en conexión con un inhibidor de la quinasa TOR, significa una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con el cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama, o ralentizar o parar la progresión o empeoramiento adicional de estos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para el cáncer, en un sujeto que presenta riesgo de cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama. La cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá 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 dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral. Como será evidente para los expertos en la técnica, se esperará que la cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR descrito en la presente memoria puede variar dependiendo de la gravedad de la indicación que se está tratando.

Los términos "paciente" y "sujeto", tal y como se usan en la presente memoria, incluyen un animal, incluyendo, pero no limitado a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, perdiz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que tiene una enfermedad proporcionada en la presente memoria, tal como una enfermedad asociada con una quinasa TOR. En otra realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que tiene una enfermedad proporcionada en la presente memoria, tal como un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1.

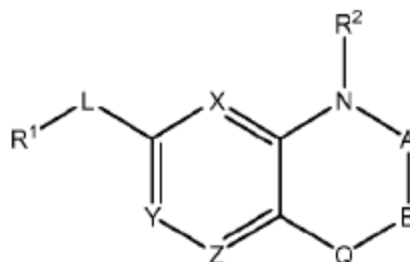
Tal y como se usa en la presente memoria "nivel reducido" o "inhibición" significa una reducción en el nivel respecto a los niveles observados antes de la administración de un inhibidor de la quinasa TOR. En una realización, la reducción es 10 %-50 % o 50 %-100 %. En algunas realizaciones, la reducción es 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % (inhibición completa) respecto a antes de la administración de un inhibidor de la quinasa TOR.

En el contexto del cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama, la inhibición puede evaluarse por la aparición retardada 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, parada del crecimiento tumoral y regresión de los tumores, entre otros. En el extremo, inhibición completa, se refiere en la presente memoria como prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye bien prevenir el inicio de cáncer, carcinoma o tumor clínicamente evidente conjuntamente o prevenir el inicio de un estadio preclínicamente evidente del cáncer, carcinoma o tumor en individuos que presentan riesgo. También se pretende englobar en esta definición la prevención de la transformación en células malignas o la parada o reversión de la progresión de las células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos que presentan riesgo de desarrollar el cáncer, carcinoma o tumor.

5.2 Inhibidores de la quinasa TOR

Los compuestos descritos en la presente memoria se refieren generalmente como inhibidores de la quinasa TOR o "TORKi". En un ejemplo específico, los inhibidores de la quinasa TOR no incluyen rapamicina o análogos de rapamicina (rapálogos). En determinados ejemplos, los compuestos proporcionados en la presente memoria también son inhibidores de ADN-PK o "ADN-PKi".

Por ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (I): [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son solo para referencia.]



(I)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

X, Y y Z son en cada aparición independientemente N o CR³, en el que al menos uno de X, Y y Z es N y al menos uno de X, Y y Z es CR³;

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

5 L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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 independientemente alquiloC₁₋₈ 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.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -CH₂C(O)NH-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)CH₂NH-.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -CH₂C(O)O-.

25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)CH₂O-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)O-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NR³-.

30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que Y es CR³.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que X y Z son N e Y es CR³.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que X y Z son N e Y es CH.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que X y Z son CH e Y es N.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que Y y Z son CH y X es N.

35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que X e Y son CH y Z es N.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o nafilo sustituido o no sustituido.

40 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R¹ es H.

45 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

- En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es H.
- En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que L es un enlace directo.
- 10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido.
- En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido.
- 15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, 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.
- En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R^1 es fenilo sustituido, L es un enlace directo y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.
- 25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, 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.
- 30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , amino, aminoalquilo C_{1-12} , halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} oxialquilo C_{1-4} , -CF₃, alcoxi C_{1-12} , ariloxi, arilalcoxi C_{1-12} , -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g o -SO₂NR_gR_h, en el que cada R_g y R_h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ; o A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, este anillo heteroaromático monocíclico pudiendo estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , amino, aminoalquilo C_{1-12} , halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} oxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-12} , ariloxi, arilalcoxi C_{1-12} , -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 el que cada R_i y R_j se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ; 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 estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , amino, aminoalquilo C_{1-12} , halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} oxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-12} , ariloxi, arilalcoxi C_{1-12} , -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 el que cada R_k y R_l se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 55

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que 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.

5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que 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.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X es N e Y y Z son ambos CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es una (2,5'-Bi-1H-bencimidazol)-5-carboxamida y R² es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que uno de 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.

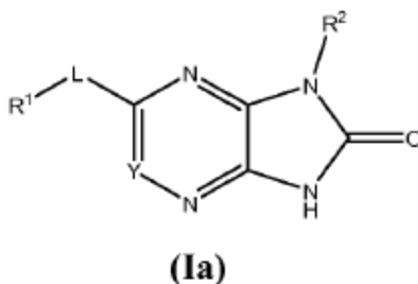
15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R¹ es H, alquiloC₁₋₈, alqueniiloC₂₋₈, arilo o cicloalquilo y L es NH.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es C(O)NR³, R² es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido y L es NH.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que R¹ es una oxazolidinona sustituida o no sustituida.

25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen 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-feniletíl]-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-dimetiletíl)-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-dimetiletíl)-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-purina-9-acético.

30 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son solo para referencia.]



35 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

L es un enlace directo, NH u O;

Y es N o CR³;

40 R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueniiloC₂₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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 independientemente alquiloC₁₋₈ 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.

5 En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R¹ es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R² es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que Y es CH.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que L es un enlace directo.

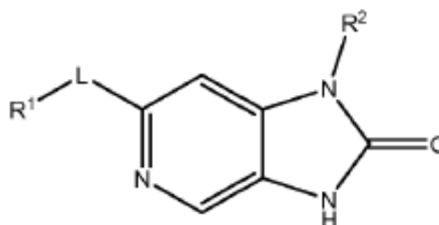
25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) no incluyen compuestos en los que Y es CH, L es un enlace directo, R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

35 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (b):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (b) son solo para referencia.]



(Ib)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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

5 R² es H, alquiloC₁₋₈ 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.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R¹ es H.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R² es H.

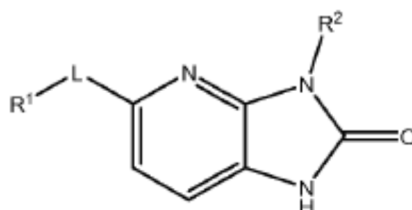
En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que L es un enlace directo.

25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ic):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son solo para referencia.]



(Ic)

35 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

L es un enlace directo, NH u O;

40 R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que 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.

- 10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R¹ es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

- 15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

- 20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R² es H.

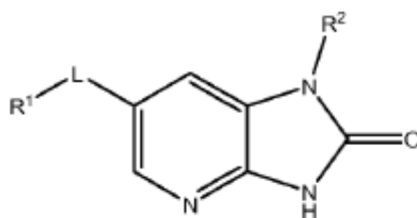
En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que L es un enlace directo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

- 25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 30 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Id):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son solo para referencia.]



(Id)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

L es un enlace directo, NH u O;

- 35 R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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.

- 40 En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que 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 tioxeno sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R¹ es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los Compuestos Heteroarilo de fórmula (Id) son aquellos en los que R² es H.

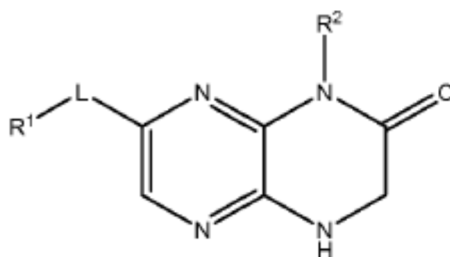
En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que L es un enlace directo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ie):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son solo para referencia.]



(Ie)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

30 L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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

35 R² es H, alquiloC₁₋₈ 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.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R¹ es H.

- 5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R² es H.

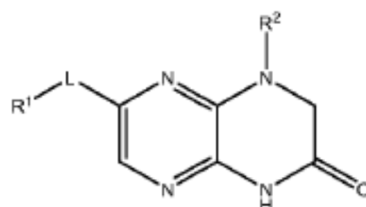
- 15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que L es un enlace directo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

- 20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (If):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son solo para referencia.]



(If)

- 25 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

L es un enlace directo, NH u O;

- 30 R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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, alquiloC₁₋₈ 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.

- 35 En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

- 40 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R¹ es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R² es H.

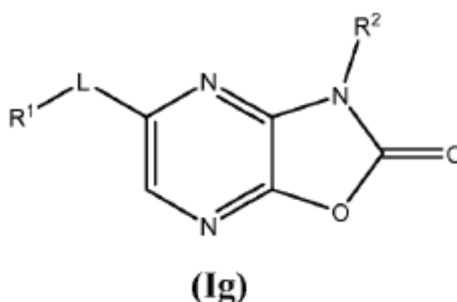
En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que L es un enlace directo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

20 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ig):
[* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son solo para referencia.]



y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

25 L es un enlace directo, NH u O;

R¹ es H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenoC₂₋₈ 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

30 R² es H, alquiloC₁₋₈ 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.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R¹ es H.

40 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R² es H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que L es un enlace directo.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquiloC₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) representativos incluyen los compuestos de la Tabla A [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR descritos en la Tabla A son solo para referencia.]

Tabla A.

- 20 (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;
- 25 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahydro-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;
 (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;
- 30 (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;
 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;
- 35 (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;
 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;
- 40 1-isobutil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(2-hidroxiethyl)-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;
 (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;
- 5 (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;
 (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;
- 10 (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;
 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;
- 15 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;
 (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;
- 20 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-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 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;
 1-(1-(2-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 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;
 1-(1-(4-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 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;
6-(isoquinolin-5-il)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(R)-1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
- 5 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;
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-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 5-metil-1-((R)-1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(3-fluorofenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(2-fluorofenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 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;
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-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
- 20 6-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(3-aminofenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(3-(dimetilamino)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-fenil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-feniletíl)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 N-(3-(2-oxo-3-(1-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
3-(1-feniletíl)-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
6-(4-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 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;
4-(3-(3-Metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[5,4-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida;
- 35 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;
 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;
- 5 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;
 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;
- 10 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;
 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;
- 15 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;
 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-etilbenzamida;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxiopropan-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;
- 20 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;
 6-(4-Hidroxifenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 6-(4-Hidroxifenil)-1-fenil-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;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1-oxoisoindolin-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;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 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;

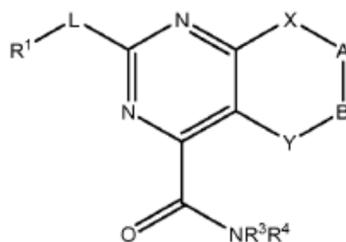
- 1-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 4-(3-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
 5 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;
 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-metil benzoico;
 N-Metil-4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
 10 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;
 6-(4-(2-Hidroxipropan-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;
 15 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;
 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;
 20 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-(tetrahidro-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;
 6-(4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 25 6-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-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;
 Hidrocloruro de 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 30 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-((tetrahidrofuran-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;
 1-((1r,4r)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 35 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-((tetrahidro-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;
6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidrofuran-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;
Hidrocloruro de 6-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
5 6-(4-(5-(Morfolinometil)-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-(3-(2-oxopolididin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(oxazol-5-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
10 Hidrocloruro de 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(4-(5-(Metoximetil)-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-((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-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
15 6-(1H-Pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
Dihidrocloruro de 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(4-(5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
20 6-(4-(5-Isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
Hidrocloruro de 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;
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;
25 1-(2-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
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;
Hidrocloruro de 6-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
30 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;
Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
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;
35 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;
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;

- Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Dihidrocloruro de 6-(2-aminobencimidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona;
- 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-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 Hidrocloruro de 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;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 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;
- 10 6-(4-(5-Oxopirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 (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;
- 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 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;
- 6-(6-Aminopiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 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;
- 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 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;
 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;
 5 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;
 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-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 10 (S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-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;
 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;
 15 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;
 Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 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;
 20 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;
 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-B]pirazin-2(3H)-ona;
 25 (S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-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,
 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables.

En un ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir los compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):
 30 [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son solo para referencia]



(II)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es alquiloC₁₋₈ 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;

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

L es un enlace directo, NH u O;

R² es alquiloC₁₋₈ 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

- 10 R³ y R⁴ son independientemente H o alquiloC₁₋₈.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)CH₂C(O)NH-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)C(O)CH₂NH-.

- 15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)C(O)NH-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)C=N-.

- 20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -C(R²)=CHNH-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que L es un enlace directo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

- 30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)C(O)NH- y R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)C(O)NH- y 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.

- 35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman -N(R²)C(O)NH- y R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

- 40 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

- 45 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que R^3 y R^4 son H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^2 es arilo no sustituido, tal como fenilo no sustituido.

5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R^3 y R^4 son H.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C(O)NH-$, L es un enlace directo, R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R^3 y R^4 son H.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente 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.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente 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.

25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R^2 alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

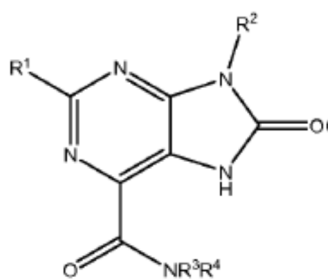
30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) no incluyen 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida o 2-metil-9- β -D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida.

40 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido o no sustituido.

45 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) no incluyen (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos.

En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIa): [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son solo para referencia]



(IIa)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

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 independientemente H o alquilo C_{1-8} .

10 En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que 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 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido, tal como $-CH_2C_6H_5$.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.

20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^2 es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) son aquellos en los que R^3 y R^4 son H.

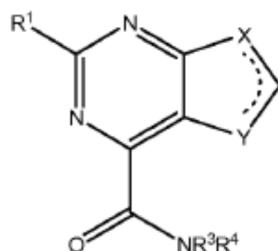
30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) no incluyen 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-Purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-Purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-Purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, o 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida.

35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido no sustituido.

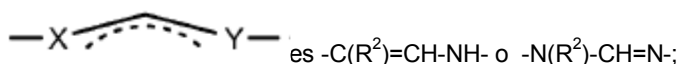
40 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) no incluyen (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos.

En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIb): [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son solo para referencia]



(IIb)

- 5 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:



R¹ es alquiloC₁₋₈ 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 alquiloC₁₋₈ 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 independientemente H o alquiloC₁₋₈.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

- 20 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

- 25 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

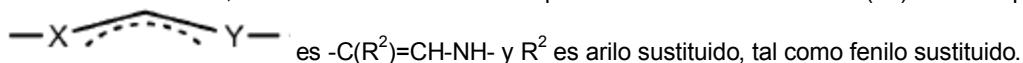
En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

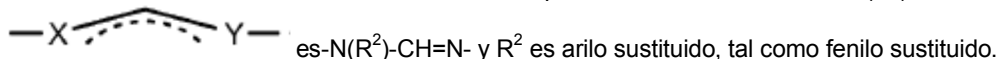
- 30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que





- 35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que





En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo, y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.


En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) no incluyen 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida o 2-metil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida.

10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R² es ciclobutilo sustituido cuando  es -N(R²)-CH=N-.

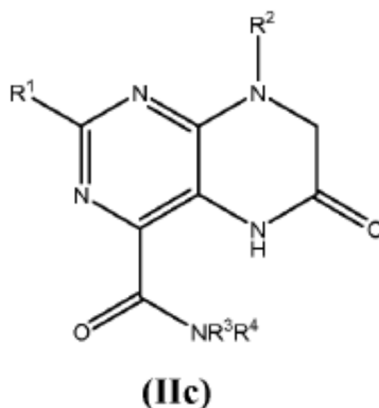
En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R² es un furanósido sustituido cuando  es -N(R²)-CH=N-.

15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R² es pirimidina sustituida cuando  es -C(R²)=CH-NH-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R² es oxetano sustituido cuando  es -N(R²)-CH=N-.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R² es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando  es -N(R²)-CH=N-.

20 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc): [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son solo para referencia]



25 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es alquiloC₁₋₈ 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 alquiloC₁₋₈ 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

30 R³ y R⁴ son independientemente H o alquiloC₁₋₈.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

- 5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

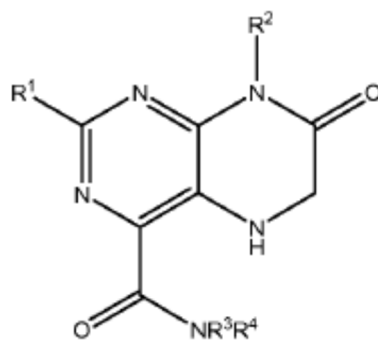
- 10 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

- 15 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc): [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son solo para referencia]



(IIc)

- 20 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es alquiloC₁₋₈ 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;

- 25 R² es alquiloC₁₋₈ 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 independientemente H o alquiloC₁₋₈.

En una realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 30 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que 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.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

- 35 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) son aquellos en los que R² es alquiloC₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IId) son aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IId) son aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

- 5 En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IId) son aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IId) son aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

En otra realización, los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IId) son aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

- 10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) representativos incluyen los compuestos de la Tabla B. [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR descritos en la Tabla B son solo para referencia].

Tabla B.

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

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

- 15 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

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

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

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

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

- 20 2-(4-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-o-tolil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(1H-indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

- 25 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2-clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2,6-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-cicloheptil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

- 30 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

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

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

- 35 9-bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2,4-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

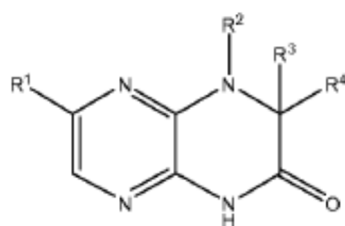
- 9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 5 4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-fenil-2-(piridin-3-il)-9H-purina-6-carboxamida;
 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
- 10 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
 2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida;
 9-Ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-terc-Butil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 15 [2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida;
 2-fenil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-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-purina-6-carboxamida;
 2-(4-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 20 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida;
- 25 9-Isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(3-Cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(2-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 30 2-(3-Hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-Ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-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;
- 35 Ácido 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoico;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;

- 2-(4-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2,5-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(3-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 5 9-(2,6-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(2-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2,3-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[4-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 10 2-[3-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[4-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 15 2-[3-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2,4-Difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 20 9-(2-Metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida;
 8-Oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 25 9-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2,3,4-Trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-[3-(Acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
 30 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[3-(Difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[5-(Difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 35 2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(6-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

- 2-Bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 2-(5-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- carbamato de trans-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexilo;
- (R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 5 (S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-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-purina-6-carboxamida;
- 2-(4-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(cis-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 10 2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(4-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- (R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(polilidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- (S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 15 2-(2-Hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 9-(Bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 20 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(3-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(2-(Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 9-(2-terc-Butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 25 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(1H-Indazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(2-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 30 2-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 9-(2-Ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 35 9-(2-Isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-purina-6-carboxamida;

- 2-(1H-Indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(Ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-isobutilil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 5 9-(trans-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(cis-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 10 9-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-Ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 15 9-(2-Ciclopentilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-Bencimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 20 2-(4-(Aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-isobutilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (R)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 25 (S)-2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-(Aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 30 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida; y
 9-(2-Isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida,
- y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables.

35 En otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir los compuestos que tienen la siguiente fórmula (III): [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (III) son solo para referencia]



(III)

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

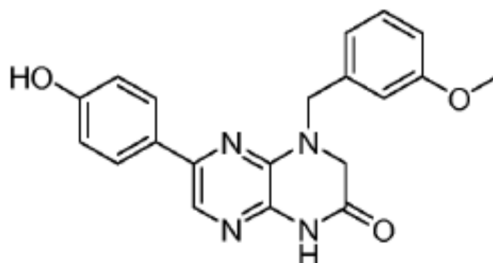
5 R¹ es alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R² es H, alquiloC₁₋₈ 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;

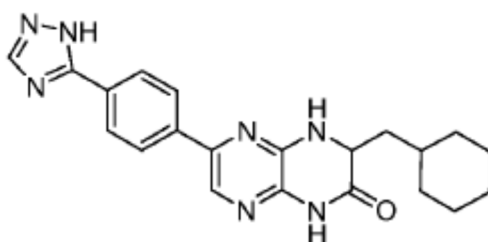
10 R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

o R² y uno de R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido,

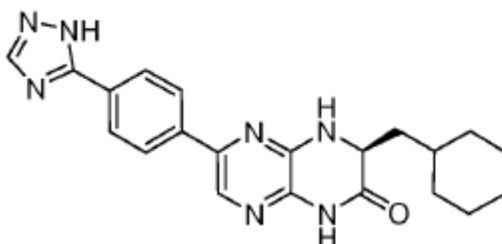
15 en el que, en determinadas realizaciones, los inhibidores de la quinasa TOR no incluyen los compuestos representados a continuación, concretamente:



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



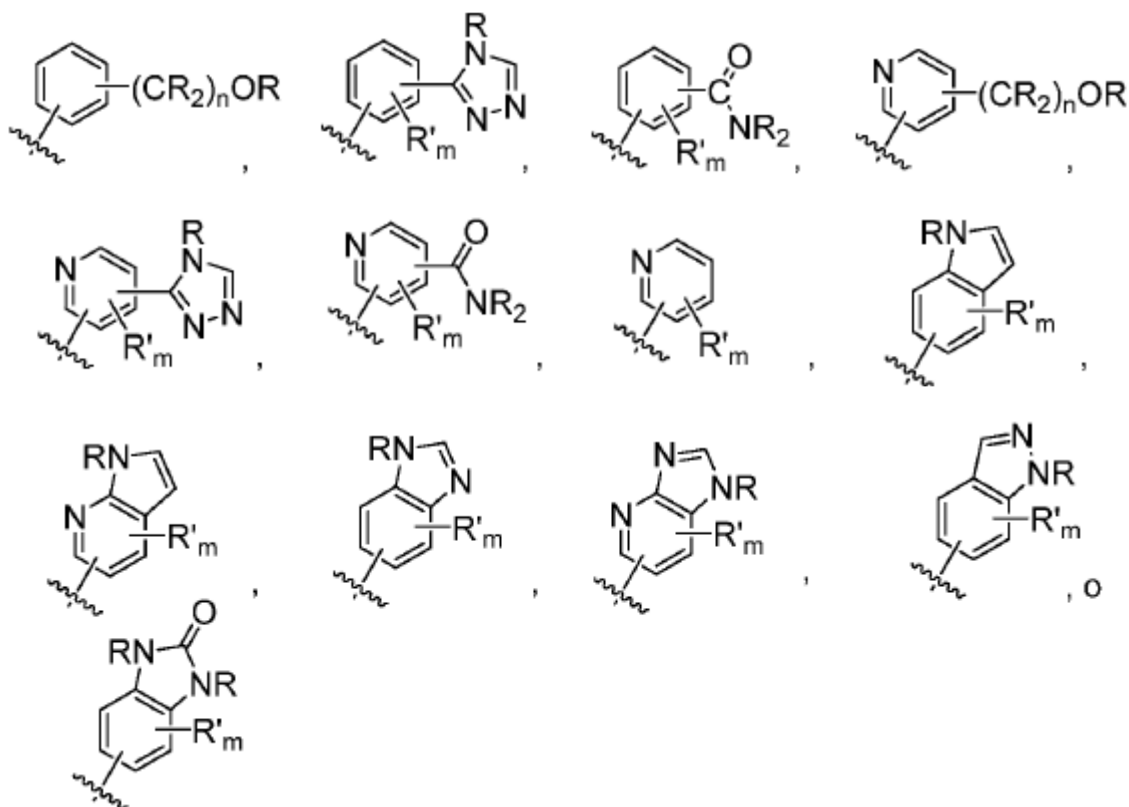
20 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



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

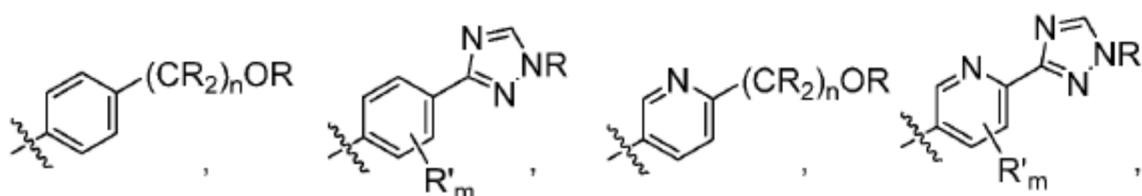
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una realización, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₈ 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. En otras realizaciones, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR₂, en el que cada R es independientemente H o un alquiloC₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otras realizaciones más, R¹ es 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido y -NR₂, en el que cada R es independientemente H o un alquiloC₁₋₄ sustituido o no sustituido.

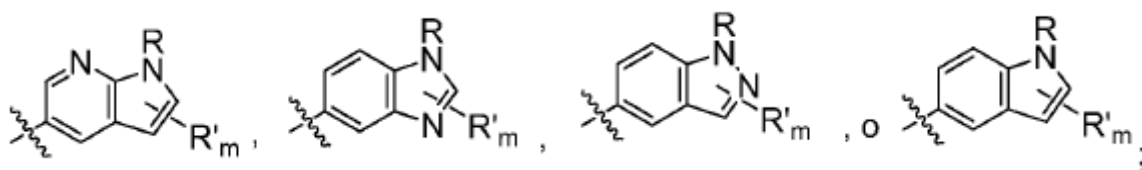
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), R¹ es



en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquiloC₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente un alquiloC₁₋₄ 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 entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados. Los expertos en la técnica también entenderán que el enlace de conexión de R¹ (designado por la línea ondulada bisecada) puede estar unido a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), R¹ es

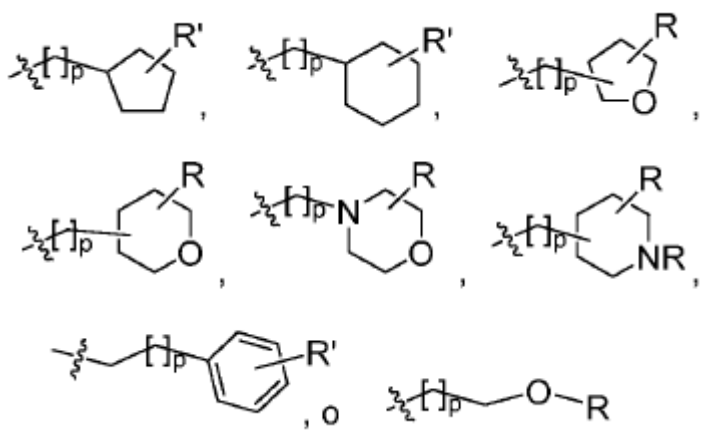




en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo_{C₁₋₄} sustituido o no sustituido; R' es en cada aparición independientemente un alquilo_{C₁₋₄} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

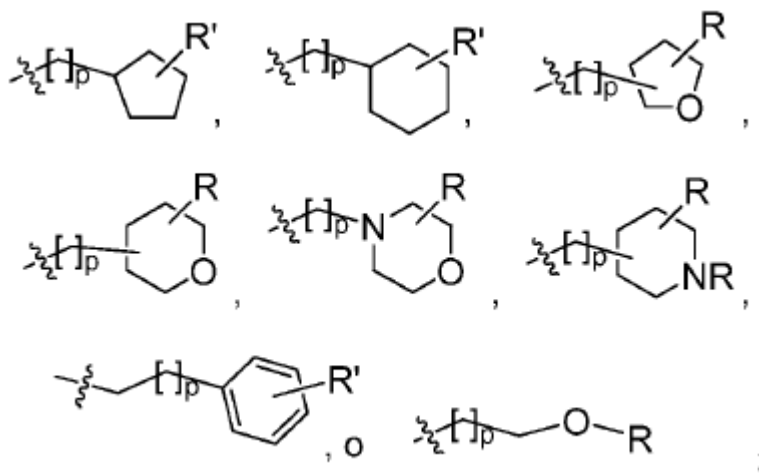
- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), R² es H, alquilo_{C₁₋₈} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo_{C₁₋₄}-heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo_{C₁₋₄}-arilo sustituido o no sustituido o alquilo_{C₁₋₄}-cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquilo C₁₋₄)-fenilo, (alquilo C₁₋₄)-ciclopropilo, (alquilo C₁₋₄)-ciclobutilo,
- 10 (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 sustituido opcionalmente.

En otras realizaciones, R² es H, alquilo C₁₋₄, (alquilo_{C₁₋₄})(OR),



- 15 en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo_{C₁₋₄} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente H, -OR, ciano o un alquilo_{C₁₋₄} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

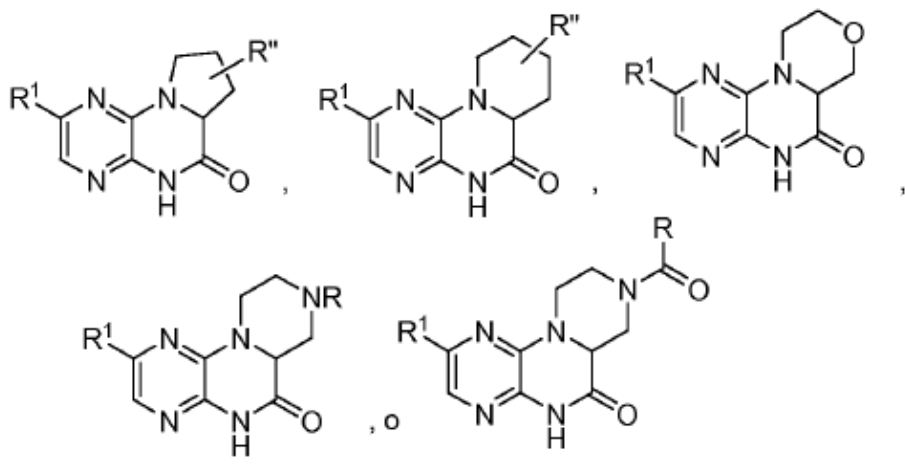
En algunas de dichas realizaciones, R² es H, alquilo C₁₋₄, (alquilo_{C₁₋₄})(OR),



en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido; R' es en cada aparición independientemente H, -OR, ciano o un alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido; y p es 0-1.

En algunas otras realizaciones de los compuestos de fórmula (III), R² y uno de R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) es

5



en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R'' es H, OR o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; y R¹ es como se define en la presente memoria.

10

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), R³ y R⁴ son ambos H. En otras, uno de R³ y R⁴ es H y el otro es distinto de H. En otras más, uno de R³ y R⁴ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y el otro es H. En otras más, tanto R³ como R⁴ son alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).

15

En algunas de dichas realizaciones descritas anteriormente, R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrollo[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 sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otras, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR y -NR₂, en el que cada R es independientemente H o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otras, R¹ es 1H-pirrollo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido y -NR₂, en el que R es independientemente H o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

20

25

En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula (III) tienen un grupo R¹ mostrado en la presente memoria y un grupo R² mostrado en la presente memoria.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe mTOR, ADN-PK o PI3K o una combinación de estos, al menos aproximadamente un 50 %. Puede mostrarse que los compuestos de fórmula (III) son inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado.

30

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (III) representativos incluyen los compuestos de la Tabla C [* Todas las realizaciones y ejemplos de los inhibidores de la quinasa TOR descritos en la Tabla C son solo para referencia].

Tabla C.

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

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

35

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((trans-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((cis-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-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);
- 10 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
- 15 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
4-etil-6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
- 30 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-(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;
- 35 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;
- 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;
- 40

- 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;
- 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;
- 5 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;
- 6-(1H-pirrolo[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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 3,3-dimetil-6-(4-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 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;
- 30 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;
- 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;
- 35 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1'H-espiro[ciclopentano-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)etil)-1'H-espiro[ciclobutano-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[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 40 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutano-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[ciclopropano-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)etil)-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)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(1H-indazol-5-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(6-oxo-8-(2-(tetrahydro-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;
- 5 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-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-6-(6-(1-hidroxietyl)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahydro-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;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahydro-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;
- 15 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahydro-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;
- 20 (S)-6-(6-(1-hidroxietyl)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-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-(2-(tetrahydro-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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 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;
 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-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 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;
 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahydro-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;
- 35 6-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-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;
 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;
- 40 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;

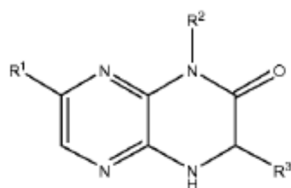
- 4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 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;
 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;
- 10 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;
 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;
- 15 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;
 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;
- 20 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;
 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;
- 25 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;
- 30 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (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;
- 35 (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;
 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;
 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;
 5 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;
 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;
 10 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;
 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
 15 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, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables

En el contexto del método de la invención, el inhibidor de la quinasa TOR es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable. Este compuesto es un compuesto de fórmula (IV).

- 20 De aquí en adelante en la presente memoria, la referencia a un inhibidor de la quinasa TOR en el contexto de la invención, significará el inhibidor de la quinasa TOR específico como se ha definido anteriormente. Otras realizaciones o ejemplos de inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IV) descritos en lo siguiente, que no son el inhibidor de la quinasa TOR usado en el método de la invención, son solo para referencia.

Así, en otro ejemplo, los inhibidores de la quinasa TOR incluyen los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV):



(IV)

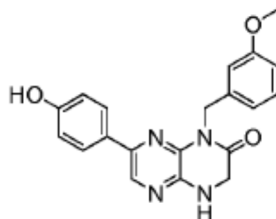
- 25 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ es alquiloC₁₋₈ 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;

- 30 R² es H, alquiloC₁₋₈ 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;

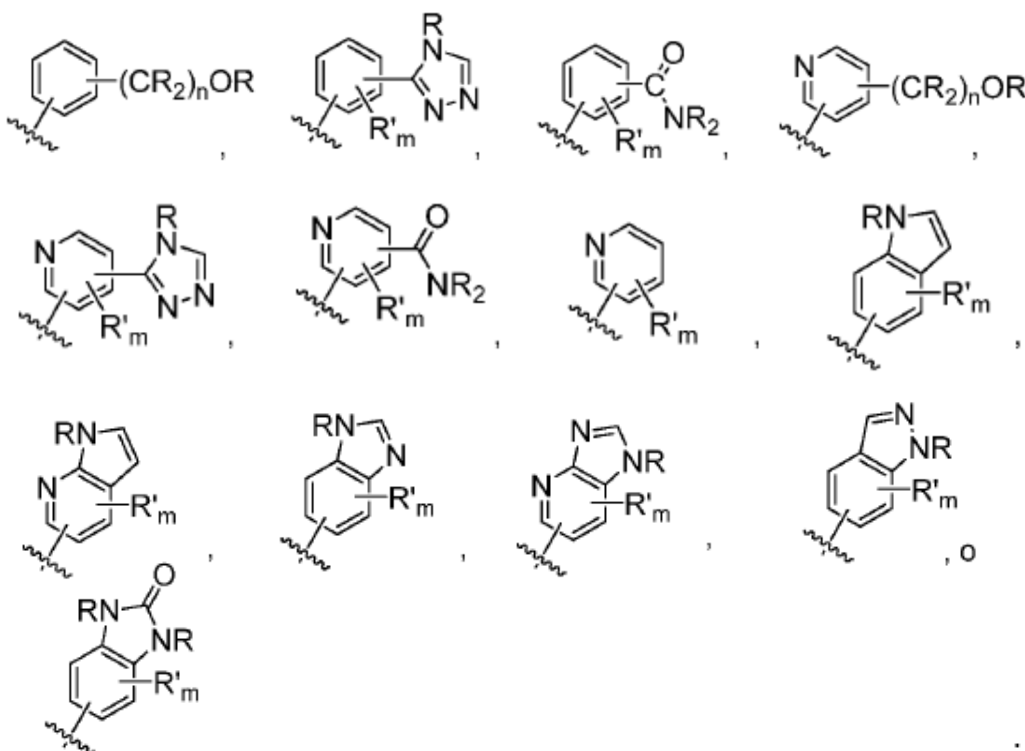
R³ es H o un alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido,

- 35 en el que, en determinadas realizaciones, los inhibidores de la quinasa TOR no incluyen 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, representado a continuación:



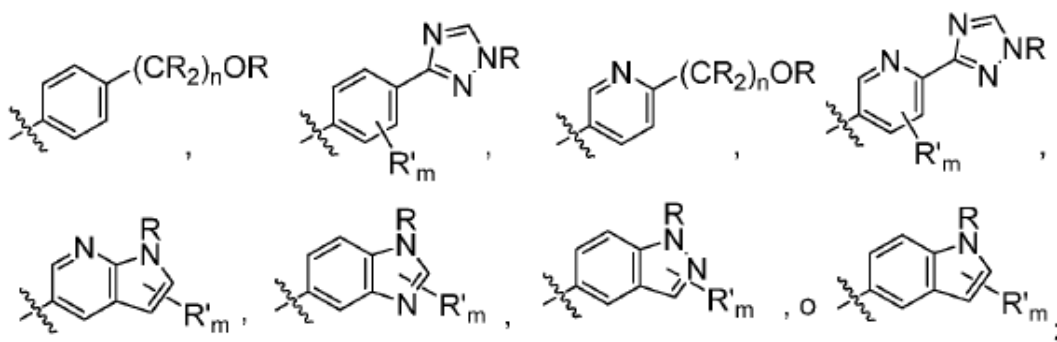
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente 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 o pirazolilo sustituido o no sustituido), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otras realizaciones, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente 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 el que cada R es independientemente H o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido y -NR₂, en el que R es independientemente H o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es



en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente 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 entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados.

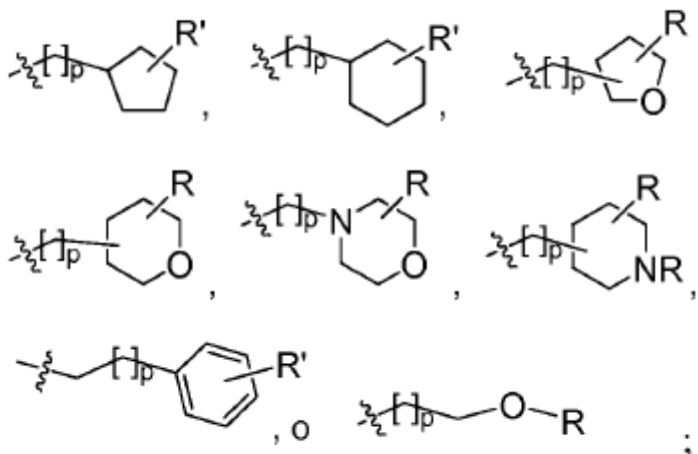
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), R^1 es



en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' es en cada aparición independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

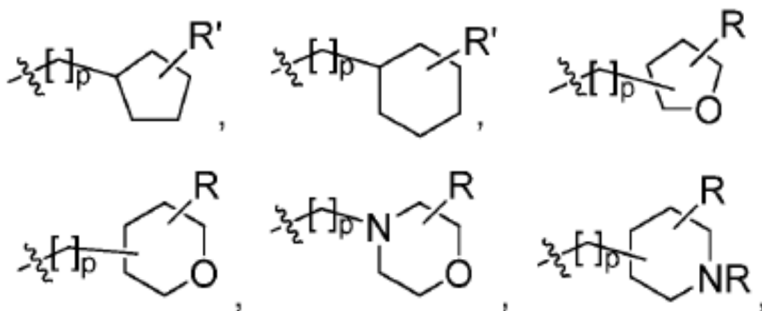
- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), R² es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido-heterociclilo, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido-arilo o alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido-cicloalquilo. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, (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})-tetrahydrofurano o (alquilo C_{1-4})-tetrahidropirano, cada uno sustituido opcionalmente.
- 10

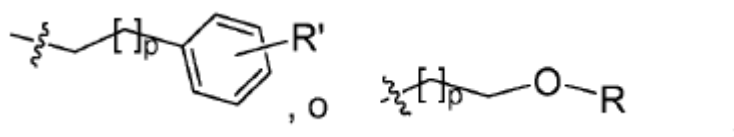
En otras realizaciones, R² es H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),



- 15 en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

- 20 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), R² es H, alquilo C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})(OR),





en el que R es en cada aparición independientemente H o un alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido; R' es en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido; y p es 0-1.

En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), R³ es H.

- 5 En algunas de dichas realizaciones descritas en la presente memoria, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrolo[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 sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otras,
- 10 R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y -NR₂, en el que cada R es independientemente H o un alquiloC₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otras más, R¹ es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₈ sustituido o no sustituido y -NR₂, en el que R es
- 15 independientemente H o un alquiloC₁₋₄ sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula (IV) tienen un grupo R¹ mostrado en la presente memoria y un grupo R² mostrado en la presente memoria.

- 20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe mTOR, ADN-PK, PI3K, o una combinación de estos al menos aproximadamente un 50 %. Puede mostrarse que los compuestos de fórmula (IV) son inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IV) representativos incluyen los compuestos de la Tabla D.

Tabla D.

- 25 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;
- 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-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-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;
- 30 1-etil-7-(1H-pirrolo [3 ,2-b]piridin-5-il)-3 ,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-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;
- 35 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;
- 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-(tetrahidro-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;
- 40 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-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-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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-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;
- 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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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;
- 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[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 1-etil-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-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;
- 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;
- 35 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;
- 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;
- 5 3-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-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;
 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;
- 10 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;
 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-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;
- 15 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;
 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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 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;
 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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
- 30 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;
 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;
- 35 7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-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;
 7-(1H-indol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-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-(tetrahidro-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;
- 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;
- 5 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-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;
- 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;
- 10 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-(tetrahidro-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;
- 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;
- 15 7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-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-(3-fluoro-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;
- 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;
- 20 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;
- (S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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;
- 30 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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40

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

(S)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-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)-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;

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;

10 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-hidroxi-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,

y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de estos farmacéuticamente aceptables.

15 5.3 Métodos para preparar los inhibidores de la quinasa TOR

Los inhibidores de la quinasa TOR pueden obtenerse a través de metodología sintética estándar muy conocida, véase p. ej., March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos de fórmula (III) e intermedios de estos, están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de materiales disponibles comercialmente usando métodos y reactivos sintéticos conocidos.

20 Los métodos particulares para preparar los compuestos de fórmula (I) se describen en la Patente U.S. No. 7.981.893, presentada el 19 de julio, 2011. Los métodos particulares para preparar los compuestos de fórmula (II) se describen en la Patente U.S. No. 7.968.556, presentada el 28 de junio, 2011. Los métodos particulares para preparar los compuestos de fórmula (III) y (IV) se describen en la Publicación U.S. No. 2010/0216781, presentada el 26 de octubre, 2009 y en la Publicación U.S. No. 2011/0137028, presentada el 25 de octubre, 2010.

25 5.4 Métodos de uso

En la presente memoria se proporcionan métodos para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, que comprenden medir la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. Específicamente, la invención proporciona un método para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, que comprende medir la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de sangre, piel, tumor y/o células tumorales circulantes en sangre de dicho paciente, antes de y después de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, a dicho paciente, en el que PRAS40, GSK3β o p70S6K1 menos fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, respecto a la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o profármaco de este farmacéuticamente aceptable, indica la inhibición de la actividad de la quinasa TOR y en el que la cantidad de PRAS40, GSK3β o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica se mide usando citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica usando anticuerpos específicos de la fosforilación, transferencia western, inmunofluorescencia o tecnologías Luminex®.

45 De aquí en adelante en la presente memoria, la referencia a un método para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, en el contexto de la invención, significa un método como se ha definido anteriormente.

En una realización, la cantidad de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 se mide usando citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica (IHC) usando anticuerpos específicos de la fosforilación, ensayos de Meso Scale Discovery (MSD®), transferencia western, inmunofluorescencia o tecnologías Luminex®. Se cree que los métodos proporcionados en la presente memoria tienen utilidad en el seguimiento de la inhibición de la quinasa TOR en un paciente. En determinados ejemplos, el paciente se trata para una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria.

- 5 En la presente memoria se describen además métodos para determinar una relación de respuesta a la dosis para la administración de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente, en el que se administran a dicho paciente dosis variadas de dicho inhibidor de la quinasa TOR y la cantidad de la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en dicho paciente que resulta de cada dosis de dicho inhibidor de la quinasa TOR se determina mediante la medición de la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración de cada dosis del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente se trata para una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria.
- 10 En otro ejemplo, en la presente memoria se describen métodos para inhibir la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama), que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En algunos de dichos ejemplos, la inhibición de la fosforilación se evalúa en una muestra biológica del paciente, tal como en sangre circulante y/o células tumorales, biopsias de la piel y/o biopsias o aspirado tumoral. En dichos casos, la cantidad de la inhibición de la fosforilación se evalúa por comparación de la cantidad de fosfo-PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 antes y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, el paciente se trata para una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria.
- 15 En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan métodos para medir la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama), que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en dicho paciente y comparar dicha cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado con la de dicho paciente antes de la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, el paciente se trata para una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria.
- 20 En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan métodos para medir la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en una muestra biológica de un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama), que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado de dicho paciente obtenida antes de y después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR, en el que PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 menos fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR respecto a la cantidad de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR indica inhibición. En determinadas realizaciones, el paciente se trata para una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria.
- 25 En la presente memoria se describen métodos para tratar un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 30 En la presente memoria también se describen métodos para tratar un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 que comprenden cribar a un individuo para determinar la presencia de un cáncer que expresa PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 y administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 35 En la presente memoria también se describen métodos para inhibir la fosforilación *in vivo* de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 40 En la presente memoria también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un cáncer de un paciente responda a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden: cribar una muestra biológica de dicho paciente para determinar la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR; en el que la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR, indica una probabilidad incrementada de que un cáncer de dicho paciente responderá a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente que se predice que tiene una probabilidad incrementada de responder a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 45 En la presente memoria también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un cáncer de un paciente responda a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden: cribar una muestra biológica de dicho paciente para determinar la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR; en el que la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR, indica una probabilidad incrementada de que un cáncer de dicho paciente responderá a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente que se predice que tiene una probabilidad incrementada de responder a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 50 En la presente memoria también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un cáncer de un paciente responda a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden: cribar una muestra biológica de dicho paciente para determinar la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR; en el que la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR, indica una probabilidad incrementada de que un cáncer de dicho paciente responderá a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente que se predice que tiene una probabilidad incrementada de responder a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 55 En la presente memoria también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un cáncer de un paciente responda a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden: cribar una muestra biológica de dicho paciente para determinar la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR; en el que la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR, indica una probabilidad incrementada de que un cáncer de dicho paciente responderá a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente que se predice que tiene una probabilidad incrementada de responder a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.
- 60 En la presente memoria también se describen métodos para predecir la probabilidad de que un cáncer de un paciente responda a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden: cribar una muestra biológica de dicho paciente para determinar la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR; en el que la presencia de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1, cuya fosforilación se inhibe por un inhibidor de la quinasa TOR, indica una probabilidad incrementada de que un cáncer de dicho paciente responderá a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente que se predice que tiene una probabilidad incrementada de responder a la terapia con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

La inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 puede medirse en sangre, piel, tumor y/o células tumorales circulantes (CTC) en la sangre por varias metodologías incluyendo citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica (IHC) usando anticuerpos específicos de la fosforilación, ensayos de Meso Scale Discovery, transferencia western, inmunofluorescencia y tecnologías Luminex®. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden medir la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 usando uno o más de estos métodos.

En determinados casos, el método comprende además predecir la eficacia terapéutica del tratamiento de un paciente con un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente; obtener una muestra biológica de dicho paciente; medir el nivel de la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 en dicha muestra biológica; y comparar dicha medición con una medición control del paciente antes del tratamiento con dicho inhibidor de la quinasa TOR; en el que una disminución en la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 en dicha muestra biológica respecto a la medición control indica un incremento en la eficacia terapéutica del tratamiento de dicho paciente con un inhibidor de la quinasa TOR. En determinados casos, el paciente se trata para una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria y la eficacia de dicho tratamiento se predice y/o determina usando dichos métodos.

En la presente memoria se describen además métodos para determinar si un paciente es sensible a un inhibidor de la quinasa TOR, que comprenden administrar a dicho paciente dicho inhibidor de la quinasa TOR y determinar si la actividad de la quinasa TOR se inhibe o no en dicho paciente mediante la medición de la cantidad de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente que se ha determinado que es sensible a un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

En la presente memoria se describen además métodos para determinar la cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR para el tratamiento de un cáncer tratable por la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 en un paciente, que comprenden administrar a dicho paciente dosis variadas de dicho inhibidor de la quinasa TOR y determinar la cantidad de la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en dicho paciente que resulta de cada dosis de dicho inhibidor de la quinasa TOR mediante la medición de la cantidad de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de dicho paciente, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, antes de y después de la administración de cada dosis del inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados ejemplos, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además el tratamiento de un paciente, que comprende administrar dicha cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. En determinados casos, el paciente tiene cáncer. En determinados de dichos casos, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

En determinados casos, los métodos descritos en la presente memoria se basan en la comparación del nivel de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra biológica de un paciente que tiene cáncer con un nivel de referencia de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado o el nivel de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado en una muestra control. El nivel de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 fosforilado se usa para determinar o para predecir, por ejemplo, la probabilidad de la capacidad de respuesta del paciente al tratamiento con un inhibidor de la quinasa TOR.

En la presente memoria también se describe un kit para detectar la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 por un inhibidor de la quinasa TOR, que comprende reactivos para medir la fosforilación de PRAS40, GSK3β y/o p70S6K1 y uno o más inhibidores de la quinasa TOR.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la quinasa TOR es un compuesto como se describe en la presente memoria. En una realización, el inhibidor de la quinasa TOR es el Compuesto 1 (un inhibidor de la quinasa TOR mostrado en la presente memoria que tiene la fórmula molecular $C_{21}H_{27}N_5O_3$). En una realización, el Compuesto 1 es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

Un inhibidor de la quinasa TOR puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Se cree que determinadas combinaciones pueden funcionar en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un inhibidor de la quinasa TOR también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos y viceversa.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (p. ej., proteínas) o moléculas pequeñas (p. ej., moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

La administración de un inhibidor de la quinasa TOR y uno o más segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente por la misma o diferentes rutas de administración. La idoneidad de una

ruta de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (p. ej., si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y de la enfermedad que se está tratando. Una ruta de administración preferida para un inhibidor de la quinasa TOR es la oral. Las rutas de administración preferidas para los segundos agentes o ingredientes activos descritos en la presente memoria son conocidas para los expertos en la técnica, Véase, p. ej., *Physicians ' Desk Reference*, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En una realización, un segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, del tipo de enfermedad que se está tratando, de la gravedad y estadio de la enfermedad y de la cantidad o cantidades de un inhibidor de la quinasa TOR y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados concurrentemente al paciente.

En la presente memoria se describen además métodos para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional incluyendo, pero no limitado a, cirugía, quimioterapia, terapia con radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los inhibidores de la quinasa TOR y los otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes de, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

5.5 Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

En la presente memoria se describen composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR y composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR y un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria es adecuada para administración oral, parenteral, mucosal, transdérmica o tópica.

Los inhibidores de la quinasa TOR pueden administrarse a un paciente oralmente o parenteralmente en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse por los métodos empleados comúnmente usando aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (p. ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (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 de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p. ej., estearato de magnesio, ácido silícico anhídrido ligero, talco o lauril sulfato de sodio), un agente saporífero (p. ej., ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de 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, polivinil pirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p. ej., agua) y cera base (p. ej., manteca de cacao, petrolato blanco o polietilén glicol). La cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR en la composición farmacéutica puede estar en 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 dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

La dosis de un inhibidor de la quinasa TOR que se va a administrar a un paciente es bastante ampliamente variable y puede someterse al criterio de un médico responsable. En general, los inhibidores de la quinasa TOR pueden administrarse una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente en un paciente, pero la dosificación anterior puede variarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal y afección médica del paciente y del tipo de administración. En una realización, la dosis es 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 o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0.5 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se proporciona una dosis al día. En otra realización, se proporcionan dos dosis al día. En cualquier caso dado, la cantidad del inhibidor de la quinasa TOR administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la ruta de administración.

En otro ejemplo, en la presente memoria se describen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden 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 o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita. En un ejemplo particular, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de 15 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día o 60 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita. En otro ejemplo,

los métodos descritos en la presente memoria 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 o 40 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita.

- 5 En otro ejemplo, en la presente memoria se describen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1.200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 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
- 10 aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita. En un ejemplo particular, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de 0,1 mg/día, 0,5 mg/día, 1 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 45 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 75 mg/día, 100 mg/día, 125 mg/día, 150 mg/día, 200 mg/día, 250 mg/día, 300 mg/día, 400 mg/día, 600 mg/día u 800 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita.
- 15 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.000 mg de un inhibidor de la quinasa TOR.
- 20 En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 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 u 800 mg de un inhibidor de la quinasa TOR.
- 25 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 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 un inhibidor de la quinasa TOR. En una realización particular, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg o 60 mg de un inhibidor de la quinasa TOR.
- 30 Un inhibidor de la quinasa TOR puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces diariamente.
- Un inhibidor de la quinasa TOR puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, un inhibidor de la quinasa TOR se administra con una comida y agua. En otra realización, el inhibidor de la quinasa TOR se dispersa en agua o zumo (p. ej., zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión. En otra realización, cuando se administra oralmente, un
- 35 inhibidor de la quinasa TOR se administra en un estado de ayunas.
- El inhibidor de la quinasa TOR también puede administrarse intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, mucosalmente, por inhalación o tópicamente en los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja a la discreción del
- 40 médico responsable y puede depender, en parte, del sitio de la afección médica.
- En una realización, en la presente memoria se proporcionan cápsulas que contienen un inhibidor de la quinasa TOR sin un transportador, excipiente o vehículo adicional.
- En otra realización, en la presente memoria se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR y un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que un
- 45 transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de estos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.
- Las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, tabletas, supositorios y suspensiones y semejantes. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una dosificación
- 50 unitaria, que puede ser un único comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las disoluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal hidrocloreuro. En general, todas las composiciones se preparan según los métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando un inhibidor de la quinasa TOR con un vehículo o diluyente adecuado y utilizando la cantidad apropiada de la mezcla para rellenar cápsulas. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero no están
- 55 limitados a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de diferentes clases, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

- Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, por granulación húmeda o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En un ejemplo, la composición farmacéutica carece de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y semejantes. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo arábica, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y semejantes. El polietilén glicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.
- Un lubricante podría ser necesario en una formulación de comprimidos para evitar que el comprimido y los punzones se peguen al troquel. El lubricante puede elegirse de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido 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 madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetil celulosa, así como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como un saporífero y sellante o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.
- Cuando se desea administrar un inhibidor de la quinasa TOR como un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse por la adición de ceras para elevar su punto de fusión ligeramente. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilén glicoles de varios pesos moleculares.
- El efecto del inhibidor de la quinasa TOR puede retrasarse o prologarse por una formulación apropiada. Por ejemplo, un gránulo lentamente soluble del inhibidor de la quinasa TOR puede prepararse e incorporarse en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye preparar gránulos de varias tasas de disolución diferentes y rellenar cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resiste la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción duradera, disolviendo o suspendiendo el inhibidor de la quinasa TOR en vehículos aceitosos o emulsionados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

Kits

- En la presente memoria se describen kits que comprenden un inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en un paciente. En determinados casos, los kits comprenden medios para medir la inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 en sangre circulante o células tumorales y/o biopsias de la piel o biopsias/aspirados tumorales de un paciente. En determinados casos, en la presente memoria se describen kits que comprenden un inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de la inhibición de la fosforilación según se evalúa por comparación de la cantidad de fosfo-PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR. En determinados casos, el paciente tiene un cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama.

La inhibición de la fosforilación de PRAS40, GSK3 β y/o p70S6K1 puede medirse en la sangre, piel, tumor y/o células tumorales circulantes (CTCs) en la sangre por varias metodologías incluyendo citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica (IHC) usando anticuerpos específicos de la fosforilación.

- En determinados ejemplos, los kits descritos en la presente memoria comprenden una cantidad de un inhibidor de la quinasa TOR efectiva para tratar o prevenir un cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma o cáncer de mama. En determinados casos, los kits descritos en la presente memoria comprenden un inhibidor de la quinasa TOR que tiene la fórmula molecular C₁₆H₁₆N₈O. En determinados casos, los kits descritos en la presente memoria comprenden el Compuesto 1.

- En determinados casos, los kits descritos en la presente memoria comprenden además instrucciones para el uso, tal como para administrar un inhibidor de la quinasa TOR y/o monitorizar la respuesta de un paciente a la administración de un inhibidor de la quinasa TOR.

Ejemplos

Ejemplos biológicos

Ensayos bioquímicos

- Determinación de fosfo-p70S6K (T389) en lisados celulares. Los ensayos de detección del biomarcador MSP[®] proporcionan un método rápido y conveniente para medir los niveles totales y fosforilados de dianas proteicas en

una única muestra con un volumen pequeño. En el ensayo, un anticuerpo para una diana proteica específica se utiliza para recubrir un electrodo (o punto) por pocillo. Las muestras (lisados celulares) se añaden al pocillo con una disolución que contiene el anticuerpo de detección marcado con un compuesto electroquimioluminiscente (ECL), etiqueta MSD SULFOTAG™, durante el curso de uno o más periodos de incubación. La proteína total presente en la muestra se une a los anticuerpos de captura inmovilizados en la superficie del electrodo de trabajo; el reclutamiento del anticuerpo de detección marcado por fosfo-p70S6K unido completa el sándwich. Se añade el Tampón de Lectura MSD que proporciona el entorno químico apropiado para ECL y la placa se lee usando un MSD SECTOR™ Imager. En el interior del SECTOR Imager, se aplica un voltaje a los electrodos de la placa que causa que los marcajes unidos a la superficie del electrodo emitan luz. El instrumento mide la intensidad de la luz emitida para rendir una medición cuantitativa de la cantidad de proteína fosforilada presente en la muestra.

Tratamiento de las células. Las células se sembraron en placas en placas de fondo plano de 96 pocillos a la densidad requerida determinada para cada línea celular y se dejó que las células se equilibraran a 37 °C, 5 % CO₂ toda la noche. Al día siguiente, las células se trataron con el Compuesto 1 sobre un intervalo de concentraciones durante una hora en 5 % CO₂ a 37 °C. Después del periodo de incubación, el medio de cultivo se retiró cuidadosamente con un aspirador. La placa se puso en hielo y se añadieron 50 µL de Tampón de Lisis 1X Tris a cada pocillo. La placa se puso en un agitador a 4 °C durante una hora para lisar las células. En este punto, la placa bien se congeló a -80 °C para análisis posterior o se ensayó inmediatamente para detectar fosfoproteínas como se describe a continuación. Para monitorizar la variabilidad entre ensayos, el Compuesto 1 se comparó entre todas las placas como un estándar de referencia.

Protocolo del ensayo. La placa de ensayo se incubó con 150 µL de Tampón de Bloqueo MSD durante una hora con agitación a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces con Tampón de Lavado Tris. Después, se añadieron 35 µL de lisado celular a los pocillos y se incubó durante una hora con agitación a temperatura ambiente. La disolución se retiró de los pocillos y la placa se lavó 3 veces con tampón de lavado. Se incubaron entonces veinticinco microlitros de la disolución de anticuerpo apropiada durante una hora con agitación a temperatura ambiente. La disolución se retiró de los pocillos y la placa se lavó 3 veces con tampón de lavado. Después, se añadieron 150 µL de Tampón de Lectura 1X T MSD a cada pocillo. La placa se leyó en el lector de placas SECTOR Imager.

Determinación de fosfo-GSK3β(S9), fosfo-PRAS40(T246) y fosfo-4E-BP1(T46) y el efecto del Compuesto 1 o Rapamicina. El formato de ensayo Luminex multiplex se diferencia del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) convencional en que el anticuerpo de captura multiplex se une a un lecho de poliestireno mientras el anticuerpo de captura del ELISA se une al pocillo de la microplaca. El uso de la tecnología basada en suspensión de lechos permite las capacidades de multiplexación de los ensayos Luminex. La tecnología xMAP® usa microesferas de poliestireno de 5,6 micrómetros, que están marcadas internamente con fluoróforos rojos e infrarrojos de diferentes intensidades. Se proporciona a cada lecho un número único, o región del lecho, permitiendo la diferenciación de los lechos entre sí. Los lechos unidos covalentemente a anticuerpos específicos diferentes pueden mezclarse en el mismo ensayo, utilizando un formato de microplaca de 96 pocillos. Al finalizar el inmunoensayo en sándwich, los lechos pueden leerse, usando el sistema de detección Luminex 100™ o Luminex 200, en un único archivo por láseres duales para la clasificación y cuantificación de cada analito. El kit Akt-Pathway Fosfo 5-plex usado se personalizó e incluye la capacidad de medir simultáneamente p-GSK3β(S9), p-PRAS40(T246) y p-4E-BP1(T46).

Tratamiento de las células y protocolo del ensayo. Las células se sembraron en placas a la densidad requerida. Las células se trataron bien con el Compuesto 1 o rapamicina sobre un rango de concentraciones durante 1 hora en 5 % CO₂ a 37 °C. El Compuesto 1 y la rapamicina se usaron a las mismas concentraciones que para el ensayo de proliferación. Como para el ensayo de proliferación celular, se incluyó un estándar de referencia en el ensayo para las células PC3 y el coeficiente de variación para el ensayo de p-GSK3β(S9) fue 37,8 % (n=30), p-PRAS40(T246) fue 27,8 % (n=30) y para p4E-BP1(T46) fue 13,5 % (n=4). Para tres líneas celulares (HCT-116, MDA-MB-231 y HT29) en el ensayo para la fosforilación de GSK3β, PRAS40 y 4E-BP1, se usó la estimulación con IGF-I (500ng/mL, IGF-I humano recombinante) durante los últimos 10 min de incubación. El medio se aspiró de los pocillos y la placa se puso en hielo. Después, se añadieron 35 µL de Tampón de Lisis a cada pocillo y se incubó en hielo durante al menos 30 minutos. Durante la incubación, se preparó la curva estándar para cada fosfoproteína. Los estándares proporcionados se reconstituyeron y se prepararon diluciones seriadas según las instrucciones del fabricante. Al final de la etapa de lisis celular, se transfirieron 36 µL del lisado a una placa con fondo en V y se centrifugó a 4 °C a 2.000 rpm durante 5 minutos. Tanto las disoluciones del lecho 1X Luminex como del anticuerpo detector 1X se prepararon durante este tiempo. La disolución de lechos 1X se agitó con vórtex y se añadieron 25 µL en cada pocillo de una placa negra de fondo redondo. Después, se añadieron 50 µL del anticuerpo detector 1X a cada pocillo. Se añadieron cincuenta microlitros (50 µL) de los estándares preparados a los pocillos designados. Después, se añadieron 25 µL del diluyente del ensayo a cada pocillo designado para los lisados celulares tratados con compuesto. Al final de la centrifugación, se añadieron 25 µL del lisado celular a los pocillos correspondientes de la placa de ensayo negra. La placa de ensayo se cubrió con la tapa de la placa blanca y se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital.

Aproximadamente 10-15 minutos antes del final de la primera incubación, se preparó la disolución del anticuerpo secundario según el protocolo del vendedor. Se diluyó anti-conejo de cabra conjugado con proteína fluorescente roja

R-ficoeritrina (RPE) suministrada como un concentrado 10X para generar una preparación madre 1X de anti-conejo de cabra RPE. La placa de filtro de 96 pocillos se prehumedeció con 200 µL de 1X disolución de lavado de trabajo. Al final de la incubación de 3 horas, se usó una pipeta multicanal para transferir los contenidos completos de cada pocillo de ensayo a los pocillos de la placa de filtro. El líquido de los pocillos se retiró por aspiración con el colector de vacío. Después, se añadieron 200 µL de disolución de lavado de trabajo 1X en cada pocillo. La disolución de lavado se aspiró usando el colector de vacío después de 15-30 segundos. Esta etapa de lavado se repitió una vez. El fondo de la placa se escurrió en toallitas de papel limpias para retirar el líquido residual. Se añadieron cien microlitros (100 µL) de anti-conejo RPE diluido a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador orbital. El líquido se aspiró entonces con el colector de vacío. Después, se añadieron 200 µL de disolución de lavado de trabajo 1X en cada pocillo. Las placas se lavaron tres veces con la disolución de lavado. La placa se escurrió en toallitas de papel limpias para retirar el líquido residual. Después, se añadieron 100 µL de disolución de lavado de trabajo 1X a cada pocillo para resuspender los lechos. Las placas se leyeron entonces en el sistema de detección Luminex 200. Los datos en Excel se transfirieron a Activity Base y se calcularon los valores de CI_{50} .

Inhibición por el Compuesto 1 de los fosfo-biomarcadores moleculares para la ruta mTOR y los complejos TORC1 y TORC2; comparación con rapamicina. La actividad del complejo TORC1 puede seguirse a partir del estado de fosforilación de 4E-BP1(T46), un sustrato directo de la quinasa mTOR y S6RP(S235/S236), un sustrato aguas abajo de mTOR. La actividad del complejo TORC2 puede seguirse directamente a partir del estado de fosforilación de Akt(S473) e indirectamente a partir del estado de fosforilación de los sustratos de Akt, GSK3β(S9) y PRAS40(T246). Las potencias de la inhibición por el Compuesto 1 de los fosfo-biomarcadores moleculares de la ruta mTOR se muestran para 7 líneas celulares analizadas al nivel molecular en la Tabla 3. La potencia de la inhibición por el Compuesto 1 de los biomarcadores particulares 4E-BP1(T46), S6RP(S235/S236), y Akt(S473) para la ruta mTOR se han comparado con rapamicina. La rapamicina demostró una potencia notable en el intervalo picomolar para la inhibición del sustrato indirecto, S6RP(S235/S236), un sustrato de la quinasa p70S6 que se activa directamente por el complejo TORC1. Los valores de CI_{50} para la rapamicina fueron 19 y 29 pM para la inhibición de la fosforilación de S6RP(S235/S236) en las líneas celulares PC3 y HCT116, respectivamente. Sin embargo, uno de los sustratos directos de TORC1, 4E-BP1(T46), no se inhibió por rapamicina hasta las concentraciones ensayadas de 10µM. El Compuesto 1 inhibió la fosforilación tanto del sustrato directo como del sustrato aguas abajo a concentraciones submicromolares. Como se esperaba, la rapamicina no inhibió la fosforilación de Akt(S473) (datos no mostrados), un sustrato directo del complejo TORC2, para el que se sabe que la rapamicina no tiene efecto. Como se muestra en la Tabla 1, el Compuesto 1 fue capaz de producir valores de CI_{50} submicromolares para la inhibición tanto de los sustratos directos como indirectos de TORC1 y TORC2 para aquellas líneas celulares que presentan valores de CI_{50} submicromolares para la inhibición del crecimiento. Las lecturas indirectas de la inhibición de TORC2, GSK3β(S9) y PRAS40(T246), se inhibieron menos potentemente como consecuencia del tratamiento con el Compuesto 1 comparado con el efecto en Akt(S473). La activación completa de Akt requiere una fosforilación adicional en T308 que la realiza PDK1 y se especula que es codependiente con la fosforilación de TORC2 del Akt(S473). Una indicación de esto se sugiere por los datos excepto posiblemente para las células HCT116, pero se requiere una confirmación adicional. La comparación de la potencia inhibidora del crecimiento del Compuesto 1 con la inhibición de los marcadores moleculares para la actividad de TORC 1 y TORC2 no parecieron anticipar la pérdida de potencia para la inhibición del crecimiento en las células MDA-MB231, NCI-H23 o HT-29, con la posible excepción del estado de fosforilación de GSK3β.

Tabla 1

| | PC3 | A549 | HCT116 | U-87MG | MDA-MB-231 | NCI-H23 | HT-29 |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| p-4E-BP1(T46) | 0,41 (n=2) | 0,33 (n=1) | 0,39 (n=7) | 1,34 (n=4) | 0,12 (n=2) | 0,12 (n=2) | 0,07 (n=2) |
| p-S6RP(S235/S236) | 0,02 (n=3) | 0,04 (n=1) | 0,08 (n=2) | 0,19 (n=7) | 0,03 (n=2) | 0,07 (n=2) | 0,01 (n=4) |
| p-Akt(S473) | 0,01 (n=2) | 0,12 (n=2) | 0,10 (n=6) | 0,15 (n=4) | 0,04 (n=2) | 0,10 (n=2) | 0,25 (n=2) |
| p-GSK3β (S9) | 0,23 (n=3) | ND | 0,22 (n=4) | 0,28 (n=2) | ND | >2 (n=1) | >2 (n=1) |
| p-PRAS40 (T246) | 0,14 (n=4) | 0,75 (n=1) | 0,43 (n=6) | 0,36 (n=2) | 0,28 (n=1) | 0,19 (n=2) | 0,35 (n=2) |
| p-Akt(T308) | 0,13 (n=2) | 0,64 (n=1) | 1,95 (n=1) | 0,26 (n=1) | BLD | BLD | 0,24 (n=1) |

| | | | | | | | |
|--|------|------|--------|--------|------------|---------|-------|
| | PC3 | A549 | HCT116 | U-87MG | MDA-MB-231 | NCI-H23 | HT-29 |
| Cl ₅₀ para la inhibición del crecimiento por el Compuesto 1 | 0,11 | 0,32 | 0,37 | 0,79 | 1,77 | 3,71 | >20 |

Resultados

La Tabla 2 muestra la inhibición tanto de sustratos directos como indirectos de TORC1 y TORC2 en la línea celular U87MG (Cl₅₀ en µM).

5 Tabla 2.

| No. de Comp. A- | Nombre del Compuesto | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Luminex GSK-3β | Luminex PRAS40 |
|-----------------|--|------------|----------------|------------|----------------|----------------|
| 1 | 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 | | 0,526 | | 1,22 | 1,66 |
| 2 | 1-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | 0,433 | | | |
| 3 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,435 | | 1,47 | 1,16 |
| 4 | 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,0278 | | 0,071 | 0,098 |
| 5 | 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 | | 0,104 | | 2,16 | 1,09 |
| 6 | 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,162 | | 2,47 | 3,24 |
| 7 | 1-etil-6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | 0,145 | | >5 | 2,85 |
| 8 | (R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,0355 | | 0,402 | 0,255 |
| 9 | 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 | 0,268 | 0,0377 | >2 | | |
| 10 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. | | 0,103 | | 0,281 | 0,362 |
| 11 | 1-((1r,4r)-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 | 0,0931 | | 0,479 | | |
| 12 | 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 | 0,252 | | >2 | | |
| 13 | 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 | 0,351 | | >2 | | |

La Tabla 3 muestra los valores para la inhibición tanto de sustratos directos como indirectos de TORC1 y TORC2 en la línea celular HCT116 (Cl₅₀ en µM).

Tabla 3

| No. de Comp. B- | Nombre del Compuesto | MSD p70S6K (IGF) | Luminex p70S6K (IGF) | MSD GSK-3 β (IGF) | Luminex GSK-3 β (IGF) | Luminex PRAS 40 (IGF) |
|-----------------|--|------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 1 | 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 | | 2,12 | | 1,74 | 2,61 |
| 2 | 1-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | 1,24 | | | |
| 3 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 1,82 | | 1,29 | 1,37 |
| 4 | 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,0966 | | 0,0962 | 0,12 |
| 5 | 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 | | 0,514 | | | 0,762 |
| 6 | 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,654 | | | 0,492 |
| 7 | 1-etil-6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | 0,47 | | | 1,02 |
| 8 | (R)-7-(6-(1-hidroxi etil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,091 | | | 0,16 |
| 9 | 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 | 0,846 | 0,103 | >2 | | |
| 10 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona. | | 0,191 | | 0,359 | 0,43 |
| 11 | 1-((1r,4r)-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 | 0,157 | | 0,202 | | |
| 12 | 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 | 0,846 | | >2 | | |
| 13 | 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 | 0,941 | | >2 | | |

La Tabla 4 muestra los valores para la inhibición tanto de sustratos directos como indirectos de TORC1 y TORC2 en la línea celular PC3 (CI₅₀ en μ M).

Tabla 4.

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3 β | Lumine x GSK-3 β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| 1 | 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | 0,557 | | >1,5 | >1,5 |
| 2 | 6-(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 | 0,046 | 0,030 | >1,5 | 0,255 | 0,180 |
| 3 | 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 | | 0,247 | | 2,594 | 1,305 |

ES 2 669 269 T3

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|--|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 4 | 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 | | 0,134 | | 1,114 | 0,678 |
| 5 | 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 | | 0,156 | | 0,964 | 1,751 |
| 6 | 1-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | | | | |
| 7 | 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 | | 0,034 | | 0,179 | 0,140 |
| 8 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,116 | | 0,627 | 0,688 |
| 9 | 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,004 | 0,008 | 0,213 | 0,043 | 0,037 |
| 10 | 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 | | 0,066 | | 1,431 | 0,624 |
| 11 | 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,201 | | 1,166 | 0,754 |
| 12 | 1-etil-6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,436 | 0,079 | >5 | 0,936 | 1,117 |
| 13 | (R)-7-(6-(1-hidroxi-etil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; | | | | | |
| 14 | 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 | 0,031 | 0,010 | 0,366 | 0,366 | 0,061 |
| 15 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,082 | 0,032 | >0,5 | 0,240 | 0,096 |
| 16 | 1-((1r,4r)-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 | 0,013 | 0,003 | 0,152 | 0,141 | 0,043 |
| 17 | 4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,549 | | >5 | 2,899 |
| 18 | 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 | | 0,004 | | 0,037 | 0,027 |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 19 | 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 | | 0,006 | | 0,156 | 0,053 |
| 20 | 7-(3-fluoro-4-(4H-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 | | 0,006 | | >0,05 | >0,05 |
| 21 | 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 | | 0,105 | | 1,684 | 0,795 |
| 22 | 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 | | 0,086 | | 2,982 | 1,141 |
| 23 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,207 | | 1,769 | 1,445 |
| 24 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,843 | | >5 | 3,655 |
| 25 | 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 | | 0,094 | | 1,777 | 0,705 |
| 26 | 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 | | 0,104 | | 1,431 | 0,498 |
| 27 | 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 | | 0,008 | | 0,032 | 0,027 |
| 28 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,452 | | >5 | 2,361 |
| 29 | 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,235 | | >5 | 2,134 |
| 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 | | 0,001 | | 0,021 | 0,005 |
| 31 | 1-bencil-7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,002 | | >5 | 0,014 |
| 32 | 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 | | 0,012 | | 0,169 | 0,059 |
| 33 | 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 | | 0,001 | | 0,081 | |

ES 2 669 269 T3

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|--|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 34 | 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 | | 0,021 | | >5 | 1,519 |
| 35 | 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,815 | | | |
| 36 | 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 | | 0,016 | | | |
| 37 | 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 | | 0,024 | | | |
| 38 | 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 4,999 | | >5 | 3,250 |
| 39 | 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,283 | | >5 | 1,405 |
| 40 | 6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 1,522 | | >5 | >5 |
| 41 | 6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,746 | | 3,184 | 4,996 |
| 42 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,016 | | 0,268 | 0,044 |
| 43 | 1-(2-metoxietil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | 0,201 | | 0,214 | 0,524 |
| 44 | 6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,017 | | 0,313 | 0,098 |
| 45 | 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 | | 0,053 | | 0,738 | 1,093 |
| 46 | 1-(((1r,4r)-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 | | 0,027 | | 0,218 | 0,144 |
| 47 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,497 | | 3,110 | 1,466 |
| 48 | 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,080 | | 0,502 | 0,415 |
| 49 | 7-(1H-indol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,468 | | 3,844 | 1,992 |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 50 | 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 | | 0,048 | | >0,5 | >0,5 |
| 51 | 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 | | 0,046 | | 0,859 | 0,816 |
| 52 | 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 | | 0,088 | | 1,103 | 0,960 |
| 53 | 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 | | 0,232 | | 1,139 | 1,158 |
| 54 | 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 | 0,031 | 0,013 | 0,181 | 0,370 | 0,039 |
| 55 | 7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,025 | | 0,341 | 0,228 |
| 56 | 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 | | 0,045 | | 0,269 | 0,113 |
| 57 | 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 | | 0,006 | | 0,170 | 0,123 |
| 58 | 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 | | 0,048 | | 0,507 | 0,209 |
| 59 | 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 | | 0,028 | | 0,126 | 0,099 |
| 60 | 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 | | 0,010 | | 0,058 | 0,055 |
| 61 | 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 | | 0,003 | | 0,033 | 0,021 |
| 62 | 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,033 | | 0,568 | 0,349 |
| 63 | 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida | | 0,216 | | 0,927 | 0,842 |
| 64 | 1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,061 | | 0,299 | 0,349 |
| 65 | 1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,040 | | 0,266 | 0,207 |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 66 | 1-(((1s,4s)-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 | | 0,004 | | 0,015 | 0,012 |
| 67 | 7-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 68 | 6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,752 | | >1,5 | >1,5 |
| 69 | 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 | 0,080 | 0,031 | 0,394 | 0,342 | 0,285 |
| 70 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,540 | | 0,700 | >1,5 |
| 71 | 1-(((1s,4s)-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 | | 0,006 | | 0,040 | 0,037 |
| 72 | 1-(((1r,4r)-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 | | 0,012 | | 0,310 | 0,105 |
| 73 | 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 | | 0,054 | | 0,671 | 0,261 |
| 74 | 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 | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 75 | 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,173 | | >1,5 | >1,5 |
| 76 | 6-(6-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ipetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 77 | 6-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ipetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 78 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 1,287 | | >1,5 | >1,5 |
| 79 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,981 | | >1,5 | >1,5 |
| 80 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,133 | | 0,841 | 0,724 |
| 81 | 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,134 | | >1,5 | 0,847 |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 82 | 5-(8-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida | | 0,467 | | >1,5 | >1,5 |
| 83 | 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzotrilo | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 84 | 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 85 | 3-((7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzotrilo | | 0,027 | | 0,030 | 0,139 |
| 86 | 5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida | | 0,310 | | 0,939 | >1,5 |
| 87 | 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 | | 0,910 | | >1,5 | >1,5 |
| 88 | 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 | | 0,003 | | 0,008 | 0,023 |
| 89 | 5-(8-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida | | 0,102 | | 0,860 | 1,013 |
| 90 | 3-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida | | 1,328 | | >1,5 | >1,5 |
| 91 | 1-(((1r,4r)-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 | | 0,002 | | 0,004 | 0,007 |
| 92 | 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)benzotrilo | | 0,001 | | 0,008 | 0,009 |
| 93 | 1-((1r,4r)-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 | 0,001 | 0,000 | >0,0015 | 0,002 | 0,000 |
| 94 | 7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,209 | | >1,5 | >1,5 |
| 95 | 5-(8-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida | | 0,029 | | 0,234 | 0,308 |
| 96 | 4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida | | 0,129 | | 0,721 | 0,919 |
| 97 | 1-etil-7-(1H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 98 | 1-óxido de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(8-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina | | 0,825 | | >1,5 | >1,5 |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|--|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 99 | 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 | | 0,011 | | 0,348 | 0,274 |
| 100 | 7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,015 | | 0,608 | 0,564 |
| 101 | 7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,469 | | >1,5 | >1,5 |
| 102 | 1-etil-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 103 | 1-etil-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | 0,150 | >0,5 | 0,153 | 0,696 |
| 104 | 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | <0,0015 | | 0,168 | 0,106 |
| 105 | 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,252 | | >1,5 | >1,5 |
| 106 | 7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | >1,5 | | >1,5 | >1,5 |
| 107 | 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,143 | | >1,5 | >1,5 |
| 108 | 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,005 | | 0,037 | 0,031 |
| 109 | 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | | 0,367 | | >1,5 | >1,5 |
| 110 | 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,022 | | >0,15 | | |
| 111 | 6-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,058 | | >0,15 | | |
| 112 | 7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,036 | | >0,5 | | |
| 113 | 7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |
| 114 | 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,184 | | 2,026 | | |
| 115 | 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |

ES 2 669 269 T3

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 116 | 7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,303 | | 3,990 | | |
| 117 | 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >5 | | >5 | | |
| 118 | 5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida | 0,170 | | 3,930 | | |
| 119 | 4-etil-6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,010 | | 0,323 | | |
| 120 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,012 | | 0,099 | | |
| 121 | 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 | 0,000 | | 0,015 | | |
| 122 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,006 | | 0,323 | | |
| 123 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,013 | | >0,5 | | |
| 124 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,289 | | >0,5 | | |
| 125 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,073 | | >0,5 | | |
| 126 | 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,480 | | 1,141 | | |
| 127 | 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 | 0,004 | | 0,033 | | |
| 128 | 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 | 0,021 | | 0,001 | | |
| 129 | 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 | 0,001 | | >0,5 | | |
| 130 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | <0,000835 | | 0,012 | | |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 131 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,118 | | >0,5 | | |
| 132 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,222 | | >0,5 | | |
| 133 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((1s,4s)-4-hidoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,061 | | >0,5 | | |
| 134 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,172 | | >0,5 | | |
| 135 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >1,5 | | >1,5 | | |
| 136 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,082 | | >0,5 | | |
| 137 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,052 | | 0,394 | | |
| 138 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,040 | | 0,181 | | |
| 139 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,040 | | >0,5 | | |
| 140 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-hidoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,070 | | >0,5 | | |
| 141 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(((1s,4s)-4-hidoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,042 | | | | |
| 142 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-hidoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,018 | | >0,5 | | |
| 143 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(((1s,4s)-4-hidoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,004 | | >0,5 | | |
| 144 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((1r,4r)-4-hidoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |

ES 2 669 269 T3

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3β | Lumine x GSK-3β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|--|------------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 145 | 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |
| 146 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,012 | | >0,5 | | |
| 147 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | <0,0015 | | >0,5 | | |
| 148 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | <0,0015 | | 0,065 | | |
| 149 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,173 | | >5 | | |
| 150 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,038 | | >0,5 | | |
| 151 | 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 | 0,120 | | >0,5 | | |
| 152 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,020 | | >0,5 | | |
| 153 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |
| 154 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 1,515 | | >5 | | |
| 155 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,040 | | 0,240 | | |
| 156 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,010 | | | | |
| 157 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,037 | | | | |
| 158 | 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,036 | | | | |

| No. de Comp. C- | Nombre químico | MSD p70S6K | Luminex p70S6K | MSD GSK-3 β | Lumine x GSK-3 β | Lumine x PRAS40 |
|-----------------|---|------------|----------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| 159 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,006 | | >0,5 | | |
| 160 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | <0,0015 | | >0,5 | | |
| 161 | 7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,385 | | 2,790 | | |
| 162 | 7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 4,752 | | >5 | | |
| 163 | 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |
| 164 | 6-(4-metil-6-(1H-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 | 0,001 | | 0,275 | | |
| 165 | 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,000 | | 0,003 | | |
| 166 | 1-etil-7-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | >0,5 | | >0,5 | | |
| 167 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | <0,0015 | | <0,0015 | | |
| 168 | 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,000 | | | | |
| 169 | 6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona | 0,419 | | 2,815 | | |

Como puede observarse en las Tablas 2-4, los compuestos de fórmulas I, III y IV son capaces de inhibir tanto los sustratos directos como indirectos de TORC1 y TORC2 en varias líneas celulares de cáncer, mostrando determinados compuestos una potencia submicromolar para uno o más sustratos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar o medir la inhibición de la actividad de la quinasa TOR en un paciente, que comprende medir la cantidad de PRAS40, GSK3 β o p70S6K1 fosforilado en sangre, piel, tumor y/o células tumorales circulantes en una muestra biológica de de dicho paciente, antes de y después de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, clatrato o solvato de este farmacéuticamente aceptable, a dicho paciente, en el que PRAS40, GSK3 β o p70S6K1 menos fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, clatrato o solvato de este farmacéuticamente aceptable, respecto a la cantidad de PRAS40, GSK3 β o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, clatrato o solvato de este farmacéuticamente aceptable, indica la inhibición de la actividad de la quinasa TOR y en el que la cantidad de PRAS40, GSK3 β o p70S6K1 fosforilado en dicha muestra biológica se mide usando citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica usando anticuerpos específicos de la fosforilación, transferencia western o inmunofluorescencia.

15

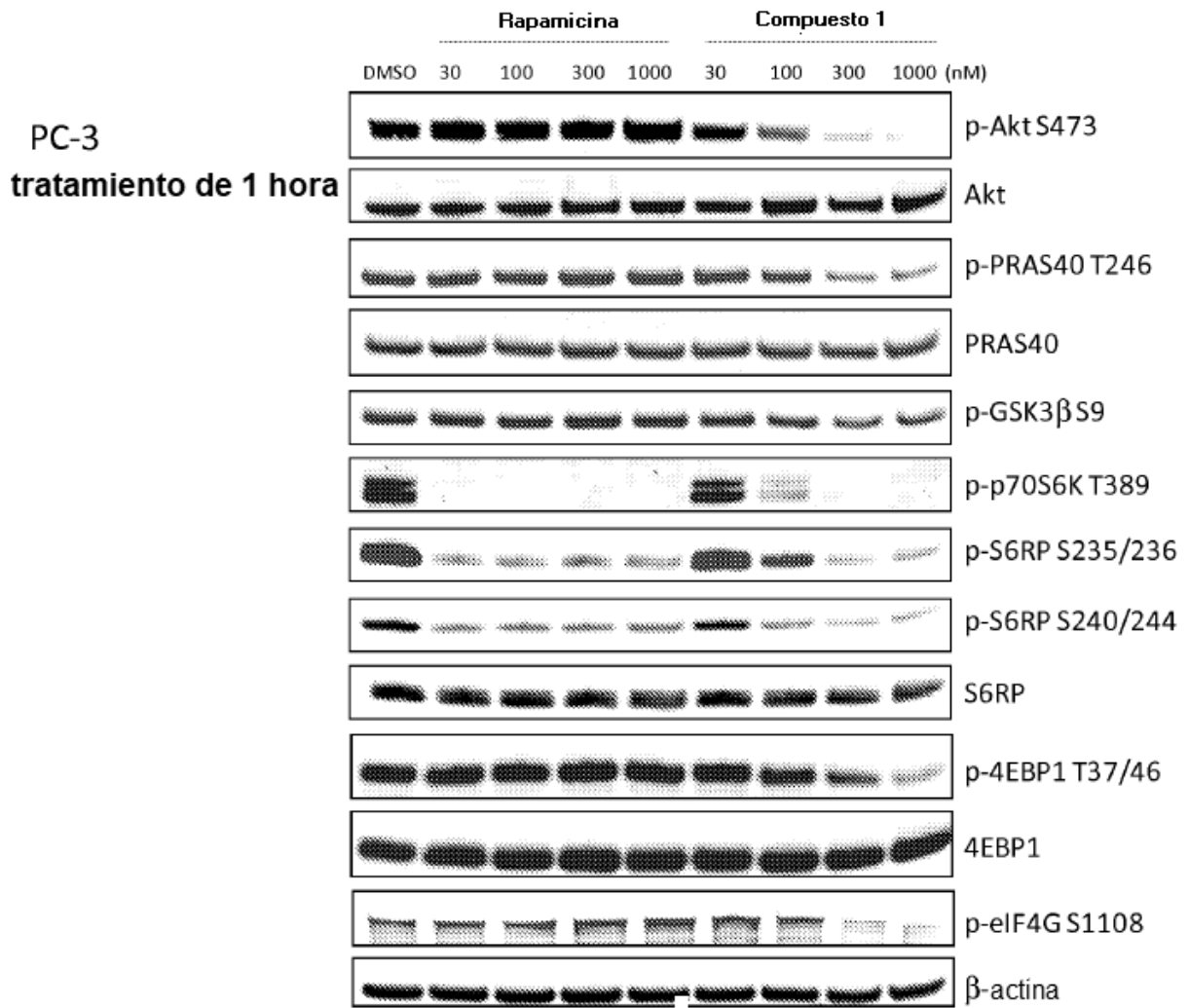


FIG. 1