

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 874**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/US2013/031206**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138557**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13713006 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2825170**

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

30 Prioridad:

15.03.2012 US 201261611361 P
18.10.2012 US 201261715323 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

XU, SHUICHAN;
HEGE, KRISTEN MAE;
RAYMON, HEATHER y
WONG, LILLY LORAINE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 677 874 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer con inhibidores de la cinasa TOR

1. CAMPO

5 En la presente memoria se dan a conocer métodos para tratar o prevenir el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a un paciente que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

2. Antecedentes

10 La conexión entre la fosforilación anormal de las proteínas y la causa o la consecuencia de las enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. De acuerdo con esto, las proteína cinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véase Cohen, *Nature*, 1: 309-315 (2002). Se han utilizado diversos inhibidores de las proteína cinasas en la práctica clínica para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como el cáncer y las enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen la diabetes y el accidente cerebrovascular. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, "Handbook of Experimental Pharmacology", Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

15 Las proteína cinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y juegan un papel crítico en la señalización celular. Las proteína cinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteína cinasas están implicadas en las rutas de señalización específicas que regulan funciones celulares, tales como, pero sin limitarse a ellas, el metabolismo, la progresión del ciclo celular, la adherencia celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. Las disfunciones de la
20 señalización celular se han asociado con muchas enfermedades, las más caracterizadas de las cuales incluyen el cáncer y la diabetes. Están bien documentadas la regulación de la transducción de señales por citocinas y la asociación de las moléculas señalizadoras con los protooncogenes y los genes supresores de tumores. De igual forma, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y las afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteína cinasas. Véase, p. ej., Sridhar *et al. Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones víricas y las afecciones relacionadas con ellas también se han asociado con la regulación de las proteína cinasas. Park *et al. Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

30 Dado que las proteína cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteína cinasas juegan un papel fundamental, son procesos celulares asociados a numerosas afecciones, tales como, pero sin limitarse a ellas, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y las enfermedades relacionadas con ella, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

35 Las proteína cinasas se han vuelto dianas atractivas para el tratamiento de los cánceres. Fabbro *et al., Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002). Se ha propuesto que la implicación de las proteína cinasas en el desarrollo de las malignidades del ser humano puede ocurrir mediante:

40 (1) reorganizaciones genómicas (p. ej., BCR-ABL en la leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a la activación constitutiva de la cinasa activa, tal como la leucemia mielógena aguda y los tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad cinasa por la activación de oncogenes o la pérdida de las funciones de supresión de tumor, tal como en los cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad cinasa por sobreexpresión, como en el caso del EGFR, y (5) la expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y al mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro *et al., Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002).

45 El esclarecimiento de lo intrincado de las rutas de las proteína cinasas y la complejidad de la relación e interacción entre ellas y con las diversas proteína cinasas y las rutas de las cinasas resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de las proteína cinasas que tengan acciones beneficiosas sobre múltiples cinasas o múltiples rutas de cinasas. De acuerdo con esto, existe una necesidad de nuevos moduladores de cinasas.

50 La proteína denominada mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos), que también se denomina FRAP, RAFTI o RAPT1), es una proteína cinasa de Ser/Thr de 2549 aminoácidos que se ha demostrado que es una de las proteínas más críticas en la ruta de mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis y Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006). mTOR existe dentro de dos complejos: mTORC1 y mTORC2. Mientras que mTORC1 es sensible a los análogos de la rapamicina (tales como el temsirolimus o el everolimus), mTORC2 es muy insensible a la rapamicina. En especial, la rapamicina no es un inhibidor de la cinasa TOR. Varios inhibidores de mTOR han sido evaluados, o se están evaluando, en ensayos clínicos para el
55 tratamiento del cáncer. Se aprobó el uso del temsirolimus en el carcinoma de células renales en 2007 y el sirolimus se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante de riñón. El everolimus se aprobó en 2009 para los pacientes con carcinoma de células renales que han progresado en presencia de inhibidores del receptor del factor

de crecimiento endotelial vascular, en 2010 para el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA, por sus siglas en inglés) asociado a la esclerosis tuberosa (TS, por sus siglas en inglés) en pacientes que requieren terapia pero que no son candidatos para la resección quirúrgica, y en 2011 para los tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET, por sus siglas en inglés) en pacientes con una enfermedad no extirpable, localmente
5 avanzada o metastásica. Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la cinasa TOR adicionales.

La cita o la identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no se debe considerar como una admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

3. Compendio

10 En la presente memoria se proporciona la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método para tratar el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

15 Además en la presente memoria se proporciona la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método para mejorar los Criterios de Evaluación de la Respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1) de un paciente, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de 1-etil-7-(2-
20 metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

A lo largo de la solicitud, la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona se describe como «Compuesto 1».

25 Las presentes realizaciones se pueden entender más en detalle por referencia a la descripción detallada y a los ejemplos, que pretenden ilustrar las realizaciones no limitantes.

4. Descripción detallada

4.1 Definiciones

Un grupo «alquilo» es un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificada, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*tert*-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitarse a ellos, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, 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 de ejemplo y en las realizaciones descritas en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); hidroxilo; alcoxi; alcóxialquilo; 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; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂, u O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo «alqueno» es un hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificada 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 ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo y similares. El doble enlace de un grupo alqueno puede estar sin conjugar o conjugado a otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede estar sustituido o sin sustituir.

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 varios anillos condensados o puenteados que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono del anillo oscila de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un único anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de múltiples anillos o anillos puenteados, tales como adamantilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo,

butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanona y similares.

5 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 de 6 a 14 carbonos y, en otras, de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. La frase «grupos arilo» también incluye los grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos condensados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

10 Un grupo «heteroarilo» es un sistema de anillos arílicos que tiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, en donde los demás átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas realizaciones, el sistema de anillos heteroarílicos es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo (por ejemplo, isobenzofurán-1,3-diimina), indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolopiridilo o 1H-pirrol[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, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y grupos quinazolinilo.

25 Un «heterociclilo» es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático, en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están reemplazados de manera independiente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros de tales grupos tienen anillos con de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 8 miembros. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (a saber, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclilalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La frase heterociclilo incluye especies de anillos condensados, que incluyen los que comprenden grupos no aromáticos y aromáticos condensados, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos puenteados que contienen un heteroátomo, tal como, pero sin limitarse a él, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterocíclico incluyen, pero sin limitarse a ellos, 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, dihidroditionilo, 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, pirazolopiridilo, 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, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahydroindolilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, tetrahydrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahydroimidazopiridilo, tetrahydrotriazolopiridilo y tetrahydroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a ellos, grupos piridilo o morfolinilo, que están 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-sustituidos o disustituidos con diversos sustituyentes, tales como los enumerados a continuación.

50 Un grupo «cicloalquilalquilo» es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, en el cicloalquilo, o en ambas porciones alquilo y cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez.

55 Un grupo «aralquilo» es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde el alquilo y el arilo son como se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, en el arilo o en ambas porciones alquilo y arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilalquil)alquilo condensados, tal como 4-etilindanilo.

60 Un grupo «heterociclilalquilo» es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde el alquilo y el heterociclilo son tal y como se definen más arriba. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, en el heterociclilo o en ambas porciones alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo

representativos incluyen, pero sin limitarse a ellos, 4-etilmorfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridina-3-ilmetilo, (tetrahidro-2H-pirán-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-iletilo, e indol-2-ilpropilo.

Un «halógeno» es flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 Un grupo «hidroxialquilo» es un grupo alquilo tal y como está descrito más arriba sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo «alcoxi» es -O-(alquilo), en donde alquilo está definido más arriba.

Un grupo «alcoxialquilo» es -(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo está definido más arriba.

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

- 10 Un grupo «alquilamino» es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N-(alquilo)₂, en donde cada alquilo es independientemente como está definido más arriba.

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

- 15 Un grupo «aminocarbonilo» es un radical de la fórmula: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) o -C(O)NH₂, en donde cada R[#] es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir, tal y como está definido en la presente memoria.

Un grupo «acilamino» es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R[#]) o -N(alquil)C(O)(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] son independientemente tal y como está definido más arriba.

Un grupo «alquilsulfonilamino» es un radical de la fórmula: -NHSO₂(R[#]) o -N(alquil)SO₂(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] son tal y como está definido más arriba.

- 20 Un grupo «urea» es un radical de la fórmula: -N(alquil)C(O)N(R[#])₂, -N(alquil)C(O)NH(R[#]), -N(alquil)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]), o -NH(CO)NHR[#], en donde cada alquilo y R[#] son independientemente tal y como está definido más arriba.

- 25 Cuando 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 los encontrados en los compuestos y realizaciones de ejemplo descritos en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); 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; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o sin condensar (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o sin condensar (p. ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); heteroarilo o arilo monocíclico o policíclico condensado o sin condensar (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilalcoxi.

- 35 Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «sale(s) farmacéuticamente aceptable(s)» hace referencia a una sal preparada a partir de un ácido o una base no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen un ácido y una base inorgánicos, y un ácido y una base orgánicos. Las sales por adición de una base farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto 1 incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales metálicas obtenidas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o las sales orgánicas obtenidas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, 45 fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y *p*-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Así pues, los ejemplos de sales específicas incluyen las sales de hidrocloruro y de mesilato. Otras se conocen bien en la técnica, véase, por 50 ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Tal y como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término «clatrato» hace referencia a un inhibidor de la cinasa TOR, o a una sal del mismo, en forma de una estructura cristalina que contiene

espacios (p. ej., canales) que tienen una molécula hospedadora (p. ej., un disolvente o agua) atrapada dentro o una estructura cristalina en donde un inhibidor de la cinasa TOR es una molécula hospedada.

5 Tal y como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término «solvato» hace referencia a un inhibidor de la cinasa TOR, o a una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Tal y como se describe en la presente memoria, el solvato puede ser un hidrato.

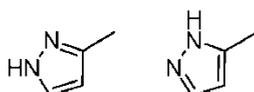
Tal y como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término «hidrato» hace referencia a un inhibidor de la cinasa TOR, o a una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

10 Tal y como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término «profármaco» hace referencia a un derivado del inhibidor de la cinasa TOR que puede hidrolizar, oxidar o, si no, reaccionar en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para dar un compuesto activo, en concreto un inhibidor de la cinasa TOR. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a ellos, derivados y metabolitos de un inhibidor de la cinasa TOR que incluyen restos biohidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los profármacos de los compuestos con grupos funcionales carboxilo pueden ser los ésteres de alquilo inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente por esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse típicamente con métodos bien conocidos, tales como los descritos en *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).

25 Tal y como se emplea en esta memoria y a menos que se indique otra cosa, el término «estereoisómero» o «estereoméricamente puro» hace referencia a un estereoisómero del Compuesto 1 que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. El Compuesto 1 puede tener centros quirales y se pueden encontrar como racematos, enantiómeros individuales y diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas las formas isoméricas están incluidas en las realizaciones descritas en la presente memoria, que incluyen las mezclas de las mismas. La utilización de formas estereoméricamente puras de tal Compuesto 1, así como la utilización de mezclas de esas formas están englobadas por las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros del Compuesto 1 se pueden utilizar en la invención y las composiciones descritas en la presente memoria. Estos isómeros se pueden sintetizar asimétricamente o resolver con técnicas estándares, tales como las columnas quirales o agentes de resolución quiral. 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* pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

45 Se debería señalar también que el Compuesto 1 puede incluir los isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, y los isómeros *cis* y *trans* o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 se aísla como el isómero *cis* o como el *trans*. En otras realizaciones, el Compuesto 1 es una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*.

50 «Tautómeros» hace referencia a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se halle el compuesto y pueden ser diferentes en función de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o es una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden mostrar las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros de cada uno:



55 Tal y como fácilmente entiende el experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomería y todos los tautómeros del Compuesto 1 están dentro del alcance de la presente invención.

También debería señalarse que el Compuesto 1 puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos de uno o varios de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tales como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal y como se emplea en esta memoria, un «isotópologo» es un compuesto isotópicamente enriquecido. El término «isotópicamente enriquecido» hace referencia a un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo. «Isotópicamente enriquecido» se puede referir también a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo. El término «composición isotópica» hace referencia a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de fijación, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes para la toma de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto 1 tal y como están descritas en la presente memoria, tanto si son radioactivas como si no, se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria. En algunas realizaciones, se dan a conocer isotópologos del Compuesto 1, por ejemplo, los isotópologos son Compuesto 1 enriquecido con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

«Tratar» o «tratamiento», tal y como se emplea en esta memoria, significa un alivio, en su totalidad o en parte, del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, o de un síntoma del mismo, o el enlentecimiento o la detención de la progresión o el empeoramiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello o de un síntoma del mismo.

«Prevenir» o «prevención», tal y como se emplea en esta memoria, significa la prevención del comienzo, recidiva o diseminación, en su totalidad o en parte, del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello o de un síntoma del mismo.

El término «cantidad eficaz» en relación con el Compuesto 1 significa una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados al carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, o enlentecer o detener la progresión posterior o el empeoramiento de los síntomas, o el tratamiento o la prevención del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. La cantidad eficaz del Compuesto 1, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de la masa corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg de la masa corporal de un paciente en una dosis unitaria para la administración oral y parenteral. Tal y como será evidente para los expertos en la técnica, se espera que la cantidad eficaz del inhibidor de la cinasa TOR descrita en la presente memoria pueda variar según la gravedad de la indicación que se va a tratar.

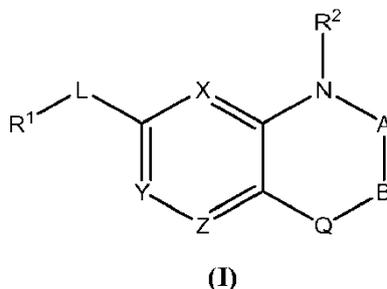
Los términos «paciente» y «sujeto», tal y como se emplean en esta memoria, incluyen un animal, que incluye, pero sin limitarse a ellos, un animal tal como vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de Indias, en una realización un mamífero, en otra realización un humano. En una realización, un «paciente» o «sujeto» es un ser humano que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En una realización, un paciente es un ser humano que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello confirmado histológica o citológicamente, que incluye sujetos que han pasado (o no han sido capaces de tolerar) la terapia estándar contra el cáncer o para quienes no existe una terapia estándar contra el cáncer.

En el contexto del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, el tratamiento se puede valorar mediante la inhibición de la progresión de la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción de los tumores primarios y/o secundarios, el alivio de los síntomas relacionados con el tumor, la mejora de la calidad de vida, el retraso de la aparición de tumores primarios y/o secundarios, el enlentecimiento del desarrollo de los tumores primarios y/o secundarios, la disminución de la aparición de tumores primarios y/o secundarios, el enlentecimiento o disminución de la intensidad de los efectos secundarios de la enfermedad, la parada del crecimiento tumoral y/o la regresión de los tumores, entre otros. En determinadas realizaciones, el tratamiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se puede valorar mediante la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en la sangre y/o las células tumorales en circulación y/o las biopsias de piel o biopsias/aspirados del tumor, antes, durante y/o después del tratamiento con un inhibidor de la cinasa TOR. En otras realizaciones, el tratamiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se puede valorar mediante la inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) en muestras de piel y/o biopsias/aspirados de tumor, tal como mediante la valoración de la cantidad de pDNA-PK S2056 como biomarcador para las rutas de daños en el ADN, antes, durante y/o después del tratamiento con el inhibidor de la cinasa TOR. En una realización, la muestra de piel está irradiada con luz UV. De forma extrema, la inhibición completa hace referencia en la presente memoria a la prevención o quimioprevención. En este contexto, el término «prevención» incluye prevención del comienzo de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello clínicamente evidente o bien prevención del comienzo de una etapa preclínicamente evidente del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. También se pretende que esté comprendida en esta definición la prevención de la transformación en células malignas, o parar o revertir la progresión de las células premalignas hacia células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de los que están en riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

4.2 Inhibidores de la cinasa TOR

El Compuesto 1 dado a conocer en la presente memoria se denomina por lo general «inhibidor de la cinasa TOR». Los inhibidores de la cinasa TOR no incluyen la rapamicina ni los análogos de la rapamicina (rapálogos).

- 5 Tal y como se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



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

- 10 X, Y y Z son en cada aparición, independientemente, N o CR³, en donde al menos uno de X, Y y Z es N, y al menos uno de X, Y y Z es CR³;

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 15 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

R³ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -NHR⁴ o -N(R⁴)₂; y

- 20 R⁴ es en cada aparición, independientemente, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

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

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

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

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

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- juntos forman -C(O)NR³-.
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde Y es CR³.

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

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

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

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

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

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

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

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

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

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- juntos forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o sin sustituir, y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden ser aquellos en donde -A-B-Q- juntos forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o sin sustituir, y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 40 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden no incluir compuestos en donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 45 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden no incluir compuestos en donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), amino, aminoalquilo(C₁₋₁₂), halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), -CF₃, alcoxi(C₁₋₁₂), ariloxi, arilalcoxi(C₁₋₁₂), -CN, -OCF₃, -COR_g, -COOR_g, -CONR_gR_h, -NR_gCOR_h, -SO₂R_g, -SO₃R_g o -SO₂NR_gR_h, en donde cada R_g y R_h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆); o A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos independientemente
- 50

seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, dicho anillo heteroaromático monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), amino, aminoalquilo(C₁₋₁₂), halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₁₂), arilo, arilalcoxi(C₁₋₁₂), -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i o -SO₂NR_iR_j, en donde cada R_i y R_j se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆); o A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 átomos de uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), amino, aminoalquilo(C₁₋₁₂), halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₁₂), arilo, arilalcoxi(C₁₋₁₂), -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR_l, -NR_kCOR_l, -NR_kSO₂R_l, -SO₂R_k, -SO₃R_k o -SO₂NR_kR_l, en donde cada R_k y R_l se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo, arilalquilo(C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo(C₁₋₆), y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

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

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

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden no incluir compuestos en donde 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 sin sustituir, y R² es H, metilo o etilo sustituido.

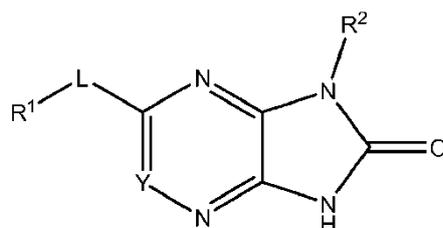
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden no incluir compuestos en donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R¹ es H, alquilo(C₁₋₈), alqueno(C₂₋₈), arilo o cicloalquilo, y L es NH.

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden no incluir compuestos en donde R¹ es una oxazolidinona sustituida o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (I) pueden no incluir uno o varios de los siguientes compuestos: 1,7-dihidro-2-fenil-8H-purín-8-ona, 1,2-dihidro-3-fenil-6H-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazín-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.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

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

L es un enlace directo, NH u O;

Y es N o CR³;

R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

- 5 R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

R³ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -NHR⁴ o -N(R⁴)₂; y

- 10 R⁴ es en cada aparición alquilo(C₁₋₈) independientemente sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

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

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

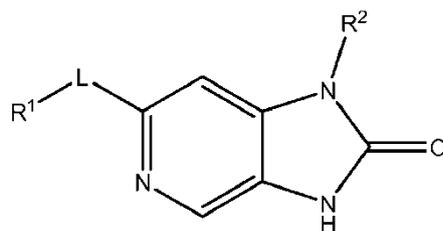
- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ia) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (Ia) pueden no incluir compuestos en donde Y es CH, L es un enlace directo, R¹ es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

- 40 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

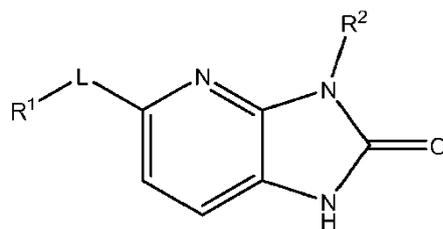
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ib) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 35 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ic):



(Ic)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

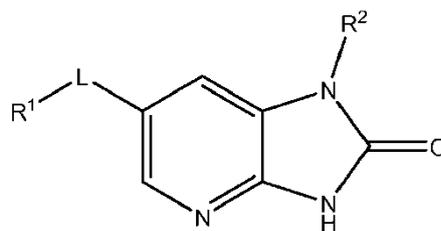
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxí, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ic) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 35 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Id):



(Id)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, los compuestos de heteroarilo de la fórmula (Id) son aquellos en donde R² es H.

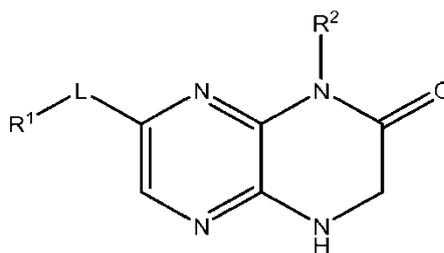
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Id) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 35 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ie):



(Ie)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

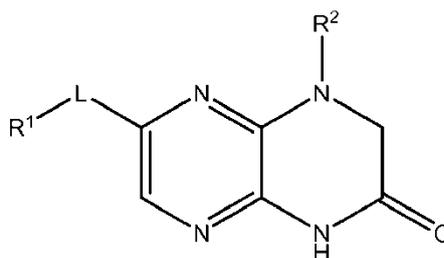
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxí, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ie) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 35 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (If):



(If)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

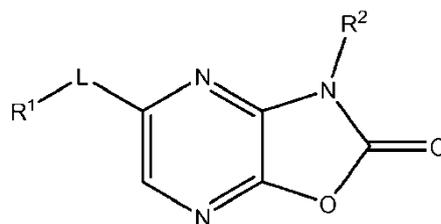
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (If) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 35 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ig):



(Ig)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 5 R¹ es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, alqueno(C₂₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como quinolina sustituida o sin sustituir, piridina sustituida o sin sustituir, pirimidina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir, o tiofeno sustituido o sin sustituir.

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

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (Ig) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido o sin sustituir y R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

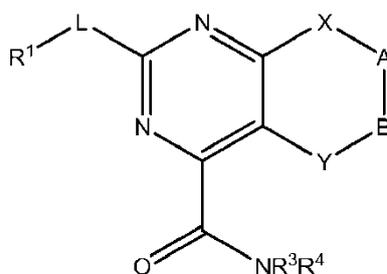
- 6-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-hidroxi piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 6-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxi propan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 hidrocloreto de 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 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-((tetrahidrofurán-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 1-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahidrofurán-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;
 hidrocloreto de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 6-(4-hidroxifenil)-1-(3-(2-oxopirrolidín-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 hidrocloreto 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;
 hidrocloreto de 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 6-(4-(5-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 dihidrocloreto de 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-(2-hidroxi propan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-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-imidazol[4,5-b]piridin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 1-(2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 6-(4-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-((5-oxopirrolidín-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-pirán-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;
- 15 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-pirán-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-oxopirrolidín-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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidín-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-pirán-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;
- 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;
- 25 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilamino)pirimidín-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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(2-metoxietilamino)pirimidín-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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 6-(4-(5-oxopirrolidín-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 6-(4-(pirrolidín-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(5-(hidroximetil)tiofén-2-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- (1r,4r)-4-(6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 (1s,4s)-4-(6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-oxopirrolidín-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5 6-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-(hidroximetil)tiofén-2-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(5-(2-hidroxi-etil)tiofén-2-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(pirimidín-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 10 6-(6-fluoropiridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-pirán-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-oxopirrolidín-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 15 6-(2-aminopirimidín-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;
 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-pirán-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;
 20 6-(4-(hidroximetil)tiofén-2-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 25 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-pirán-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;
 (S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 30 (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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 35 6-(2-aminopirimidín-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 hidrocloreto 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-pirán-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 1-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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;
 5 (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-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (1r,4r)-4-(6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida; y
 6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,
 10 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

- 15 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:
 R¹ es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;
 -X-A-B-Y- juntos forman -N(R²)CH₂C(O)NH-, -N(R²)C(O)CH₂NH-, -N(R²)C(O)NH-, -N(R²)C=N-, o -C(R²)=CHNH-;
 20 L es un enlace directo, NH u O;
 R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y
 R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo(C₁₋₈).
 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman
 25 -N(R²)CH₂C(O)NH-.
 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman
 -N(R²)C(O)CH₂NH-.
 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman
 -N(R²)C(O)NH-.
 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman
 -N(R²)C=N-.
 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman
 -C(R²)=CHNH-.
 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde L es un enlace directo.
 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir o quinolina sustituida o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^1 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclopentilo sustituido o sin sustituir.

- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir o quinolina sustituida o sin sustituir.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^1 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclopentilo sustituido o sin sustituir.

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

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es alquilo(C_{1-8}) sin sustituir, tal como metilo sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

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

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde R^2 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclohexilo sustituido o sin sustituir o cicloheptilo sustituido o sin sustituir.

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

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

- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$ y R^2 es arilo sin sustituir, tal como fenilo sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, y R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, y R^3 y R^4 son H.

- 35 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, L es un enlace directo, R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, y R^3 y R^4 son H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, y R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

- 40 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, y R^3 y R^4 son H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, L es un enlace directo, R^1 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, R^2 es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir, y R^3 y R^4 son H.

- 45 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, L es un enlace directo y R^2 es alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

- 50 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden ser aquellos en donde -X-A-B-Y- juntos forman $-N(R^2)C(O)NH-$, R^1 es arilo sustituido o sin sustituir, L es un enlace directo y R^2 es alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

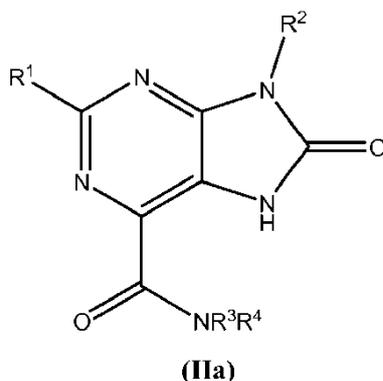
Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 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-hidroxi-etil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-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.

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden no incluir compuestos en donde R² es un furanósido sustituido o sin sustituir.

15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (II) pueden no incluir nucleósidos de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIa):



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

R¹ es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

25 R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo(C₁₋₈).

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido.

30 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir o quinolina sustituida o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclopentilo sustituido o sin sustituir.

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

35 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir, tal como metilo sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

40 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclohexilo sustituido o sin sustituir o cicloheptilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

5 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden ser aquellos en donde R³ y R⁴ son H.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden no incluir 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.

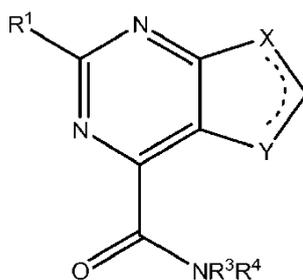
10

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden no incluir compuestos en donde R² es un furanósido sustituido.

15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden no incluir compuestos en donde R² es un furanósido sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIa) pueden no incluir nucleósidos de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIb):



(IIb)

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



es -C(R²)=CH-NH- o -N(R²)-CH=N-;

25 R¹ es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo(C₁₋₈).

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir o quinolina sustituida o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclopentilo sustituido o sin sustituir.

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir, tal como metilo sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclohexilo sustituido o sin sustituir o cicloheptilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R³ y R⁴ son H.

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---C(R}^2\text{)=CH---NH}$ y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---N(R}^2\text{)=CH=N}$ y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo, y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 20 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir 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-hidroxietyl)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxietyl)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxiopropil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxiopropil)-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.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en donde R² es ciclobutilo sustituido cuando $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N}$.

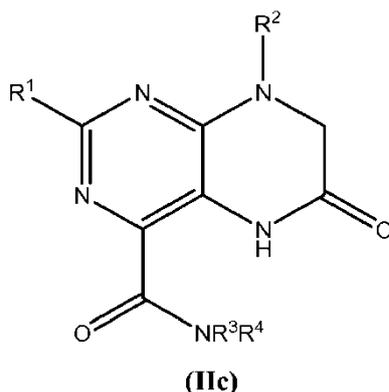
- 25 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en donde R² es un furanósido sustituido cuando $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N}$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en donde R² es pirimidina sustituida cuando $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---C(R}^2\text{)=CH-N}$.

- 30 Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en donde R² es oxetano sustituido cuando $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N}$.

Los inhibidores de la cinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en donde R² es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando $\text{---X} \text{---} \text{---} \text{Y---}$ es $\text{---N(R}^2\text{)-CH=N}$.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc):



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

R¹ es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

5 R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo(C₁₋₈).

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

10 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir o quinolina sustituida o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclopentilo sustituido o sin sustituir.

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir, tal como metilo sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

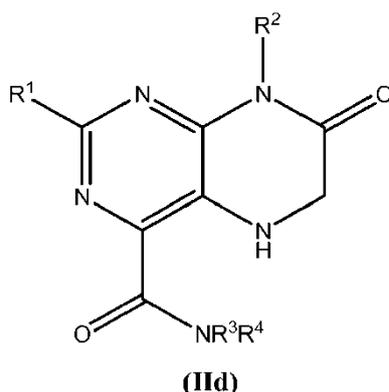
20 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclohexilo sustituido o sin sustituir o cicloheptilo sustituido o sin sustituir.

25 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IIc) pueden ser aquellos en donde R³ y R⁴ son H.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (II d):



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

R¹ es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

35 R² es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir; y

R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo(C₁₋₈).

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

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, tal como piridina sustituida o sin sustituir, indol sustituido o sin sustituir o quinolina sustituida o sin sustituir.

- 5 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclopentilo sustituido o sin sustituir.

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

- 10 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R² es alquilo(C₁₋₈) sin sustituir, tal como metilo sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

- 15 Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, tal como ciclohexilo sustituido o sin sustituir o cicloheptilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de la cinasa TOR de la fórmula (IId) pueden ser aquellos en donde R³ y R⁴ son H.

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

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;

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;

- 25 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;

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;

- 30 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;

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;

- 35 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;

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;

- 40 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;
 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;
 5 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;
 10 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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;
 15 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
 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;
 20 9-*tert*-butil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 [2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida;
 2-fenil-5H-pirrolo[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;
 25 2-(4-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-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;
 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;
 30 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida; 9-isopropil-2-(3-hidroxifenil)-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;
 35 2-(2-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 ácido 4-[6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purín-2-il]-benzoico;
 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purín-2-il)benzoato de metilo;
 ácido 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purín-2-il)benzoico;
- 5 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;
- 10 2-(3-carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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;
- 15 2-[4-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 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;
- 20 2-[4-(1-hidroxiisopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[3-(1-hidroxiisopropil)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;
- 25 9-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 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-carboxamide;
- 30 9-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 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;
- 35 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
 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;

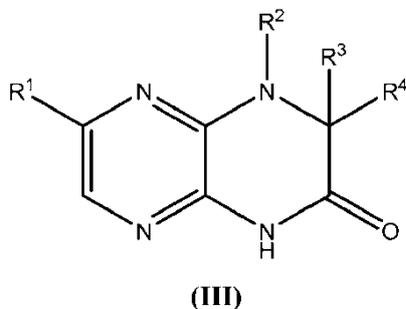
- 9-(4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[3-(difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 5 2-(6-hidroxi piridin-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-purín-2-ilamino)ciclohexilo;
 10 (R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (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-purín-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;
 15 2-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-hidroxi piridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-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;
 20 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxi etilamino)-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;
 25 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 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;
 30 9-(2-*tert*-butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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-hidroxi piridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 35 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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;
 9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 5 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-7H-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-indén-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 10 2-(3-hidroxifenil)-9-isobutil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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;
 15 2-(3-hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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-pirán-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 20 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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;
 25 2-bencimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 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;
 30 (R)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofurán-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (S)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofurán-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;
 35 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 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 farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos.

5 Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (III):



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

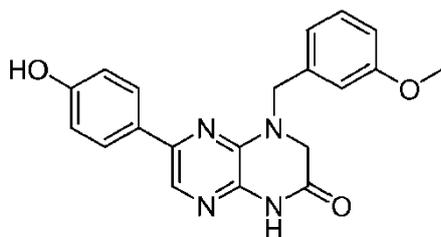
10 R¹ es alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

R² es H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, o cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir;

15 R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilo sustituido o sin sustituir;

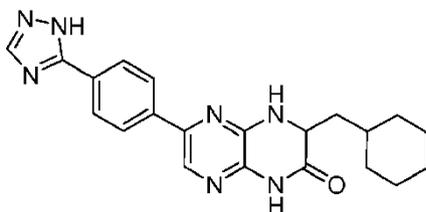
o R² y uno de R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir,

en donde los inhibidores de la cinasa TOR pueden no incluir los compuestos representados a continuación, a saber:

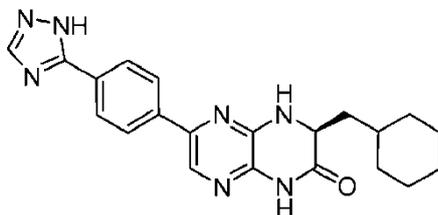


20

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



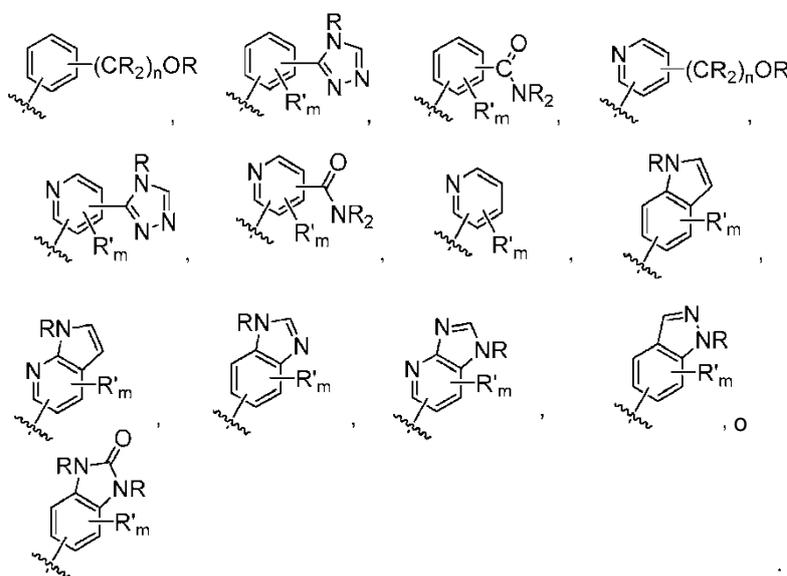
6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; o,



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

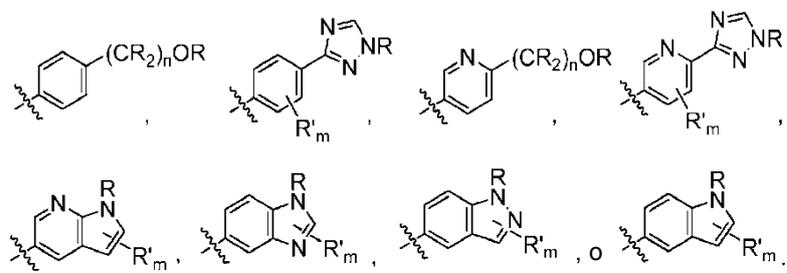
En los compuestos de la fórmula (III), R¹ puede ser arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En una realización, R¹ es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o sin sustituir), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo) e hidroxilo. R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, triazolilo sustituido o sin sustituir), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y NR₂, en donde cada R es independientemente H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir. R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, y -NR₂, en donde R es independientemente H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir.

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



en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición, independientemente, un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica conocerán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo idóneo de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos condensados. Los expertos en la técnica también conocerán que el enlace de conexión de R¹ (especificado por la línea ondulada bisectora) puede estar unido a cualquiera de los átomos de cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos condensados.

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



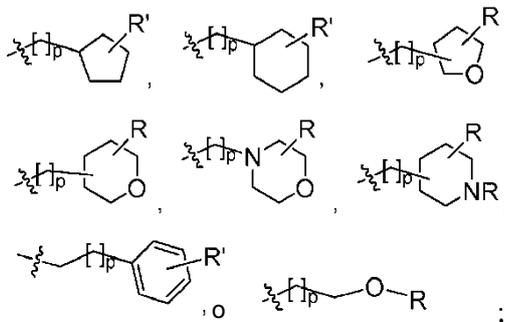
en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir; R' puede ser en cada aparición, independientemente, un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

En los compuestos de la fórmula (III), R² puede ser H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁₋₄)-heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁₋₄)-arilo

sustituido o sin sustituir o alquil(C₁₋₄)-cicloalquilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, alquil(C₁₋₄)-fenilo, alquil(C₁₋₄)-ciclopropilo, alquil(C₁₋₄)-ciclobutilo, alquil(C₁₋₄)-ciclopentilo, alquil(C₁₋₄)-ciclohexilo, alquil(C₁₋₄)-pirrolidilo, alquil(C₁₋₄)-piperidilo, alquil(C₁₋₄)-piperazinilo, alquil(C₁₋₄)-morfolinilo, alquil(C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo, o alquil(C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

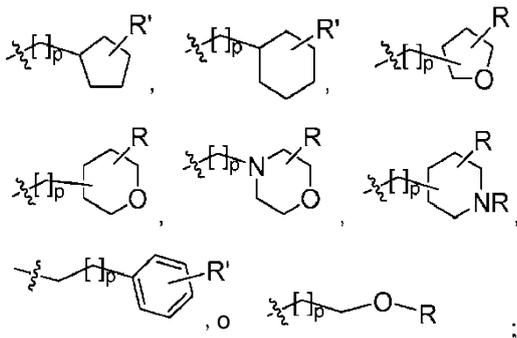
5

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



10 en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición, independientemente, H, -OR, ciano o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); y p puede ser 0-3.

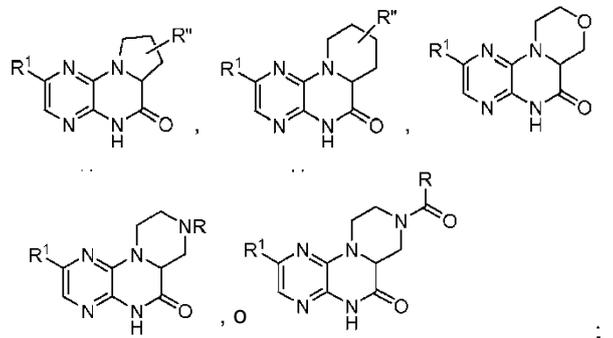
R² puede ser H, alquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄)(OR),



15

en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₂) sustituido o sin sustituir; R' puede ser en cada aparición, independientemente, H, -OR, ciano o un alquilo(C₁₋₂) sustituido o sin sustituir; y p puede ser 0-1.

20 En algunos compuestos de la fórmula (III), R² y uno de R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un heterociclilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (III) puede ser



25 en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir; R'' puede ser H, OR o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir; y R¹ puede ser tal y como está definido en la presente memoria.

En los compuestos de la fórmula (III), R³ y R⁴ pueden ser ambos H. En otros, uno de R³ y R⁴ puede ser H y el otro puede ser diferente de H. Aún en otros, uno de R³ y R⁴ puede ser alquilo(C₁₋₄) (por ejemplo, metilo) y el otro puede ser H. Aún en otros, ambos R³ y R⁴ pueden ser alquilo(C₁₋₄) (por ejemplo, metilo).

R¹ puede ser arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R¹ puede ser 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 opcionalmente sustituido. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR y NR₂, en donde cada R puede ser, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir. En otros, R¹ puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, y -NR₂, en donde R puede ser, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden tener un grupo R¹ presentado en la presente memoria y un grupo R² presentado en la presente memoria.

En los compuestos de la fórmula (III), el compuesto a una concentración de 10 µM puede inhibir mTOR, DNA-PK o PI3K, o una combinación de los mismos, al menos aproximadamente al 50%. Los compuestos de la fórmula (III) se puede demostrar que son inhibidores de las cinasas de más arriba en cualquier sistema de ensayo idóneo.

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

- 6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)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)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;
- 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)-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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

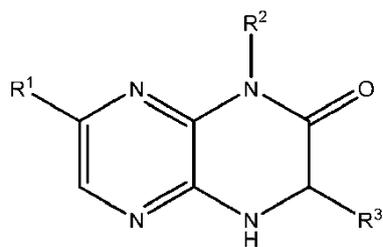
- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;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

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

- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 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;
- 5 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-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-pirán-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;
- 10 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;
- (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 9-[6-(1-hidroxiisopropil)-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-pirán-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;
- 20 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;
- 6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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;
- 25 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-pirán-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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; y
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos.

Tal y como también se describe en la presente memoria, los inhibidores de la cinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV):



(IV)

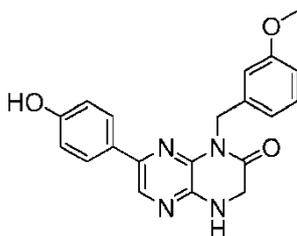
y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

5 R^1 es alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir;

R^2 es H, alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, o cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir;

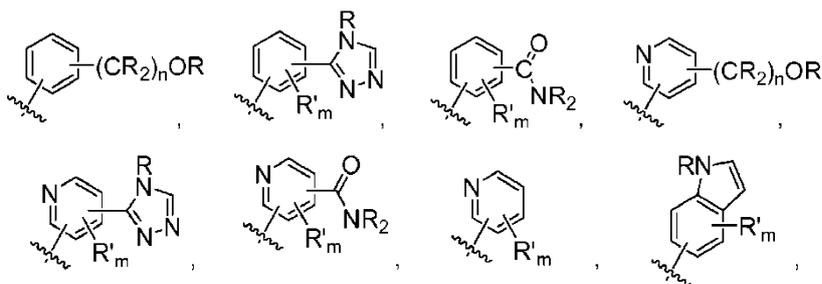
R^3 es H o un alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir,

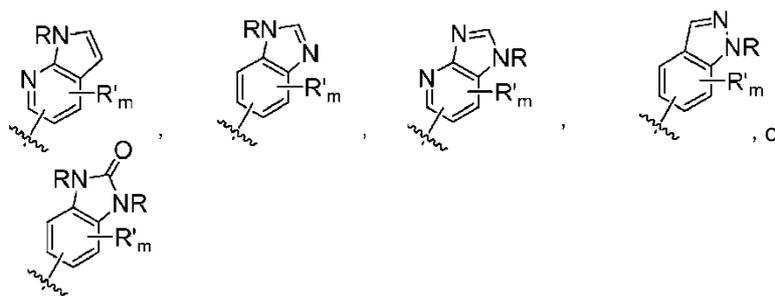
10 en donde en determinadas realizaciones, los inhibidores de la cinasa TOR pueden no incluir la 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona representada a continuación:



15 En los compuestos de la fórmula (IV), R^1 puede ser arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R^1 puede ser 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 opcionalmente sustituido. R^1 puede ser fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir, (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un triazolilo o pirazolilo sustituido o sin sustituir), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. R^1 puede ser piridilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un triazolilo sustituido o sin sustituir), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR y NR_2 , en donde cada R puede ser independientemente H o un alquilo(C_{1-4}) sustituido o sin sustituir. R^1 puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C_{1-8}) sustituido o sin sustituir, y - NR_2 , en donde R puede ser independientemente H o un alquilo(C_{1-4}) sustituido o sin sustituir.

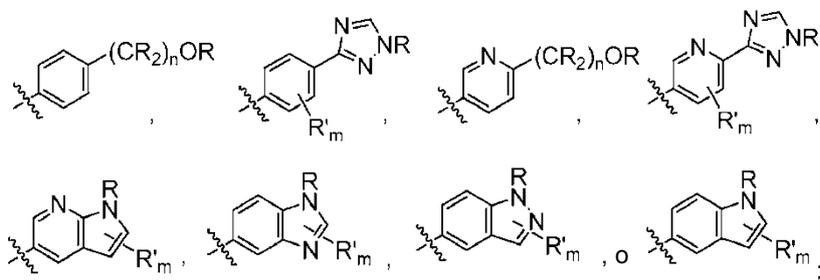
R^1 puede ser





5 en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición, independientemente, un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, fluoro), ciano, -OR, o -NR₂; m puede ser 0-3; y n puede ser 0-3. Los expertos en la técnica conocerán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo idóneo de cualquiera de los anillos de los sistemas de anillos condensados.

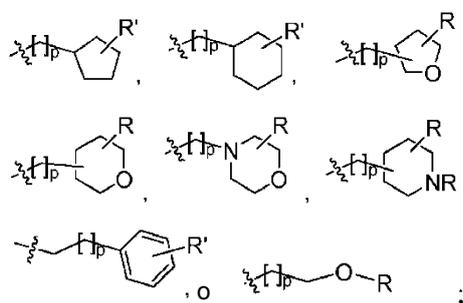
En los compuestos de la fórmula (IV), R¹ puede ser



10 en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir; R' puede ser en cada aparición, independientemente, un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m puede ser 0-3; y n puede ser 0-3.

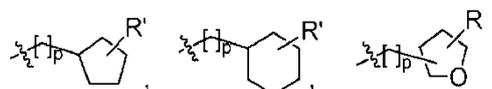
15 En los compuestos de la fórmula (IV), R² puede ser H, alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁₋₄)-heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquil(C₁₋₄)-arilo sustituido o sin sustituir o alquil(C₁₋₄)-cicloalquilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, alquil(C₁₋₄)-fenilo, alquil(C₁₋₄)-ciclopropilo, alquil(C₁₋₄)-ciclobutilo, alquil(C₁₋₄)-ciclopentilo, alquil(C₁₋₄)-ciclohexilo, alquil(C₁₋₄)-pirrolidilo, alquil(C₁₋₄)-piperidilo, alquil(C₁₋₄)-piperazinilo, alquil(C₁₋₄)-morfolinilo, alquil(C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo o alquil(C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

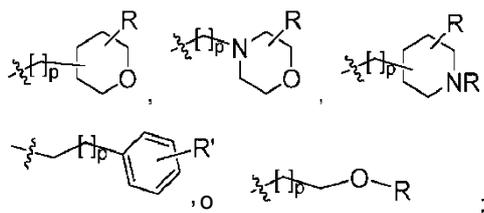
20 R² puede ser H, alquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄)(OR),



25 en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición, independientemente, H, -OR, ciano o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo); y p puede ser 0-3.

En los compuestos de la fórmula (IV), R² puede ser H, alquilo(C₁₋₄), alquilo(C₁₋₄)(OR),





en donde R puede ser en cada aparición, independientemente, H o un alquilo(C₁₋₂) sustituido o sin sustituir; R' puede ser en cada aparición, independientemente, H, -OR, ciano o un alquilo(C₁₋₂) sustituido o sin sustituir; y p puede ser 0-1.

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

R¹ puede ser arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, R¹ puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈), heterociclilo sustituido o sin sustituir, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR y NR₂, en donde cada R puede ser independientemente H o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir. Aún en otros, R¹ puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, y -NR₂, en donde R puede ser independientemente H, o un alquilo(C₁₋₄) sustituido o sin sustituir.

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden tener un grupo R¹ presentado en la presente memoria y un grupo R² presentado en la presente memoria.

En los compuestos de la fórmula (IV), el compuesto a una concentración de 10 μM puede inhibir mTOR, DNA-PK, PI3K o una combinación de los mismos, al menos aproximadamente al 50%. Los compuestos de la fórmula (IV) se puede demostrar que son inhibidores de las cinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo idóneo.

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

7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

- 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-pirán-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-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;
- 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;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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;
- 20 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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-aminopirimidín-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(pirimidín-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-7-(1H-pirrolo[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;
- 35 7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-óxido de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(8-*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;

- 4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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;
- 5 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)benzoniitrilo;
 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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;
- 10 3-((7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzoniitrilo;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 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-pirán-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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-pirán-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 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;
- 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 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;
- 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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 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;
- 7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 7-(3-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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;
- 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;
- 25 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-pirán-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-pirán-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-pirán-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-((tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

10 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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-pirán-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-pirán-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

15 7-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-pirán-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 farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos de los mismos.

20 4.3 Métodos para fabricar inhibidores de la cinasa TOR

Los inhibidores de la cinasa TOR se pueden obtener mediante la metodología de síntesis bien conocida y estándar, véase, p. ej., March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4.ª ed., 1992. Así pues, las sustancias de partida útiles para preparar compuestos de la fórmula (III) y los intermedios están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de sustancias disponibles en el mercado con métodos de síntesis y reactivos conocidos.

25 Los métodos concretos para preparar los compuestos de fórmula (I) están descritos en la patente de los EE. UU. n.º 7.981.893, expedida el 19 de julio de 2011. Los métodos concretos para preparar los compuestos de fórmula (II) están descritos en la patente de los EE. UU. n.º 7.968.556, expedida el 28 de junio de 2011. Los métodos concretos para preparar los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) están descritos en la patente de los EE. UU. n.º 8.110.578, expedida el 7 de febrero de 2012 y la publicación de patente de los EE. UU. n.º 2011/0137028, presentada el 25 de octubre de 2010.

30 4.4 Compuestos para ser usados en los métodos de tratamiento

En la presente memoria se da a conocer el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para tratar o prevenir el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (también conocido como HNSCC, por sus siglas en inglés), que comprende la administración de una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En determinadas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, recurrente o metastásico que no se puede tratar con extirpación quirúrgica curativa. En otra realización, el Compuesto 1 se administra a un paciente que ha recibido al menos una primera línea de quimioterapia con platino. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que tiene un tumor que sobreexpresa la DNA-PK.

45 En una realización, se da a conocer en la presente memoria el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para tratar o prevenir el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con metástasis, que comprende la administración de una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con metástasis. En realizaciones concretas, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con metástasis ha metastatizado a un ganglio auxiliar, el paladar, el ganglio linfático del cuello, el pulmón, un segmento superior, la nariz o la fosa nasal, el cuello, la base del cráneo, el cuello uterino, la pared torácica, el líquido pleural, un músculo ancho, una amígdala o una localización como las presentadas en la tabla 3.

50 En algunas realizaciones, en la presente memoria se da a conocer el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para tratar el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en donde los métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en donde el tratamiento da lugar a uno o varios de inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del

crecimiento tumoral, reducción del tumor primario, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, inhibición de los factores secretados por el tumor (que incluyen hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), retraso de la aparición de los tumores primarios y secundarios, enlentecimiento del desarrollo de los tumores primarios y secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios, enlentecimiento o disminución de la intensidad de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral o regresión de los tumores, incremento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP), incremento de la supervivencia sin progresión (PFS) y/o incremento de la supervivencia global (OS), entre otros.

En una realización, en la presente memoria se da a conocer el Compuesto 1 para ser usado en métodos para prevenir la metástasis del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

En una realización, se da a conocer en la presente memoria el Compuesto 1 para ser usado en métodos para mejorar los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST 1.1) (véase Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. «New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline» (versión 1.1). *European J. Cancer*, 2009; (45), 228-247) de un paciente que comprende la administración de una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

También están descritos en la presente memoria métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente. La inhibición de la fosforilación se puede valorar en una muestra biológica del paciente, tal como en la sangre y/o células tumorales en circulación, biopsias de piel y/o biopsia o aspirado de tumor. El grado de inhibición de la fosforilación se puede valorar mediante la comparación de la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT que se han fosforilado antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. Se describen en la presente memoria métodos para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente, la medición de la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT que se han fosforilado en dicho paciente, y la comparación de dicha cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforiladas con la de dicho paciente antes de la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR.

También se describen en la presente memoria métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente y la comparación de la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforiladas en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR, en donde la inhibición está indicada por una menor fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR con respecto a la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforiladas en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR.

También se describen en la presente memoria métodos para inhibir la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK, por su nombre en inglés) en un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente. La inhibición de DNA-PK se puede valorar en la piel del paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en un ejemplo en una muestra de piel de dicho paciente irradiada con luz UV. La inhibición de la DNA-PK se puede valorar en una biopsia o aspirado del tumor de un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. La inhibición se puede valorar al medir la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada (también conocida como pDNA-PK S2056) antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. También se describen en la presente memoria métodos para medir la inhibición de la fosforilación de la DNA-PK S2056 en una muestra de piel de un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente, la medición de la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada presente en la muestra de piel, y la comparación de dicha cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada con la obtenida en una muestra de piel de dicho paciente antes de la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR. La muestra de piel puede estar irradiada con luz UV.

También se describen en la presente memoria métodos para inhibir la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) en una muestra de piel de un paciente que tiene un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR a dicho paciente y la comparación de la cantidad de DNA-PK fosforilada en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR, en donde la inhibición está indicada por menos DNA-PK fosforilada en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR con respecto a la cantidad de DNA-PK fosforilada en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR.

El inhibidor de la cinasa TOR es el Compuesto 1 (un inhibidor de la cinasa TOR presentado en la presente memoria que tiene la fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_8O$), en donde el Compuesto 1 es la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

5 Un inhibidor de la cinasa TOR se puede combinar con radioterapia o cirugía. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un paciente que está sometido a radioterapia, que se ha sometido anteriormente a radioterapia o que se someterá a radioterapia. En algunas realizaciones, el compuesto se administra a un paciente que se ha sometido a una cirugía de retirada del tumor.

10 Además, se da a conocer en la presente memoria el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para el tratamiento de pacientes que se han sido tratados anteriormente contra un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, pero que no responden a los tratamientos estándares, así como para los que no han sido tratados anteriormente. En la presente memoria se da a conocer además el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para el tratamiento de pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar la afección en su presentación, así como los que no se han sometido a cirugía. Ya que los pacientes con un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello pueden tener manifestaciones clínicas heterogéneas y diferentes resultados clínicos, el tratamiento dado a un
15 paciente puede variar en función de su pronóstico. El médico experto podrá determinar con facilidad, sin experimentación innecesaria, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de tratamiento estándar sin fármacos que se pueden usar con eficacia para tratar a cada paciente con un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

20 En una realización, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es aquél en el que está activada la vía de PI3K/mTOR. En determinadas realizaciones, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es aquél en el que la vía de PI3K/mTOR está activada debido a la pérdida de PTEN, una mutación de PIK3Ca o la sobreexpresión del EGFR, o una combinación de los mismos.

4.5 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

25 En la presente memoria se dan a conocer composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR, y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa TOR y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son idóneas para la administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

30 El Compuesto 1 se puede administrar a un paciente por vía oral o parenteral en la forma convencional de las preparaciones, tal como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Se pueden preparar formulaciones idóneas por los métodos habitualmente empleados con el uso de 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 arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (p. ej., carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (p. ej., estearato de magnesio, ácido salícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un saborizante (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, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un dispersante (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p. ej., agua) y una cera de base (p. ej., manteca de cacao, parafina filante o polietilenglicol). La cantidad eficaz del Compuesto 1 en la composición farmacéutica puede estar a una concentración que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, una dosis unitaria de aproximadamente 0,005 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg de masa corporal de un paciente, tanto para la administración oral como para la parenteral.

45 La dosis del Compuesto 1 a administrar a un paciente es más bien variable y se puede someter al juicio de un médico sanitario. Por lo general, el Compuesto 1 se puede administrar de una a cuatro veces al día a un paciente en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg de masa corporal de un paciente, pero la dosis de más arriba se puede variar adecuadamente en función de la edad, la masa corporal y la afección médica del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg de masa corporal de un paciente, de aproximadamente 0,05 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg de masa corporal de un paciente, de aproximadamente 0,1 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg de masa corporal de un paciente, de aproximadamente 0,25 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg de masa corporal de un paciente, o de aproximadamente 0,007 mg/kg de masa corporal de un paciente a aproximadamente 1,7 mg/kg de masa corporal de un paciente. En una realización, se da una dosis al día. En otra realización, se dan dos dosis al día. En cualquier caso dado, la cantidad de Compuesto 1 administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

En otra realización, se da a conocer en la presente memoria el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para el tratamiento o la prevención del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, de aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, de aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día, de aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día, de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, o de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 128 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesita. En otra realización, se da a conocer en la presente memoria el Compuesto 1 para ser usado en los métodos para el tratamiento o la prevención del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que comprende la administración de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, o de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesita. En una realización concreta, 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, 45 mg/día, 60 mg/día, 90 mg/día, 120 mg/día o 128 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesita.

En otra realización, se dan a conocer en la presente memoria formas farmacéuticas unitarias que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto 1.

En una realización concreta, en la presente memoria se dan a conocer formas farmacéuticas unitarias que comprenden aproximadamente 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg del Compuesto 1.

En otra realización, en la presente memoria se dan a conocer formas farmacéuticas unitarias 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, 1000 mg o 1400 mg del Compuesto 1. En una realización concreta, se dan a conocer en la presente memoria formas farmacéuticas unitarias que comprenden 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg o 60 mg del Compuesto 1.

El Compuesto 1 se puede administrar una, dos, tres, cuatro o más veces al día.

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

El Compuesto 1 también se puede administrar por las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosa, mediante inhalación o por vía tópica a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja al criterio del médico que lo trata y puede depender en parte de la localización de la afección médica.

En una realización, se dan a conocer en la presente memoria cápsulas que contienen el Compuesto 1 sin un excipiente ni vehículo adicional.

En otra realización, se dan a conocer en la presente memoria composiciones que comprenden una cantidad eficaz del Compuesto 1 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, un diluyente, o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones, y similares. Las composiciones se pueden formular para que contengan una dosis diaria, o una fracción cómoda de una dosis diaria, en una dosis unitaria, que puede ser un único comprimido o cápsula o volumen cómodo de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales hidrosolubles, tal como la sal de hidrocloreuro. En general, todas las composiciones se preparan según los métodos conocidos de la química farmacéutica. Se pueden preparar cápsulas mediante la mezcla del Compuesto 1 con un vehículo o diluyente idóneo y el relleno de las cápsulas con la cantidad adecuada de la mezcla. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero sin limitarse a ellas, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, en especial celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de maíz y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión directa, mediante granulación húmeda o mediante granulación seca. Sus formulaciones suelen incorporar diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como

el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diferentes tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas, tales como el cloruro de sodio, y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de la celulosa en polvo. En una realización, la composición farmacéutica está libre de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares, tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son cómodas las gomas naturales y sintéticas, entre ellas goma arábica, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir de aglutinantes.

Puede ser necesario un lubricante en una forma farmacéutica de un comprimido para impedir que el comprimido se agarre y se pegue en el troquel. El lubricante se puede elegir de sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio y estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de los 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 en particular, se pueden utilizar, por ejemplo, almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio de cationes, ácido alclídico, goma guar, pulpa de limón y carboximetilcelulosa, así como el laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar a modo de aromatizante y sellador, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también se pueden formular como comprimidos masticables, por ejemplo, con sustancias tales como el manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar el Compuesto 1 como un supositorio, se pueden usar las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que se puede modificar con la adición de ceras para incrementar ligeramente su punto de fusión. Se utilizan ampliamente las bases hidrosolubles para supositorios que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diferentes masas moleculares.

El efecto del Compuesto 1 se puede retrasar o prolongar mediante la forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, un gránulo de disolución lenta del Compuesto 1 se puede preparar e incorporar en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye la fabricación de gránulos de varias velocidades de disolución diferentes y rellenar las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o las cápsulas pueden estar revestidos con un recubrimiento que resiste la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales se pueden fabricar de acción retardada, mediante la disolución o suspensión del Compuesto 1 en vehículos oleosos o emulsionados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

4.6 Kits

También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR.

También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para el seguimiento de la respuesta del paciente a la administración de dicho inhibidor de la cinasa TOR. El paciente puede tener un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En realizaciones concretas, la respuesta medida del paciente es la inhibición de la progresión de la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción de los tumores primarios y/o secundarios, el alivio de los síntomas relacionados con el tumor, la mejoría de la calidad de vida, el retraso de la aparición de tumores primarios y/o secundarios, el enlentecimiento del desarrollo de los tumores primarios y/o secundarios, la disminución de la aparición de tumores primarios y/o secundarios, el enlentecimiento o disminución de la intensidad de los efectos secundarios de la enfermedad, la detención del crecimiento tumoral y/o la regresión del tumor.

También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir el grado de inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente. Los kits pueden comprender medios para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en la sangre o las células tumorales en circulación y/o biopsias de piel o biopsias/aspirados del tumor de un paciente. También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir el grado de inhibición de la fosforilación tal y como se valora por comparación de la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforiladas antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. El paciente puede tener un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir el grado de inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) en un paciente. Los kits pueden comprender medios para medir el grado de inhibición de actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) en una muestra de piel y/o una biopsia o aspirado del tumor de un paciente. Los kits pueden comprender un medio para medir la cantidad de pDNA-PK S2056 en una muestra de piel y/o una biopsia o aspirado de tumor de un paciente. La muestra de piel puede estar irradiada con luz UV. También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la cinasa TOR y medios para medir el grado de inhibición de la actividad de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. También se describen en la presente memoria kits que comprenden un inhibidor de la

cinasa TOR y medios para medir la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la cinasa TOR. El paciente puede tener un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

5 Los kits descritos en la presente memoria pueden comprender una cantidad de un inhibidor de la cinasa TOR que resulte eficaz para el tratamiento o la prevención del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Los kits descritos en la presente memoria pueden comprender un inhibidor de la cinasa TOR que tenga la fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_8O$. Los kits descritos en la presente memoria pueden comprender el Compuesto 1.

Los kits descritos en la presente memoria pueden comprender además instrucciones para su uso, tales como para la administración de un inhibidor de la cinasa TOR y/o el seguimiento de la respuesta del paciente a la administración de un inhibidor de la cinasa TOR.

10 5. Ejemplos

5.1 Ejemplos biológicos

5.1.1 Ensayos bioquímicos

15 **Ensayo de mTOR por HTR-FRET.** Lo que sigue es un ejemplo de un ensayo que se puede utilizar para determinar la actividad inhibitoria de la cinasa TOR que tiene un compuesto problema. Los inhibidores de la cinasa TOR se disolvieron en DMSO y se prepararon como soluciones concentradas a 10 mM y se diluyeron adecuadamente para los experimentos. Los reactivos se prepararon del siguiente modo:

«Tampón de TOR simple» (utilizado para diluir una fracción de TOR en glicerol concentrado): Tris a 10 mM, pH 7,4, NaCl a 100 mM, Tween-20 al 0,1%, DTT a 1 mM. La mTOR de Invitrogen (número de catálogo PV4753) se diluyó en este tampón para una concentración de ensayo de 0,200 µg/ml.

20 Solución de ATP/sustrato: ATP a 0,075 mM, $MnCl_2$ a 12,5 mM, Hepes a 50 mM, pH 7,4, β -GOP a 50 mM, Microcystin LR a 250 nM, EDTA a 0,25 mM, DTT a 5 mM y and GST-p70S6 a 3,5 µg/ml.

25 Solución del reactivo de detección: HEPES a 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01%, SAB al 0,01%, EDTA a 0,1 mM, Cy5- α GST Amersham a 12,7 µg/ml (número de catálogo PA92002V), α -fosfo-p70S6 a 9 ng/ml (Thr389) (monoclonal de ratón para señalización celular #9206L), α -ratón Lance Eu a 627 ng/ml (Perkin Elmer número de catálogo AD0077).

30 A 20 µl del tampón de mTOR simple se le añaden 0,5 µl del compuesto problema en DMSO. Para iniciar la reacción, se añaden 5 µl de la solución ATP/sustrato a 20 µl de la solución del tampón de TOR simple (control) y a la solución del compuesto preparada más arriba. El ensayo se paró después de 60 min con la adición de 5 µl de la solución de EDTA a 60 mM; a continuación, se le añadieron 10 µl de la solución del reactivo de detección y la mezcla se dejó reposar durante al menos 2 horas antes de la lectura en un lector Perkin-Elmer Envision Microplate ajustado para detectar LANCE Eu TR-FRET (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

35 Los inhibidores de la cinasa TOR se ensayaron en el ensayo HTR-FRET de mTOR y se encontró que tenían actividad en él, en donde determinados compuestos tienen un CI_{50} por debajo de 10 µM en el ensayo, algunos compuestos tienen un CI_{50} entre 0,005 nM y 250 nM, otros tienen un CI_{50} entre 250 nM y 500 nM, otros tienen un CI_{50} entre 500 nM y 1 µM, y otros tienen un CI_{50} entre 1 µM y 10 µM.

Ensayo de la DNA-PK. Se realizaron los ensayos de la DNA-PK con los procedimientos suministrados en el kit de ensayo de la DNA-PK de Promega (número de catálogo V7870). La enzima DNA-PK se compró a Promega (número de catálogo de Promega V5811).

40 Los inhibidores de la cinasa TOR seleccionados tal y como se describe en la presente memoria tienen, o se espera que tengan, un CI_{50} por debajo de 10 µM en este ensayo, en donde algunos inhibidores de la cinasa TOR que están descritos en la presente memoria tienen un CI_{50} por debajo de 1 µM y otros tienen un CI_{50} por debajo de 0,10 µM.

5.1.2 Ensayos con células

Ensayo de inhibición del crecimiento para las líneas celulares de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HN).

45 El Compuesto 1 (un inhibidor de la cinasa TOR presentado en la presente memoria que tiene la fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_8O$) se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para preparar una solución concentrada a 10 mM. Se realizó una titulación en serie para producir un margen de concentraciones de trabajo de 1,5 µM a 10 mM. Se dispensaron alícuotas para producir concentraciones finales de 1,5 nM a 10 µM con un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa de 384 pocillos vacía. El Compuesto 1 se dispensó en forma de dilución seriada de 10 puntos (dilución de 3 veces) por duplicado en la placa. La concentración de DMSO se mantuvo constante para una concentración final de ensayo de DMSO al 0,1%. Las placas se replicaron para ser usadas con diferentes líneas celulares y periodos de ensayo. Después de la replicación de la placa del compuesto, se sellaron todas las placas (Agilent ThermoLoc) y se conservaron a -20°C hasta 1 mes. La repetición del ensayo del Compuesto 1 en la línea celular de control (A549) dio

lugar a valores coherentes de IG₅₀ y CI₅₀ independientemente de la secuencia de replicación de la placa o de la duración de la conservación a -20°C, lo que sugiere que el Compuesto 1 es estable en las condiciones de conservación utilizadas en el estudio actual durante al menos 1 mes. Cuando estaban listas para el ensayo, las placas se sacaron del congelador, se descongelaron y se retiró el sellado justo antes de la adición de las células problema. Antes de la prueba, las células se hicieron crecer y se expandieron en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de la sustancia de partida. A continuación, las células se diluyeron a la densidad idónea y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos que contenían el compuesto dispensado. Se dejaron crecer las células durante 72 horas a 37°C y CO₂ al 5%. En el momento en el que se añadió el compuesto (t₀), se valoró el número de células iniciales mediante un ensayo de viabilidad (Cell Titer-Glo) por cuantificación del nivel de luminiscencia generado por el ATP presente en las células viables. Al cabo de 72 horas, se valoró la viabilidad celular de las células tratadas con el compuesto mediante Cell Titer-Glo y la medición de la luminiscencia. A las líneas celulares se les analizó la inhibición del crecimiento debida al Compuesto 1 en al menos 3 pruebas independientes. Se incluyó una línea celular de control (la línea celular de tumor de pulmón, A549) en cada uno de los ensayos. Se siguió muy de cerca la respuesta del compuesto contra esta línea celular de control para permitir la comparación de los datos generados a lo largo del periodo del ensayo. Se normalizaron todos los datos y se presentaron como un porcentaje de las células tratadas con DMSO. A continuación, los resultados se expresaron como un valor de IG₅₀. El valor de IG₅₀ corrige el número de células a tiempo cero. Además, se calculó el valor de CI₅₀ del Compuesto 1 para cada línea celular. Los resultados del Compuesto 1 para las líneas celulares HN seleccionadas se presentan en la tabla 1.

20 **Tabla 1**

Líneas de células del cáncer de cabeza y cuello	n	IG ₅₀ (µM)	DE de la IG ₅₀	EEM de la IG ₅₀	CI ₅₀ (µM)	DE de la CI ₅₀	EEM de la CI ₅₀	n	Cal_X
A253	3	0,3028	0,056	0,0323	0,3779	0,0925	0,0534	1	10
BHY	2	0,0395	0,0135	0,0096	0,2104	0,0736	0,0521	1	10
CAL-27	3	0,1442	0,0367	0,0212	0,1768	0,057	0,0329	1	10
CAL-33	3	0,0427	0,0041	0,0024	0,0698	0,0089	0,0051	1	0,8764
Detroit562	3	0,1691	0,0506	0,0292	0,2539	0,0477	0,0275	1	10
FADU	3	0,7925	0,0893	0,0516	1,162	0,0219	0,0127	1	10
HN	3	0,1166	0,0156	0,009	0,1777	0,0183	0,0106	1	10
RPMI-2650	3	0,2187	0,0615	0,0355	0,3888	0,0841	0,0486	1	10
SCC-15	3	0,0568	0,0147	0,0085	0,6792	0,2094	0,1209	1	10
SCC-25	3	0,1271	0,0419	0,0242	0,1788	0,044	0,0254	1	10
SCC-9	3	0,1292	0,06	0,0346	0,3625	0,0936	0,054	1	10

DE = Desviación estándar.

EEM = Error estándar de la media.

Ensayo de la apoptosis para las líneas celulares del carcinoma de cabeza y cuello (HN) Antes de la prueba, las células se hicieron crecer y se expandieron en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de la sustancia de partida. A continuación, las células se diluyeron a la densidad deseada y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos que ya contenían el compuesto. Se dejaron crecer las células durante 24 horas a 37°C en CO₂ al 5%. La respuesta apoptótica se valoró por cuantificación la actividad de la caspasa 3 y de la caspasa 7 (Caspasa 3/7-Glo) en células tratadas y en las células de control en el punto de tiempo de 24 horas. Todos los datos se normalizaron y se representaron como un valor con respecto a las células tratadas con DMSO. A continuación, los resultados se expresaron como CalX, que es la concentración de compuesto mínima necesaria para duplicar la cantidad de actividad de la caspasa 3/7 con respecto a la de las células tratadas con DMSO durante el periodo de tratamiento.

Los resultados del Compuesto 1 para la inducción de la apoptosis en líneas celulares del cáncer de cabeza y cuello seleccionadas se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

Línea celular de cáncer de cabeza y cuello	n	CaIX μM
A253	1	>10
BHY	1	>10
CAL-27	1	>10
CAL-33	1	0,8764
Detroit562	1	>10
FADU	1	>10
HN	1	>10
RPMI-2650	1	>10
SCC-15	1	>10
SCC-25	1	>10
SCC-9	1	>10

5 **Ensayo de proliferación y de apoptosis con células tumorales del paciente.** Las células tumorales criopreservadas procedentes de pacientes se recuperaron de la conservación en nitrógeno líquido y se acondicionaron en las placas revestidas antes del tratamiento con el fármaco. El potencial antiproliferativo del compuesto se valoró por la adición de diluciones de 3 veces de una concentración inicial (30 μM) del compuesto, por ejemplo, el Compuesto 1. La actividad mitótica de las células se valoró por la medición de la incorporación de etinildioxiuridina (EdU) durante la fase S. Los pocillos de control sin tratar recibieron el medio con DMSO (vehículo utilizado para disolver cada compuesto y la EdU). La posible activación de la apoptosis debida al compuesto se analizó por la adición de diluciones de 10 veces de una concentración inicial del compuesto (p. ej., el Compuesto 1) a 10 μM . La actividad apoptótica de las células se valoró al medirles la incorporación de CellEvent debido a la activación de la caspasa 3 y de la caspasa 7. Los pocillos de control sin tratar recibieron el medio con DMSO (vehículo utilizado para disolver cada compuesto y CellEvent). Después del acondicionamiento, las líneas celulares se sembraron en una matriz 3D en dos placas de 96 pocillos. Se dejó que las células se asentaran y formaran estructuras esferoides durante 48 horas. A continuación, 48 horas después de la siembra, las células se trataron con el compuesto.

20 **Ensayo de proliferación** Las células se trataron solo el día 1. Durante las últimas 48 horas del tratamiento, se les añadió EdU para medir la proliferación celular. Al final del tratamiento, se fijaron las placas, se permeabilizaron y se tiñeron para la captación de EdU (marcador de proliferación) y DAPI (marcador nuclear). Se tomaron imágenes de las placas a 4X aumentos con un ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se capturaron siete pilas z en 5 sitios por pocillo y se deconvolucionaron para crear las imágenes para el análisis. Para el ensayo de proliferación, se analizaron las imágenes con un algoritmo Multi Wave Scoring (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para cuantificar la intensidad media de fluorescencia (FMI, por sus siglas en inglés) de cada pocillo para la EdU. Las MFI de la EdU para los pocillos tratados se normalizaron con las de los pocillos sin tratar para generar las curvas de respuesta al compuesto. Tal y como se muestra en la tabla 3, el Compuesto 1 mostró una inhibición de la proliferación de las células tumorales del paciente, con valores de CI_{50} que oscilan de ~ 100 a 1800 nM.

30 **Ensayo de la apoptosis.** Las células se trataron solo el día 1. Después de 48 horas de tratamiento con el compuesto, se les añadió CellEvent para medir la actividad apoptótica en las células. Al cabo de 1 hora de incubación con CellEvent, las células se tiñeron con Hoechst (tinción nuclear) durante 15 minutos. Se tomaron imágenes de las placas a 4X aumentos con un ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se capturan siete pilas z en 3 sitios por pocillo y se deconvolucionan para crear las imágenes para el análisis. Para el ensayo de

la apoptosis, se analizaron las imágenes con un algoritmo Multi Wave Scoring (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para cuantificar la intensidad media de fluorescencia (FMI) de cada pocillo para la caspasa 3 y la caspasa 7 activadas con el uso de CellEvent. Se promediaron las intensidades medias de fluorescencia (FMI) de CellEvent de los pocillos tratados y los controles sin tratar y se representaron en un gráfico. Se observó apoptosis en algunas muestras procedentes de pacientes tratadas con el Compuesto 1 a una concentración entre 0,1 y 10 μ M.

Tabla 3

Edad/género	Diagnóstico clínico	Sitio de la recogida	CI ₅₀ (nM) de la proliferación
71 años, varón	Células escamosas de la lengua	Ganglio axilar derecho	317,9
77 años, varón	Células escamosas de cabeza y cuello	Biopsia pleural derecha	441,1
Desconocido	Sin especificar	Paladar izquierdo	546,9
60 años, varón	Células escamosas de cabeza y cuello	Ganglio linfático izquierdo del cuello	498,9
67 años, varón	Carcinoma de cabeza y cuello	Pulmón	341,9
70 años, varón	Carcinoma de cabeza y cuello	Segmento superior izquierdo	260,0
54 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Nasal derecho	240,5
54 años, mujer	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Ganglio linfático cervical	145,7
45 años, mujer	Lengua	Masa a la izquierda del cuello	376,8
54 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Masa, escisión en la base del cráneo	157,2
44 años, mujer	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	A la izquierda del cuello, cervical	428,7
74 años, mujer	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Lóbulo inferior derecho del pulmón	322,2
56 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Lóbulo inferior derecho del pulmón	139,3
51 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Cuello	1717,0
44 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Pared torácica de la izquierda	156,6
63 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Líquido pleural	536,4
53 años, varón	Carcinoma de laringe	Lado izquierdo del cuello	103,4
36 años, mujer	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Masa, músculo ancho izquierdo	115,4
43 años, varón	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Amígdala izquierda	161,9

5.1.3 Ensayos *in vivo*:

Se realizaron estudios de xenoinjertos con diferentes ratones portadores de tumores de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC). Los ratones IDCG o atímicos se inocularon por vía subcutánea con células de HNSCC (p. ej., FaDu, Cal-33, Cal-27) en la región costal por encima de la pata trasera derecha. Tras la inoculación de los animales, se dejaron crecer los tumores hasta aproximadamente 150 a 200 mm³ antes de la aleatorización. El Compuesto 1 se formula en CMC al 0,5% y Tween 80 al 0,25% en agua (como una suspensión). A los animales se les administra por vía oral el vehículo (CMC-Tween) o el Compuesto 1 una vez al día (cd) durante 26 a 40 días. Las

dosis del Compuesto 1 pueden oscilar entre 1 y 5 mg/kg. Se miden los tumores dos veces a la semana con calibradores y se calcula el volumen de los tumores con la fórmula $W^2 \times L / 2$ (en donde «W» es la anchura del tumor y «L» es la longitud del tumor).

5.1.4 Estudio clínico

5 Estudio para hallar la dosis, de fase 1A/1B, multicéntrico, sin ocultación, para valorar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado por vía oral a los sujetos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

El Compuesto 1 se administrará por vía oral a los sujetos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. En este estudio, se evaluará la seguridad y la tolerabilidad, así como la eficacia, del Compuesto 1 en los humanos. El estudio se realizará en dos partes: escalada de la dosis (parte A) y expansión de la dosis (parte B). Los sujetos participarán secuencialmente en la parte A. La participación en la parte B se estratificará según el tipo de tumor.

El Compuesto 1 estará disponible en tres dosis (0,25 mg, 1,0 mg y 5,0 mg) presentadas en cápsulas de gelatina que contienen solo el ingrediente farmacéutico activo. Las cápsulas se envasarán en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por su nombre en inglés), ajustados con sellados por inducción y cierres de polipropileno a prueba de niños. Los farmacéuticos de la investigación los volverán a envasar y los dispensarán de manera adecuada para cada sujeto.

Entre 30 y 60 sujetos participarán en la parte A, diseñada para establecer la toxicidad inicial.

La parte B consistirá en aproximadamente 100 sujetos con tipos de tumores especificados previamente, entre ellos el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, para valorar adicionalmente el perfil de seguridad del Compuesto 1 y dar a conocer información sobre su eficacia. La tasa de respuesta del tumor se valorará por el tipo de tumor y la concentración de la dosis. La población de la parte B se definirá según la eficacia observada durante la parte A y según los datos de los estudios preclínicos en marcha.

El diseño global del estudio comprenderá un periodo de cribado (día -28 a día 1), un periodo de tratamiento y evaluación (ciclos de 28 días una vez al día (QD, por sus siglas en inglés) (y/o dos veces al día (BID, por sus siglas en inglés)) hasta la progresión tumoral, toxicidad inaceptable o que el sujeto o el médico decida interrumpir la administración del Compuesto 1) y un periodo de fin del tratamiento y de seguimiento (fin de los procedimientos del tratamiento en el plazo de 21 días desde la última dosis; seguimiento durante 28 días después de la última dosis para la valoración final de la seguridad).

Los sujetos comenzarán con el Compuesto 1 con una dosis diaria o dos veces al día (u otra pauta idónea) el día 1 del ciclo 1 y recibirán el tratamiento diario en ciclos de 28 días. Se interrumpirá el Compuesto 1 cuando haya indicios de progresión del tumor, pero los sujetos pueden continuar recibiendo el fármaco del estudio siempre y cuando el investigador considere que están obteniendo algún beneficio. La administración del Compuesto 1 se interrumpirá cuando haya una toxicidad inaceptable o el sujeto decida retirarse del estudio.

El Compuesto 1 se administrará por vía oral una vez al día o bien dos veces al día (u otra pauta de dosificación idónea) sin ningún periodo de descanso entre los ciclos. Cada dosis diaria se tomará por la mañana con al menos 200 ml de agua, con el sujeto en ayunas de una noche (mínimo de 6 horas). La ingesta de alimento se retrasará hasta al menos 90 minutos después de la dosis los días en los que el Compuesto 1 se toma en casa. Los días de visita al hospital, la dosis del Compuesto 1 por la mañana se administrará en el hospital después de haber completado las pruebas de predosis. El alimento se puede tomar después de que se hayan completado todas las pruebas en ayunas, pero en ningún caso antes de 90 minutos después de la dosificación (3 horas después de la dosis el día 15). Para los sujetos que reciben el Compuesto 1 una vez al día en los que los síntomas problemáticos digestivos relacionados, fatiga u otros síntomas persistan después de haber concluido el ciclo 1, la dosificación se puede retrasar en el día siempre y cuando el sujeto pueda mantener una separación de 3 horas entre la administración del Compuesto 1 y la última toma de alimento, y un retraso de 90 minutos antes de ingerir más alimento. El Compuesto 1 se puede tomar hasta 12 horas después si la dosificación se ha retrasado en un único día; de lo contrario, se debería omitir dicha dosis.

El Compuesto 1 se administrará inicialmente con una pauta de una vez al día.

Las dosis se administrarán de una manera escalonada siguiendo la revisión satisfactoria de los datos de seguridad desde las dosis más bajas. Entre los escalonamientos de las dosis deberán transcurrir un mínimo de 28 días después de haber administrado la primera dosis al último sujeto. Dentro de cada cohorte, la participación se alternará de tal manera que haya un mínimo de 24 horas entre el día 1 del ciclo 1 para cada sujeto con el objeto de evaluar la toxicidad inicial.

Cada ciclo del Compuesto 1 dura 28 días y no hay ningún periodo de descanso entre los ciclos. Los sujetos pueden seguir recibiendo el Compuesto 1 siempre y cuando se beneficien del tratamiento, a criterio del investigador. La administración del Compuesto 1 se interrumpirá cuando haya pruebas de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o cuando el sujeto o el investigador decida interrumpirla.

En la parte A, las cohortes de sujetos recibirán inicialmente dosis ascendentes del Compuesto 1 una vez al día para medir la farmacocinética (PK) e identificar la dosis máxima tolerada. En la parte A, la dosis de partida del compuesto 2 es de 0,5 mg QD. Para establecer la toxicidad inicial se utilizará un diseño de titulación acelerada modificado (Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., et al. «Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology», *J Nat Canc Institute* 1997; 89, (15): 1138-1147). Durante la fase acelerada, a las cohortes iniciales de un sujeto se les dará el Compuesto 1 con incrementos de dosis del 100% hasta el primer caso de toxicidad de grado 2 o superior en el primer ciclo que se sospeche que está relacionada con el fármaco, y en este momento se parará la fase acelerada y esta cohorte concreta se expandirá a un total de 6 sujetos. Posteriormente, se iniciará un programa estándar de escalonamiento de la dosis con incrementos de dosis de aproximadamente el 50%, y se iniciarán 6 sujetos por cohorte para establecer la dosis total normalizada y la dosis máxima tolerada. También se pueden evaluar incrementos más pequeños, así como más sujetos, en una cohorte de dosis, si fuera necesario, en función de la toxicidad, los resultados de la PK/PD o los hallazgos en la biopsia del tumor.

Basándose en los resultados de la PK y la PD intermedias de las cohortes de la dosis inicial, también se evaluará una pauta de dosificación de dos veces al día (BID, por sus siglas en inglés) en la parte A. Esto se comenzará en las cohortes de 6 sujetos que tengan, o estén por debajo de, una cantidad de dosis diaria total que ya se sabe que es tolerable, pero dividida en dos dosis iguales administradas aproximadamente cada 12 horas. A partir de entonces, se puede producir independientemente el escalonamiento de la dosis para las cohortes con dosificación de una vez al día y de dos veces al día. Los programas de dosificación intermitente de una intensidad de dosis comparable o inferior a la dosificación diaria continua también se pueden considerar para la evaluación.

Se considerará que una dosis no es tolerable si 2 o más de los 6 sujetos evaluables en una cohorte de dosis experimentan toxicidad limitante de la dosis durante el ciclo 1. Cuando se defina una NTD (dosis total normalizada, por sus siglas en inglés) se interrumpirá el escalonamiento de la dosis. La MTD (dosis máxima tolerada, por sus siglas en inglés) se definirá como la última dosis analizada por debajo de la dosis total normalizada, en donde 0 o 1 de los 6 sujetos evaluables experimentan una toxicidad limitante de la dosis durante el ciclo 1. Una dosis intermedia (a saber, una entre la dosis total normalizada y la última cantidad de dosis antes de la dosis total normalizada) o más sujetos dentro de cualquier cohorte de dosis pueden requerir la determinación más precisa la MTD, como puede ser el caso de las pautas alternadas si los resultados de PK-PD que surgen sugieren que pueden ser adecuadas.

En la parte B, los sujetos pueden comenzar con el Compuesto 1 en una pauta de una vez al día o de dos veces al día con las concentraciones de la MTD y/o inferior basándose en los datos de seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de la parte A. En la parte B se evaluarán la seguridad y la actividad antitumoral en aproximadamente 100 sujetos después de cada 2 ciclos de tratamiento.

A todos los sujetos que reciben al menos una dosis del Compuesto 1 se les podrá evaluar la seguridad. En la parte A, un sujeto evaluable para la toxicidad limitante de la dosis (TLD) se define como uno que, en los primeros 28 días después de haber comenzado la dosificación del ciclo 1, (a) recibía al menos 21 de las 28 dosis planificadas del Compuesto 1 en la dosis especificada de la cohorte y tenía datos suficientes para la evaluación de la seguridad mediante la SRC, o bien (b) padecía DLT relacionada con el fármaco del estudio. Los sujetos no evaluables serán reemplazados en la cohorte de dosificación. En la parte B, un sujeto al que se puede evaluar la eficacia de la respuesta del tumor se define como uno que recibió al menos un ciclo del Compuesto 1, y que tiene una valoración de la eficacia basal y al menos una posbasal.

En las partes A y B, se permiten reducciones de la dosis en cualquier ciclo, incluido el ciclo 1. Las reducciones de dosis que se producen en el ciclo 1 durante la parte A constituirán la DLT, pero se dejará que los sujetos continúen con el fármaco del estudio en la dosis reducida. Se utilizarán los criterios de terminología común para los acontecimientos adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versión 4 de 2009, para graduar los AE (acontecimientos adversos, por sus siglas en inglés).

Cuando se indica una reducción de la dosis, la siguiente cantidad de dosis inferior estará en una pauta de una vez al día o se seleccionará una pauta de dos veces al día. Para reducciones de dosis de dos veces al día por debajo de la dosis de partida de 10 mg BID, se seleccionarán 8 mg dos veces al día y 4 mg BID. Se permiten dos reducciones de dosis. Se pueden realizar más evaluaciones de la PK en las cantidades de dosis modificadas para caracterizar los perfiles de PK dentro del sujeto con las dosis alternadas.

En la parte A, el escalonamiento de dosis dentro de un sujeto más allá de la dosis inicialmente asignada a un sujeto no se permite en el ciclo 1. Los que continúan tomando el Compuesto 1 más allá del ciclo 1 pueden, después de la aprobación por el SRC, tener un incremento de la concentración de la dosis siempre y cuando se haya demostrado que la dosis alternativa se tolera bien en al menos una cohorte de sujetos diferentes en este estudio. En estos casos, se puede realizar otra evaluación de la PK en la concentración de la dosis superior. En la parte B, no se permite ningún escalonamiento más allá de la MTD.

Los objetivos principales de este estudio de fase 1a/1b son determinar la seguridad, tolerabilidad, dosis total normalizada y dosis máxima tolerada del Compuesto 1 cuando se administra por vía oral a sujetos adultos, y determinar las características de la PK del Compuesto 1 por vía oral. Los objetivos secundarios son evaluar la extensión de la inhibición de la fosforilación de S6RP y/o 4E-BP1 para la actividad de mTORC1 y la AKT y/o otros

biomarcadores relevantes para la actividad de mTORC2 en la sangre, piel y/o biopsias/aspirados de tumor, y para explorar la actividad antitumoral del Compuesto 1 en las concentraciones/pautas de dosis seleccionadas según el tipo de tumor. Otros objetivos secundarios son evaluar la inhibición de la actividad de DNA-PK en las muestras de piel irradiadas con luz UV y/o biopsias/aspirados de tumor con el uso de pDNA-PK S2056 y otros biomarcadores relevantes para las vías del daño al ADN antes y durante el tratamiento con el Compuesto 1.

A continuación, se realizarán los análisis estadísticos según la fase del estudio, la concentración de la dosis, la pauta de dosificación y la cohorte de tumores según se necesite o sea aplicable.

Las definiciones de la población del estudio se describen a continuación: (a) Población a la que se intenta dar tratamiento (ITT): todos los sujetos que toman al menos una dosis del Compuesto 1; (b) Población de seguridad: los sujetos que toman al menos una dosis del Compuesto 1, que es la misma que la de la población ITT para este estudio; (c) Población de eficacia evaluable (EE): todos los sujetos ITT que cumplen los criterios de elegibilidad, que completan al menos un ciclo del Compuesto 1 y que tienen una valoración de la eficacia basal y al menos una valoración válida de la eficacia posbasal.

La participación de los sujetos se restringirá cuando se hayan incluido hasta 20 sujetos evaluables en cada tipo de tumor y concentración/pauta de dosis. En la parte B como un conjunto, el tamaño de las muestras no se basa en el cálculo estadístico, sino más bien en consideraciones clínicas empíricas y prácticas que se utilizan tradicionalmente para los estudios de fase 1 de esta clase.

Todos los sujetos a los que se puede evaluar la eficacia en la porción de la parte B se incluirán para el análisis de la eficacia. La eficacia se analizará por cada tipo tumoral una vez que todos los sujetos se hayan retirado del estudio o hayan completado 6 ciclos. Los intervalos de confianza bilaterales del 95% de la tasa de respuesta se darán a conocer por tipo de tumor. Se dará a conocer una descripción de caso por caso de todos los sujetos que mostraron una respuesta completa o parcial durante el segmento de la parte A. Se dará a conocer un análisis descriptivo de otras pruebas de actividad antitumoral basándose en las valoraciones clínicas, radiográficas y biológicas de la eficacia.

A los sujetos se les evaluará la eficacia durante los ciclos pares. La variable principal de la eficacia es la tasa de respuesta. La respuesta tumoral se basará en RECIST 1.1. Otras variables complementarias de la eficacia, entre ellas valoraciones de CTC, se resumirán mediante tabulaciones de la frecuencia para las variables categóricas o mediante estadística descriptiva para las variables continuas.

Para las partes de escalamiento de la dosis y de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Conocer y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de llevar a cabo cualquier valoración o procedimiento relacionado con el estudio; (b) Hombres y mujeres de 18 años o más, con confirmación histológica o citológica de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; (c) Consentir el cribado de la biopsia del tumor; (d) Escala ECOG PS de 0 o 1; (e) Los siguientes valores de laboratorio: (1) Cifra absoluta de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; (2) Hemoglobina (Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$; (3) Plaquetas (plt) $\geq 100 \times 10^9/l$; (4) Potasio dentro del margen normal o corregible con suplementos; (5) AST/SGOT y ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ límite Normal Superior (ULN, por sus siglas en inglés) o $\leq 5,0 \times$ ULN si hay tumor de hígado; (6) Bilirrubina total en el suero $\leq 1,5 \times$ ULN; (7) Creatinina en el suero $\leq 1,5 \times$ ULN, o eliminación a las 24 h $\geq 50 \text{ ml/min}$; y (8) prueba de embarazo en el suero u orina negativa en el plazo de 72 horas antes de comenzar el tratamiento del estudio en las mujeres en edad fértil; y (f) Capaz de cumplir el programa de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo.

Para las partes de expansión de la dosis (parte B) de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Consentimiento del sujeto para que se le recoja tejido tumoral para archivo fijado en formol e incluido en parafina (FFPE, por sus siglas en inglés), bien en bloques de tumor o como especímenes cortados o montados; y (b) carcinoma epidermoide de cabeza y cuello confirmado histológicamente (carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, recurrente o metastásico que no se presta a la extirpación quirúrgica curativa; enfermedad medible según RECIST v1.1; debe haber recibido al menos una quimioterapia de primera línea con platino; la cohorte se puede expandir para que participen un mínimo de 5 sujetos con tumores con sobreexpresión de la DNA-PK; y consentir someterse a biopsias del tumor emparejadas (cribado y durante el tratamiento).

Para las partes escalamiento de la dosis y de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de exclusión son: (a) Metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central; (b) Pancreatitis aguda o crónica conocida; (c) Cualquier neuropatía periférica \geq NCI CTCAE grado 2; (d) Diarrea persistente o mala absorción \geq NCI CTCAE grado 2, a pesar del tratamiento médico. Deterioro de la capacidad para tragar; (e) Deterioro de la función cardíaca o cardiopatías clínicamente significativas; (f) Diabetes sacarina durante el tratamiento activo; (g) Otras afecciones médicas graves concurrentes y/o concomitantes incontroladas (p. ej., infección activa o incontrolada) que pueden provocar riesgos de seguridad inaceptables o comprometer el cumplimiento del protocolo; (h) Tratamientos dirigidos al cáncer diseminado anteriores o modalidades en investigación ≤ 5 semividas o 4 semanas, lo que sea inferior, antes de comenzar con el fármaco del estudio o que no se ha recuperado de los efectos secundarios de tal tratamiento; (i) Cirugía mayor ≤ 2 semanas antes de comenzar con el fármaco del estudio o que no se ha recuperado de los efectos secundarios de tal tratamiento; (j) Embarazo o lactancia; (k) Adultas con potencial reproductor que no emplean dos formas de control de natalidad; (l) Tiene infección por VIH; (m) Infección crónica conocida por el virus de la hepatitis

- B o C (VHB/VHC), a menos que sea comorbilidad en sujetos con carcinoma hepatocelular; (n) Cualquier afección médica significativa, anomalía de laboratorio o enfermedad psiquiátrica, que incluye la incapacidad para tragar cápsulas, lo que impediría que los sujetos participasen en el estudio; (o) Cualquier afección que incluya la presencia de anomalías de laboratorio, lo que colocaría a los sujetos en un riesgo inaceptable si participasen en el estudio; (p) 5 Cualquier afección que confunda la capacidad para interpretar los datos del estudio; o (q) neoplasia maligna secundaria activa y concurrente para la cual el sujeto está recibiendo tratamiento, que excluye el cáncer de piel no melanomatoso o el carcinoma *in situ* del cuello uterino.

Para la parte de expansión de la dosis (parte B) de este protocolo, los criterios de exclusión son: Tratamiento previo con agentes que actúan selectivamente sobre ambos complejos de mTOR (inhibidores duales de TORC1 y TORC2) 10 y/o vías de PI3K/AKT. Sin embargo, en ambas partes de este estudio se permite el tratamiento previo con los inhibidores de TORC1 aislados (p. ej., rapálogos).

En algunas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico dado a conocer en la presente memoria mostrarán una respuesta tumoral positiva, tal como la inhibición del crecimiento del tumor o una reducción en el tamaño del tumor. En determinadas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico dado a conocer 15 en la presente memoria alcanzarán los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable después de la administración de una cantidad eficaz del Compuesto 1. En determinadas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico dado a conocer en la presente memoria mostrarán un incremento de la supervivencia sin progresión de tumor. En algunas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico dado a conocer en la presente memoria 20 mostrarán inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción del tumor primario, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, inhibición de los factores secretados desde el tumor (entre ellos las hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), retraso de la aparición de tumores primarios y secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios, enlentecimiento o disminución de la intensidad de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral y regresión de los tumores, incremento del tiempo para la progresión de la enfermedad (TTP), incremento de 25 la supervivencia sin progresión (PFS) y/o incremento de la supervivencia global (OS), entre otros.

REIVINDICACIONES

- 5 1. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada en un método para el tratamiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero de la misma, a un paciente que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.
- 10 2. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a dicho paciente se le administran de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 128 mg/día de la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero de la misma.
- 15 3. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada de acuerdo con la reivindicación 2, en donde a dicho paciente se le administran 0,5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 16 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día, 60 mg/día, 90 mg/día, 120 mg/día o 128 mg/día de la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero de la misma.
- 20 4. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a dicho paciente se le administra una forma farmacéutica unitaria que comprende 0,25 mg/día, 1,0 mg, 5,0 mg, 7,5 mg o 10 mg de la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero de la misma.
- 25 5. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada en un método para mejorar los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1) de un paciente, en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero de la misma a un paciente que tiene carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.
- 30 6. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en donde el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es uno en el que está activada la vía de PI3K/mTOR.
- 35 7. 1-Etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero de la misma farmacéuticamente aceptable, para ser usada de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es uno en el que está activada la vía de PI3K/mTOR debido a la pérdida de PTEN, una mutación de PIK3Ca o sobreexpresión de EGFR, o una combinación de las mismas.

40