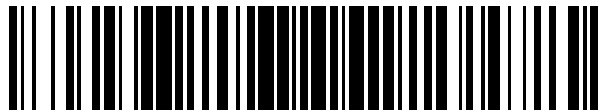


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 908**

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/US2013/031202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138556**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13712647 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2825168**

54 Título: **Tratamiento del cáncer con inhibidores de quinasa TOR**

30 Prioridad:

15.03.2012 US 201261611370 P
18.10.2012 US 201261715329 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 y
HEGE, KRISTEN, MAE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 677 908 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 quinasa TOR

1. Campo

5 Se proporcionan en este documento métodos para tratar o prevenir el sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa TOR a un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS.

2. Antecedentes

10 La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. En consecuencia, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de proteína quinasas se han usado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como el cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la diabetes y apoplejía. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

15 Las proteínas quinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y juegan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteínas quinasas están implicadas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, entre otras, el metabolismo, la progresión del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. Las disfunciones de la
20 señalización celular se han asociado con muchas enfermedades, la más caracterizada de las cuales incluye el cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señal por citoquinas y la asociación de moléculas de señal con protooncogenes y genes supresores de tumores han sido bien documentadas. De manera similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteína quinasas. Véase *p.ej.*, Sridhar et al. *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas con ellas también se han asociado con la regulación de las proteína quinasas. Park et al. *Cell* 101 (7): 777-787 (2000).

30 Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluidos el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica en diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en el que las proteínas quinasas desempeñan un papel fundamental son procesos celulares asociados con numerosas enfermedades, tales como, entre otras, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con ellas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

35 Las proteínas quinasas se han convertido en objetivos atractivos para el tratamiento de cánceres. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002). Se ha propuesto que la participación de las proteína quinasas en el desarrollo de tumores malignos humanos puede ocurrir por: (1) reajustes genómicos (*p. ej.*, BCR-ABL en la leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a la actividad de quinasa constitutivamente activa, tal como leucemia mielógena aguda y tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad de quinasa por activación de oncogenes o pérdida de las funciones supresoras tumorales, tales como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad quinasa por sobreexpresión, como en el caso de EGFR y (5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro et al., *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002).

45 La elucidación de la complejidad de las rutas de proteína quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y las rutas de quinasas resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores de proteína quinasa, reguladores o inhibidores que tienen actividad beneficiosa en múltiples quinasas o múltiples rutas de quinasas. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de quinasas.

50 La proteína llamada mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina), que también se llama FRAP, RAFTI o RAPT1, es una proteína quinasa Ser/Thr de 2549 aminoácidos, que se ha demostrado que es una de las proteínas más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular. Georgakis and 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 temsirolimus o everolimus), mTORC2 es en gran parte insensible a la rapamicina. Señaladamente, la rapamicina no es un inhibidor de la quinasa TOR. Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. Temsirolimus fue aprobado para su uso en el carcinoma de células renales en 2007 y el sirolimus fue aprobado en
55 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. Everolimus fue aprobado en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que han progresado en inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en 2010 para astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren terapia pero que no son candidatos para resección quirúrgica, y en 2011 para los

tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET) en pacientes con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica. Sigue existiendo la necesidad de inhibidores adicionales de la quinasa TOR.

- 5 La familia de sarcomas Ewings son tumores agresivos de hueso y tejido blando, definidos por translocaciones cromosómicas que resultan en fusiones del gen E-twenty six (ETS). Los constructos de genes de fusión más comunes incluyen el gen Ewing Sarcoma Breakpoint Region-1 (EWS) fusionado al dominio de unión a ADN de un factor de transcripción ETS (FLI-1, ETV1 o ERG). La desregulación de las proteínas quiméricas resultantes se asocia con la proliferación anormal, la invasión y la tumorigénesis. Brenner et al., *Biochemica et Biophysica Acta* 1796: 201-215 (2009). La inhibición de DNA-PK o PARP1 a través de siRNA inhibe la invasión de células tumorales del sarcoma ETS + Ewing *in vitro* y el sarcoma ETS + Ewing es sensible al tratamiento con inhibidores de PARP-1 *in vivo* (Brenner et al., *Cancer Res.* 27 de enero, publicación electrónica antes de impresión (2012)). Además, las proteínas de fusión ETS se asocian con la activación de la ruta de mTOR en líneas celulares y tumores primarios, y la exposición a rapamicina regula por disminución los niveles de proteína quimérica ETS e inhibe la proliferación de células tumorales. Mateo-Lozano et al., *Oncogene* 22: 9282-9287 (2003); Zanalì et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.* 39(2): 160-166 (2009).
- 10
- 15 La cita o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia es el estado de la técnica de la presente solicitud.

3. Compendio

20 Se proporciona en este documento 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en un método para tratar el sarcoma de Ewing que sobreexpresa E-twenty-six (ETS), comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable de los mismos a un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS.

25 También se proporciona en este documento 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en un método para mejorar los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable de los mismos a un paciente que tiene Sarcoma de Ewings que sobreexpresa E-twenty-six (ETS).

30

A lo largo de toda la solicitud, 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 indica como el "Compuesto 1".

35 Las presentes realizaciones se pueden entender más detalladamente por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que están destinados a ejemplificar realizaciones no limitantes.

4. Descripción detallada

4.1 definiciones

40 Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 átomos de carbono 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, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) and -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, cuando se dice que los grupos alquilo descritos en este documento están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los ejemplos de compuestos y realizaciones descritos en este documento, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluro); hidroxilo; alcoxi; alcoxiálquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioeter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; ester; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂, o O(alquil)aminocarbonilo.

45

50

Un grupo "alqueno" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenos (C₂-C₈) representativos de cadena lineal y ramificada incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-penteno, -2-penteno, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexeno, -2-hexeno, -3-hexeno, -1-hepteno, -2-hepteno, -3-hepteno, -1-octeno, -2-octeno, -3-octeno y similares. El

55

doble enlace de un grupo alqueno puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede estar no sustituido o sustituido.

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

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos alifáticos aromáticos condensados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

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

Un grupo "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 se reemplazan independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 8 miembros de anillo. Los heterociclilos también se pueden unir a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclilalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La frase heterociclilo incluye especies de anillo fusionadas, que incluyen aquellas que comprenden grupos fusionados aromáticos y no aromáticos, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos en puente que contienen un heteroátomo tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero sin limitación, grupos aziridinilo, azetidínilo, 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, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditinilo, dihidrodioninilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizínilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditinilo, benzoxatínilo, benzotiazínilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazínilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación, grupos piridilo o morfolinilo, que están 2, 3, 4, 5 ó 6-sustituidos o disustituidos con varios sustituyentes tales como los enumerados a continuación.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo se definen anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, cicloalquilo o tanto alquilo como cicloalquilo del grupo. Los grupos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no se

limitan a, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez.

5 Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en el que el alquilo y el arilo se definen anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo o ambas porciones alquilo y arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaryl)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo.

10 Un grupo "heterocicilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterocicilo, en el que alquilo y heterocicilo se definen anteriormente. Los grupos heterocicilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterocicilo o ambas porciones de alquilo y heterocicilo del grupo. Los grupos heterocicilalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, 4-etilmorfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, tetrahidrofuran-2-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

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

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

15 Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en el que alquilo se define anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en donde el alquilo se define anteriormente.

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

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

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

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

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

Un grupo "alquilsulfonilamino" es un radical de la fórmula: -NHSO₂(R[#]) o -N(alquil)SO₂(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] se definen anteriormente.

30 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 el que cada alquilo y R[#] son independientemente como se definen anteriormente.

35 Cuando se dice que los grupos descritos en este documento, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los ejemplos de compuestos y realizaciones descritas en este documento, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioeter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; ester; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; 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 no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, 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; heterociciloxi; y heterocicilalcoxi.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas del Compuesto I incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, ácido bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico,

esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas incluyen sales de hidrocloreuro y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

5 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "clatrato" significa un inhibidor de quinasa TOR, o una sal del mismo, en forma de una red cristalina que contiene espacios (p. ej., canales) que tienen una molécula huésped (p. ej., un disolvente o agua) atrapada dentro de una red cristalina en la que el inhibidor de quinasa TOR es una molécula huésped.

10 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un inhibidor de quinasa TOR, o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Como se describe en este documento, el solvato puede ser un hidrato.

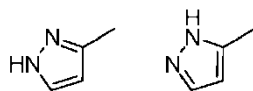
15 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un inhibidor de quinasa TOR, o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

20 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado del inhibidor de la quinasa TOR que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un inhibidor de la quinasa TOR. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados y metabolitos de un inhibidor de quinasa 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 compuestos con grupos funcionales carboxilo pueden ser los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmff).

30 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero del Compuesto I que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese 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 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. El Compuesto I puede tener centros quirales y puede presentarse como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales y mezclas de los mismos. Todas estas formas isómeras están incluidas dentro de las realizaciones descritas en este documento, incluidas las mezclas de las mismas. El uso de formas estereoméricamente puras de dicho Compuesto I, así como el uso de mezclas de esas formas están abarcados por las realizaciones descritas en este documento. Por ejemplo, se pueden usar mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros del Compuesto I en la invención y las composiciones descritas en este documento. Estos isómeros se pueden sintetizar o resolver asimétricamente usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, p.ej., Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

50 También se debe observar que el Compuesto I puede incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, el Compuesto I se aísla como un isómero cis o trans. En otras realizaciones, el Compuesto I es una mezcla de los isómeros cis y trans.

55 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en una solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se conocen como tautómeros entre sí:



Como entenderán fácilmente los expertos en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomería y todos los tautómeros del Compuesto I están dentro del alcance de la presente invención.

- 5 También se debe tener en cuenta que el Compuesto I puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más 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). Como se usa en este documento, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de unión, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto I como se describen en la presente memoria, sean radiactivas o no, se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en este documento. En algunas realizaciones, se proporcionan isotópologos del Compuesto I, por ejemplo, los isotópologos son el Compuesto I enriquecido con deuterio, carbono 13 o nitrógeno 15.

"Tratar", como se usa en el presente documento, significa un alivio, total o parcial, del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, o un síntoma del mismo, o ralentiza o detiene la progresión o el empeoramiento del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS o un síntoma del mismo.

- 25 "Prevenir", como se usa en el presente documento, significa la prevención del inicio, la recurrencia o la diseminación, en todo o en parte, del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, o un síntoma del mismo.

La expresión "cantidad eficaz" en relación con un Compuesto I, significa una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con el sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento de esos síntomas, o tratar o prevenir el sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS. La cantidad eficaz del Compuesto I, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente en dosificación unitaria tanto para la administración oral como parenteral. Como será evidente para los expertos en la técnica, es de esperar que la cantidad eficaz del inhibidor de quinasa TOR descrito en este documento pueda variar dependiendo de la gravedad de la indicación que se está tratando.

- 35 Los términos "paciente" y "sujeto", tal como se usan en la presente invención, incluyen un animal, que incluye, pero no se limita a, 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 ser humano. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS. En una realización, un paciente es un ser humano que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS confirmado histológicamente o citológicamente, que incluye sujetos que han progresado (o que no han podido tolerar) la terapia anticancerosa estándar o para quienes no existe una terapia anticancerosa estándar.

En el contexto del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, el tratamiento puede evaluarse mediante la inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción de tumores primarios y/o secundarios, alivio de síntomas relacionados con tumores, mejora en la calidad de vida, inhibición de factores secretados por tumores (incluidas las hormonas secretadas por tumores, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), retraso en la aparición de tumores primarios y/o secundarios, retraso en el desarrollo de tumores primarios y/o secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios y/o tumor(es) secundario(s), reducción o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento tumoral y/o regresión de tumores, entre otros. En ciertas realizaciones, el tratamiento del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS puede evaluarse mediante la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en células sanguíneas y/o tumorales circulantes y/o biopsias de la piel o biopsias/aspirados tumorales, antes, durante y/o después del tratamiento con un inhibidor de quinasa TOR. En otras realizaciones, el tratamiento del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS puede evaluarse mediante la inhibición de la actividad de la proteína quinasa dependiente del ADN (ADN-PK) en muestras de piel y/o biopsias/aspirados tumorales, tal como mediante la evaluación de la cantidad de pDNA-PK S2056 como biomarcador para las rutas de daño en el ADN antes, durante y/o después del tratamiento con el inhibidor de la quinasa TOR. En una realización, la muestra de piel se irradia mediante luz UV. En el extremo, la inhibición completa se denomina en este documento prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye prevenir la aparición del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS clínicamente evidente por completo o prevenir la aparición de una etapa preclínicamente evidente del sarcoma de

Ewings que sobreexpresa ETS. También se pretende abarcar mediante esta definición la prevención de la transformación en células malignas o detener o revertir la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar el sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS.

5 4.2 Breve descripción de los dibujos

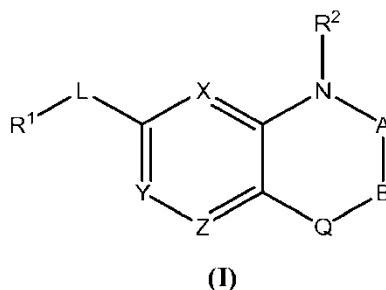
La FIG. 1 proporciona un ensayo de inhibición del crecimiento clonogénico para el Compuesto 1 con líneas celulares ETS positivas y ETS negativas.

La FIG. 2 proporciona la potenciación del daño del ADN por el Compuesto 1 en células ETS positivas.

4.3 Inhibidores de tor quinasa

10 El compuesto I proporcionado en la presente memoria se denomina generalmente "inhibidor de quinasa TOR." Los inhibidores de quinasa TOR no incluyen rapamicina o análogos de rapamicina (rapálogos).

Como se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



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

X, Y y Z son, en cada caso 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;

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

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

30 R⁴ es, en cada caso independientemente, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -CH₂C(O)NH-.

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)CH₂NH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NH-.

40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -CH₂C(O)O-.

- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)CH₂O-.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)O-.
- 5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NR³-.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que Y es CR³.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que X y Z son N e Y es CR³.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que X y Z son N e Y es CH.
- 10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que X y Z son CH e Y es N.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que Y y Z son CH y X es N.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que X e Y son CH y Z es N.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.
- 15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.
- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R² es H.
- 30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.
- 35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.
- 40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados 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.

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

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

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

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

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos en los que X e Y sean ambos N y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es una acetamida.

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

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

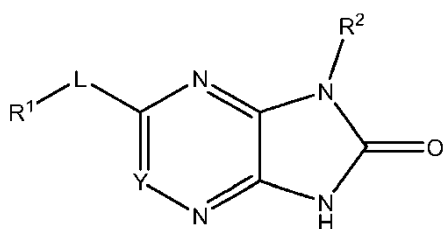
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R¹ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, arilo o cicloalquilo, y L es NH.

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos en los que R¹ es una oxazolidinona sustituida o no sustituida.

50 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir uno o más de los siguientes compuestos: 1,7-dihidro-2-fenil-8H-Purin-8-ona, 1,2-dihidro-3-fenil-6H-Imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-6-ona, 1,3-dihidro-6-(4-piridinil)-2H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-1-[(1S)-1-feniletill]-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-dimetiletill)-2-metoxifenil]-N'-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxopirido[2,3-b]pirazin-7-il)-1-naftalenilo]-Urea, N-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-naftalenil]-N'-[5-(1,1-dimetiletill)-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.

Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

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

L es un enlace directo, NH o O;

Y es N o CR³;

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

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

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

R⁴ es, en cada caso independientemente, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R² está sustituido con alquilo C₁₋₈.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R² es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que Y es CH.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

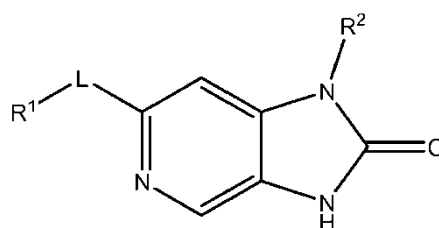
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

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

5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

10 Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa 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 los que:

L es un enlace directo, NH o O;

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

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

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R² es H.

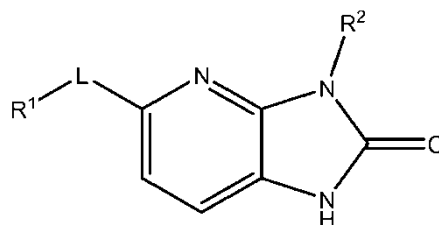
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa 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 los que:

10 L es un enlace directo, NH o O;

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

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) son aquellos en los que R² es H.

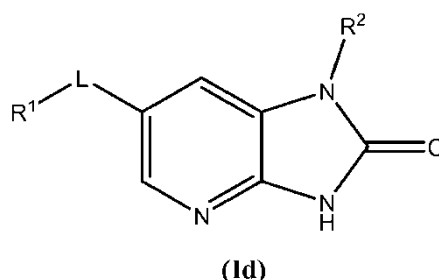
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Id):



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

L es un enlace directo, NH o O;

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

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los compuestos de heteroarilo de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R² es H.

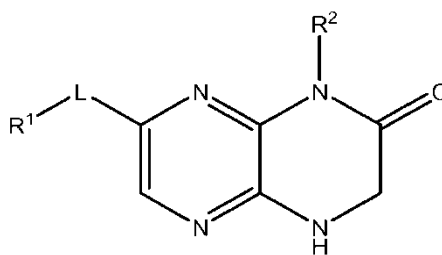
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

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

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ie):



(Ie)

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

L es un enlace directo, NH o O;

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

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

- 10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R² es H.

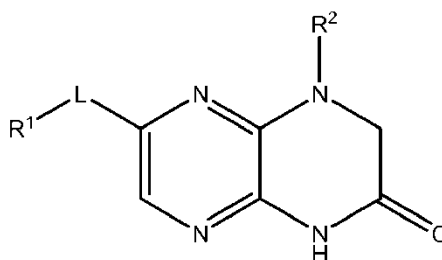
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

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

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

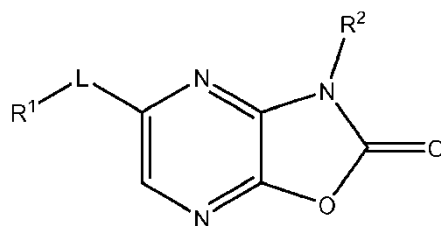


(If)

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

L es un enlace directo, NH o O;

- 5 R^1 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; e
- R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.
- 15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o tiofeno sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es H.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.
- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^2 es H.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.
- 30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 35 Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa 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 los que:

L es un enlace directo, NH o O;

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

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

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R¹ es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R² es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

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

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

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

35 Los inhibidores de quinasa TOR representativos de fórmula (I) pueden incluir:

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

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

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

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

ES 2 677 908 T3

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

- 1-(1-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-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(3-metoxibencil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-1-metil-3-(1-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-(ciclopentílmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 1-(1-(2-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-ciclopentil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(3-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(1-(3-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 1-(1-(4-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-((1s,4s)-4-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-(qumolm-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;
- l-(ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-one
- 10 6-(4-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5-(3-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
- 15 4-(3-(3-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[5,4-b]pirazin-5-il)-N-metil benzamida;
- 1-ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- l-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-hidroxietyl)-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-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

- 6-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 5 6-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxi propan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 10 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-hidroxi fenil)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxi fenil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 15 6-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxi fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxi fenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxi fenil)-1-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 20 1-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxi fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxi fenil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxi fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 hidrocloreto de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 25 6-(4-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-hidroxi fenil)-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 hidrocloreto de 6-(4-hidroxi fenil)-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;
 30 hidrocloreto de 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(5-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxi fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 35 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 hidrocloreto de 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 40 6-(4-(5-(2-hidroxi propan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 6-(4-(5-Isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- hidrocloruro de 4-(2-metoxi-l-(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;
- 5 6-(4-hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 6-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- dihidrocloruro de 6-(2-aminobenzimidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona;
- 6-(2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 hidrocloruro de 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(3-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-((metilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 6-(4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 40 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

6-(2-Aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

5 hidrocloreuro de 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

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

10 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

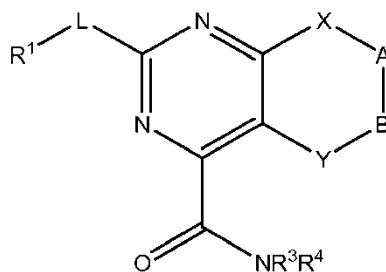
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletal)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

15 (1r,4r)-4-(6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida; e

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

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

20 Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

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

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

-X-A-B-Y-, tomados 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-;

L es un enlace directo, NH o O;

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

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)CH₂C(O)NH-.

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)CH₂NH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C=N-.

- 5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -C(R²)=CHNH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

- 15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH- y R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH- y R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH- y R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

- 25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

- 30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

- 35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH- y R² es arilo no sustituido, tal como fenilo no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, y R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

- 40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R³ y R⁴ son H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R³ y R⁴ son H.

- 45

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R³ y R⁴ son H.

5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R³ y R⁴ son H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R²)C(O)NH-, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

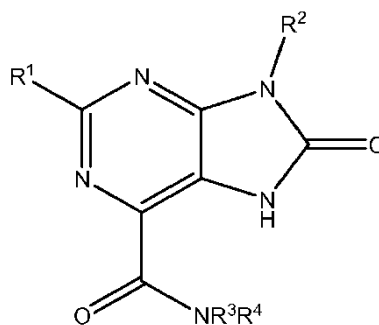
15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 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 quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir compuestos en los que R² es un furanosido sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir compuestos en los que R² es un furanosido sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos.

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



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

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

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

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

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

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

5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

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

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

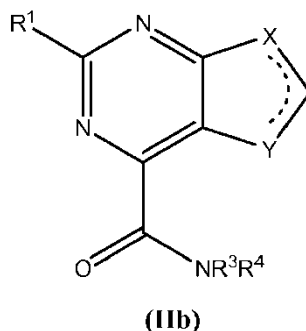
20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 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.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden no incluir compuestos en los que R² es un furanosido sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden no incluir compuestos en los que R² es un furanosido sustituido o no sustituido.

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

30 También se describen en este documento inhibidores de quinasa TOR que pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIb):



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



es -C(R²)=CH-NH- o -N(R²)-CH=N-;

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

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

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

5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R² es heterociclicualquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que



es -C(R²)=CH-NH- y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

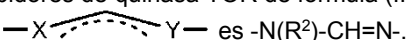
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que

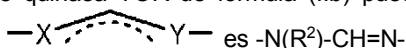


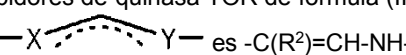
es -N(R²)-CH=N- y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo, y R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

35 Los inhibidores de quinasa 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-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, 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.

40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R² es ciclobutilo sustituido cuando  es -N(R²)-CH=N-.

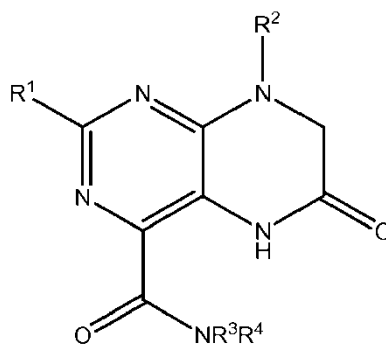
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R² es un furanosido sustituido cuando  es -N(R²)-CH=N-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R² es pirimidina sustituida cuando  es -C(R²)=CH-NH-.

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

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

- 5 Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc):



(IIc)

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

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

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

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

- 15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido, tal como $\text{---CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

- 25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

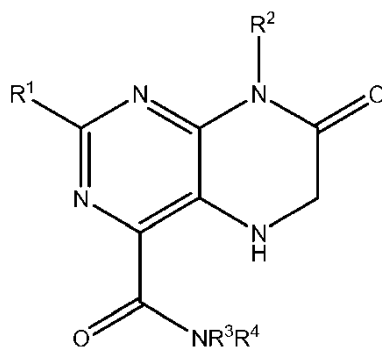
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

- 30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

- 35 Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIId):



(IIId)

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

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

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

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

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ sustituido, tal como -CH₂C₆H₅.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R² es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R² es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que R³ y R⁴ son H.

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

30 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;

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

35 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;
- 2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 5 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;
- 9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 10 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;
- 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 9-terc-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-dimetil carboxamida;
 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 5 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida;
 9-Isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 10 4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo;
 2-(2-cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(3-cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 15 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-ciano-fenil)-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 ácido 4-[6-carbamoil-9-(2-metoxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il]-benzoico;
 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo;
 ácido 3-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoico;
 20 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-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;
 25 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;
 30 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;
 35 2-[4-(1-hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[3-(1-hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;

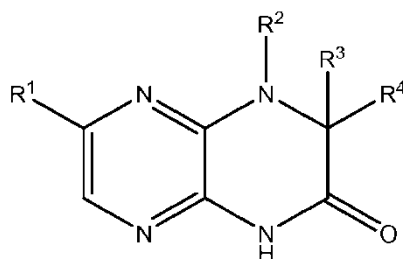
- 9-(2-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 5 9-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida;
 8-oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 10 9-(2,3,4-trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida;
 15 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;
 20 2-(6-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 trans-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexil carbamato;
 25 (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;
 (cis)-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexil carbamato;
 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;
 30 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-hidroxipiridin-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;
 35 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

- 2-(3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 5 9-(2-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-terc-butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-phenoxyfenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 10 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(2-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 15 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-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 20 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-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 25 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;
 30 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-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 35 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro-2H-piran-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;
 2-benzimidazol-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;
 5 2-(3-hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isobutilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (R)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (S)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 10 2-(3-(aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 15 2-(3-hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida; e
 9-(2-isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida,

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

- 20 Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (III):



(III)

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

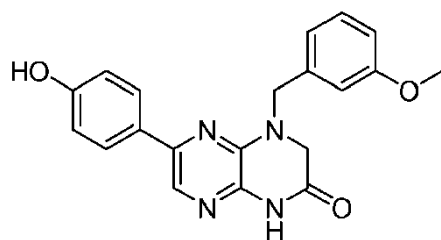
- 25 R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

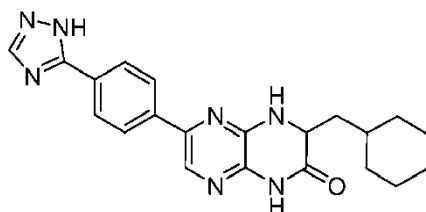
- 30 R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

- 35 en donde, los inhibidores de quinasa TOR pueden no incluir los compuestos representados a continuación, es decir:

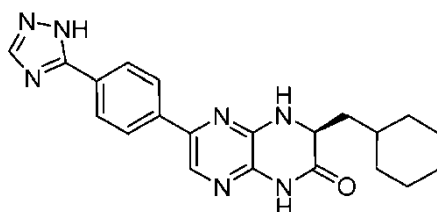


6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



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

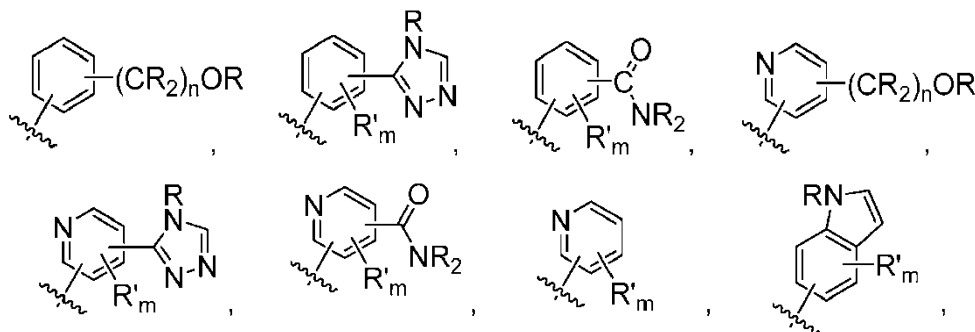
5 o,

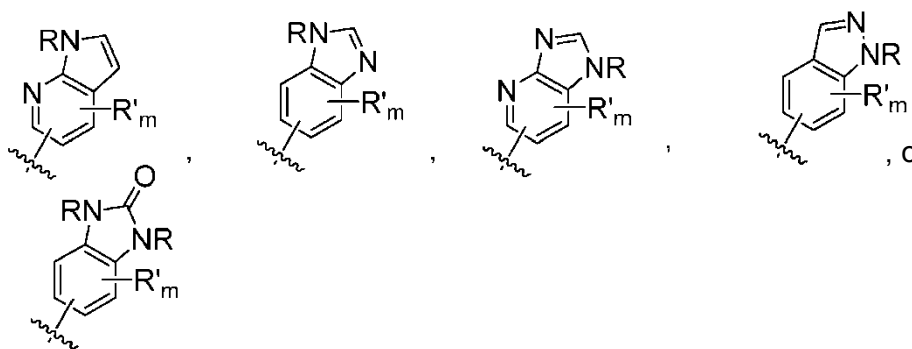


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En los compuestos de la fórmula (III), R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. 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 más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo) e hidroxilo. R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y -NR₂, en el que cada R es independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

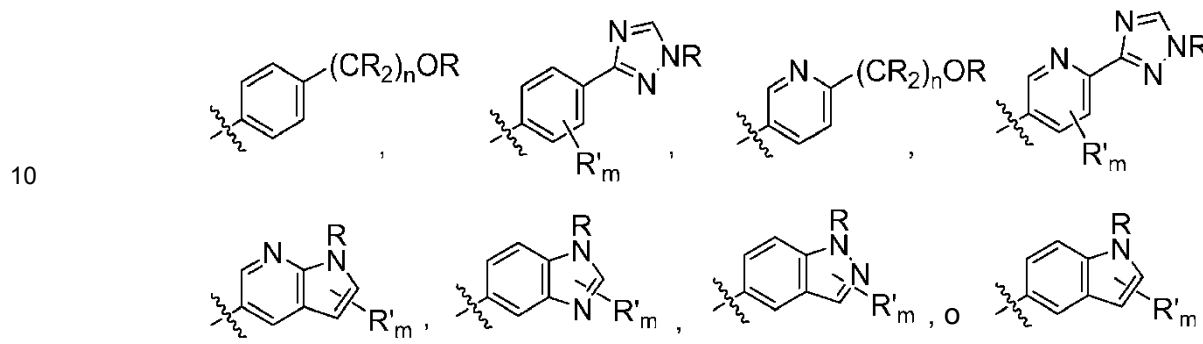
En los compuestos de la fórmula (III), R¹ puede ser





5 en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede unirse a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo condensados. Los expertos en la técnica también entenderán que el enlace de conexión de R¹ (designado por la línea ondulada de bisección) puede unirse a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados.

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

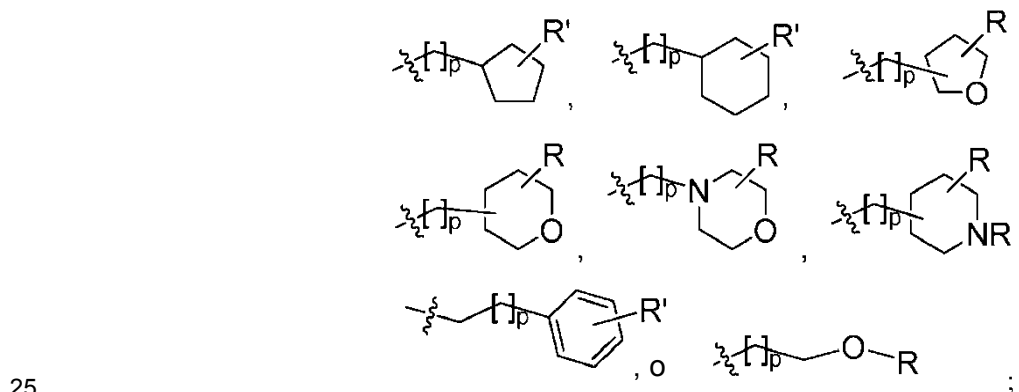


en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o -NR₂; m puede ser 0-3; y n puede ser 0-3.

15 En los compuestos de la fórmula (III), R² puede ser H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquil-arilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-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

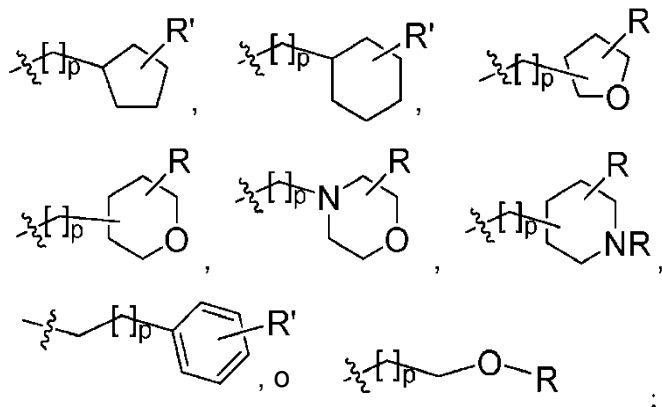
R² puede ser H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)(OR),



en donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p puede ser 0-3.

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

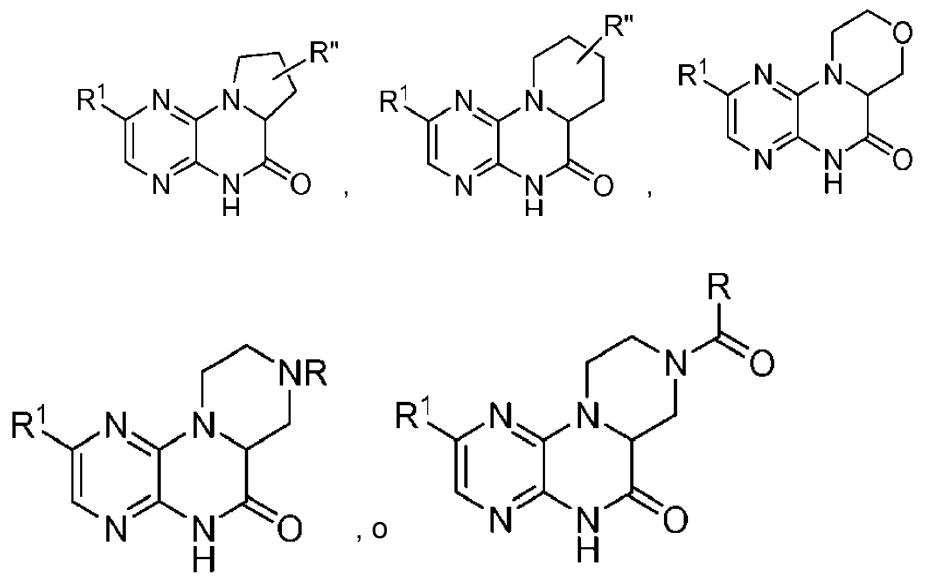
5



10

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

En algunos compuestos de fórmula (III), R² y uno de R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un heterociclilo sustituido o no sustituido. por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) puede ser



15

en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R² puede ser H, OR, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; y R¹ puede ser como se define 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 y el otro distinto de H. En otros más, uno de R³ y R⁴ puede ser alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y el otro puede ser H. En otros más, ambos R³ y R⁴ pueden ser alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).

20

R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser 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 más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo y hidroxilo. En otros, R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R puede ser independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otros, R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o

25

bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R puede ser independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido

5 En los compuestos de la fórmula (III) pueden tener un grupo R¹ expuesto en este documento y un grupo R² expuesto en este documento.

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, en al menos aproximadamente 50%. Se puede demostrar que los compuestos de fórmula (III) son inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado.

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

- 10 6-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 45 6-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

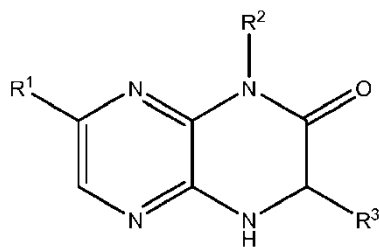
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pira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

- 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 5-(8-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo;
- 6-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxiacetil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 30 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;
- 35 4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 10 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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;
- 20 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;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 y
 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como también se describe en este documento, los inhibidores de quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV):



(IV)

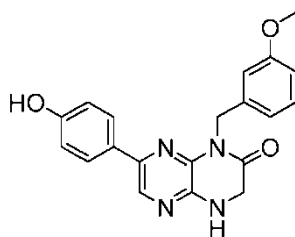
- 25 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

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

- 30 R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

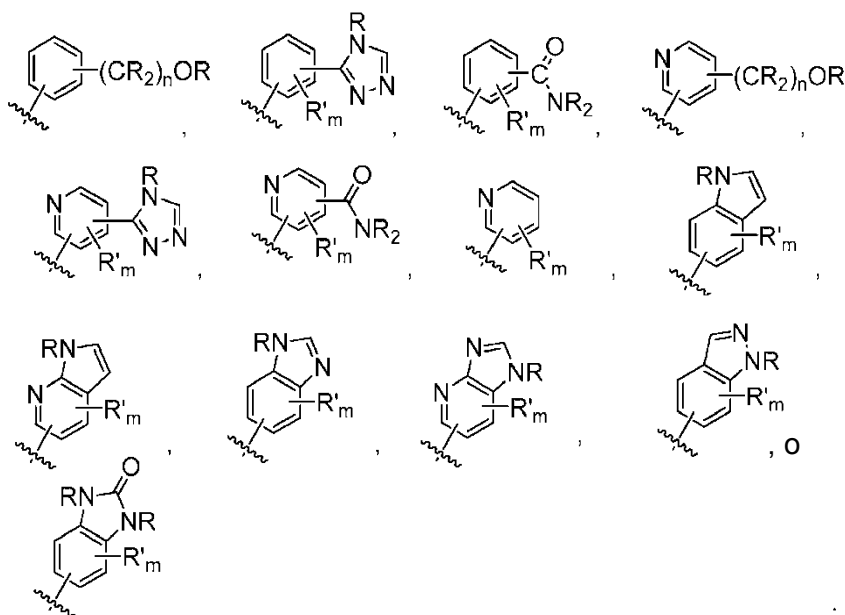
R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,

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



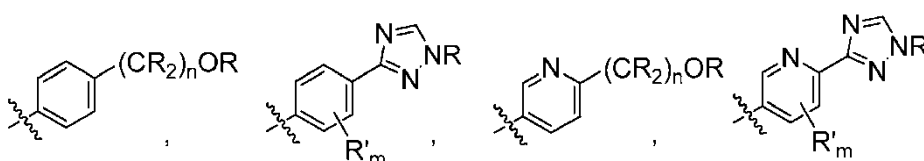
5 En los compuestos de la fórmula (IV), R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. por ejemplo, R¹ puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR, y -NR₂, en donde cada R puede ser independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R es independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

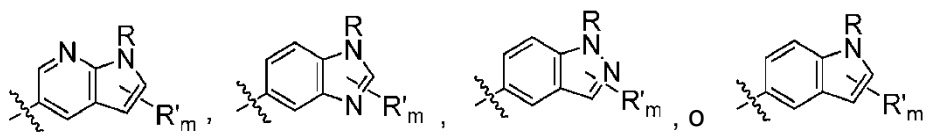
En algunas realizaciones R¹ puede ser



20 en donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede unirse a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo condensados.

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

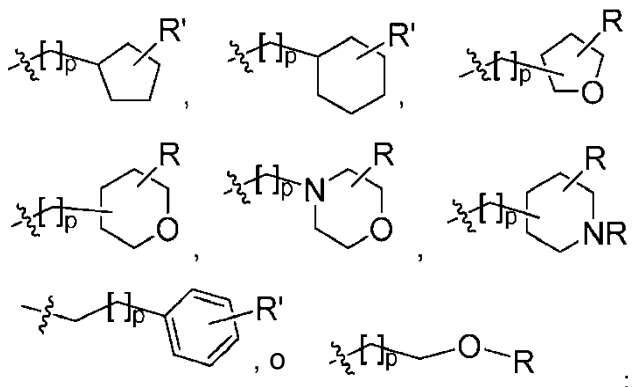




en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m puede ser 0-3; y n puede ser 0-3.

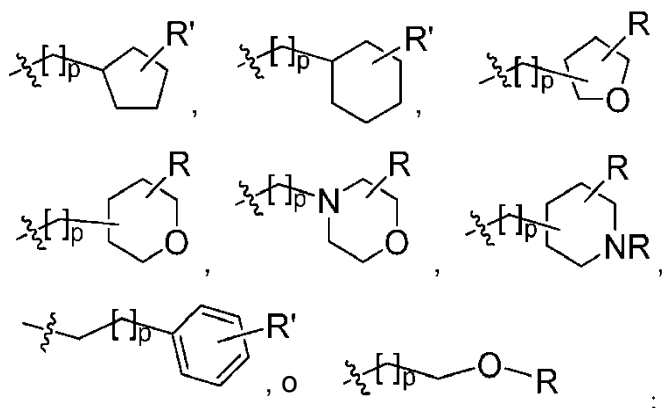
- 5 En los compuestos de la fórmula (IV), R² puede ser H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquil-arilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, (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)-tetrahydrofurano, o (alquil C₁₋₄)-tetrahidropirano, cada uno opcionalmente sustituido.

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



- 15 en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p puede ser 0-3.

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



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

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

- 30 R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. por ejemplo, R¹ puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano,

hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R puede ser independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otros más, R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R puede ser independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden tener un grupo R¹ expuesto en este documento y un grupo R² expuesto en este documento.

- 10 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 en al menos aproximadamente 50%. Se puede demostrar que los compuestos de fórmula (IV) pueden ser inhibidores de las quinasas anteriores en cualquier sistema de ensayo adecuado.

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

- 15 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 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-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
- 45 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 7-(2-hidroxipiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-isopropil-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida; 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 15 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 20 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 25 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;
 7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina 1-óxido;
 4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida;
 5-(8-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
 7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 35 1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;
 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

20 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; e

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

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

25 4.4 Métodos para preparar inhibidores de tor quinasa

Los inhibidores de quinasa TOR se pueden obtener a través de metodología de síntesis estándar, bien conocida, véase, por ejemplo, March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar compuestos de fórmula (II) e intermedios, por lo tanto, están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de materiales comercialmente disponibles usando métodos y reactivos sintéticos conocidos.

Los métodos particulares para preparar compuestos de fórmula (I) se describen en la Patente U.S. No. 7.981.893, expedida el 19 de julio de 2011. Se describen métodos particulares para preparar compuestos de fórmula (II) en la Patente U.S. No. 7.968.556, expedida el 28 de junio de 2011. Los métodos particulares para preparar compuestos de fórmula (III) y (IV) se describen en la Patente U.S. No. 8.110.578, expedida el 7 de febrero de 2012, y la Publicación U.S. No. 2011/0137028, presentada el 25 de octubre de 2010.

35 4.5 El compuesto i para uso en los métodos de tratamiento

Se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para su uso en métodos para tratar o prevenir el sarcoma de Ewings que sobreexpresa E-twenty-six (ETS), que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto 1 a un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS. En ciertas realizaciones, se administra el Compuesto 1 a un paciente que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS localmente avanzado, recurrente o metastásico no susceptible de resección quirúrgica curativa. En otra realización, se administra el Compuesto 1 a un paciente que ha recibido al menos una línea anterior de quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, se administra el Compuesto 1 a un paciente que tiene un tumor que muestra sobreexpresión de ADN-PK.

En algunas realizaciones, se proporciona en este documento el Compuesto 1 para su uso en métodos para tratar sarcoma de Ewings que sobreexpresa E-twenty six (ETS), comprendiendo los métodos administrar una cantidad efectiva del Compuesto 1 a un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa E-twenty-six (ETS), en donde el tratamiento da como resultado uno o más 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 (incluidas las hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), retraso en la aparición de tumores primarios o secundarios, retraso en el desarrollo de tumores primarios o secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios, retardo o

disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento tumoral y regresión de los tumores, aumento del tiempo de progresión (TTP), aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o aumento de la supervivencia general (OS), entre otros.

5 En una realización, se proporciona en este documento el Compuesto 1 para uso en métodos para mejorar los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (véase Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Pauta RECIST revisada (versión 1.1). *European J. Cancer*; 2009; (45) 228-247) de un paciente que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto 1 a un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS.

10 También se describen en este documento métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa TOR a dicho paciente. La inhibición de la fosforilación se evalúa en una muestra biológica del paciente, tal como en sangre circulante y/o células tumorales, biopsias de piel y/o biopsias de tumor o aspirados. La cantidad de inhibición de la fosforilación se puede evaluar por la comparación de la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes y después de la administración del inhibidor de quinasa TOR. También se describen en este
15 documento métodos para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de S6RP fosforilado, 4E BP1 y/o AKT en dicho paciente, y comparar dicha cantidad de S6RP fosforilada, 4E BP1 y/o AKT con la de dicho paciente antes de la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa TOR.

20 También se describen en este documento métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de S6RP fosforilada, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de quinasa TOR, en la que menos S6RP fosforilada, 4E-BP1 y/o AKT en dicha muestra biológica, obtenida
25 después de la administración de dicho inhibidor de quinasa TOR relativo a la cantidad de S6RP fosforilada, 4E-BP1 y/o AKT en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de quinasa TOR, indica inhibición.

También se describen en este documento métodos para inhibir la actividad de proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en un paciente que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una
30 cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa TOR a dicho paciente. La inhibición de DNA-PK puede ser evaluada en la piel del paciente que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, en un ejemplo en una muestra de piel irradiada con luz UV de dicho paciente. La inhibición de ADN-PK puede ser evaluada en una biopsia de tumor o aspirado de un paciente que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS. La inhibición puede ser evaluada midiendo la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada (también conocida como pDNA-PK S2056) antes y después de
35 la administración del inhibidor de quinasa TOR. También se describen en este documento métodos para medir la inhibición de la fosforilación de DNA-PK S2056 en una muestra de piel de un paciente que tiene sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada presente en la muestra de piel y comparar dicha cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada con la de una muestra de piel de dicha paciente antes de la administración de una
40 cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR. La muestra de piel puede ser irradiada con luz UV.

También se describen en este documento métodos para inhibir la actividad de proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en una muestra de piel de un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS, que
45 comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de DNA-PK fosforilada en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor quinasa TOR, en donde menos DNA-PK fosforilada en dicha muestra biológica, obtenida después de la administración de dicho inhibidor quinasa TOR en relación con la cantidad de ADN-PK fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de quinasa TOR, indica inhibición.

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

Un inhibidor de la quinasa TOR puede combinarse con radioterapia o cirugía. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto 1 a un paciente que se somete a radioterapia, que se sometió previamente a radioterapia o que se
55 someterá a radioterapia. En ciertas realizaciones, se administra el Compuesto 1 a un paciente que se ha sometido a una cirugía de eliminación de tumores.

También se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para uso en métodos para tratar pacientes que han sido tratados previamente por el sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, pero que no responden a las terapias estándar, así como a aquellos que no han sido tratados previamente. También se proporciona en el presente documento el Compuesto 1 para uso en métodos para tratar a pacientes que se han sometido a cirugía en

un intento de tratar la afección en cuestión, así como a los que no. Debido a que los pacientes con el sarcoma de Ewings que sobreexpresan ETS pueden tener manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento administrado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto podrá determinar fácilmente sin excesiva experimentación los agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en medicamentos que se pueden usar de manera efectiva para tratar a un paciente con sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS.

En ciertas realizaciones, el sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS es el sarcoma de Ewing de los huesos, el sarcoma de Ewing extraóseo (también conocido como el sarcoma de Ewing extraesquelético), tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), neuroepitelioma periférico, tumor de Askin (también conocido como sarcoma de Ewing de la pared torácica) o sarcoma de Ewing atípico.

En una realización, el sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS es aquel en el que se activa la ruta PI3K/mTOR. En ciertas realizaciones, el sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS es aquel en el que la ruta PI3K/mTOR se activa debido a la pérdida de PTEN, una mutación PIK3Ca o sobreexpresión de EGFR, o una combinación de los mismos.

15 4.6 Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

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

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

La dosis del Compuesto 1 para administrar a un paciente es bastante variable y puede estar sujeta al juicio de un profesional de la salud. En general, el Compuesto 1 puede administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente, pero la dosis anterior se puede variar adecuadamente según la edad, el peso corporal y la condición médica del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal del paciente, de aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal del paciente, de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal del paciente, de aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal del paciente, o de aproximadamente 0,007 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 1,7 mg/kg del peso corporal del paciente. En una realización, se administra una dosis por día. En otra realización, se administran dos dosis por 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 proporciona en este documento el Compuesto 1 para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, 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 proporciona en la presente el Compuesto 1 para su uso en los métodos para el tratamiento o la prevención del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, 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 alrededor de 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 necesite. En una realización particular, los métodos descritos en este documento comprenden la administración de 0,5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 16 mg/día, 20 mg/día, 25 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día, 60 mg/día, 90 mg/día, o 120 mg/día del Compuesto 1 a un paciente que lo necesita.
- En otra realización, en este documento se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto 1.
- En una realización particular, se proporciona en la presente una formulación de dosificación unitaria que comprende 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 de Compuesto 1.
- En otra realización, se proporcionan en esta memoria formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg del Compuesto 1. En una realización particular, se proporcionan en este documento formulaciones de dosificación unitaria 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 puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día.
- El Compuesto 1 puede administrarse por vía oral por razones de conveniencia. 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 zumo (por ejemplo, zumo de manzana o zumo 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 un estado de ayuno.
- El Compuesto 1 también se puede administrar por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, por inhalación o tópicamente en oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional de la salud y puede depender en parte del sitio de la afección médica.
- En una realización, se proporcionan en este documento cápsulas que contienen el Compuesto 1 sin un vehículo, excipiente o vehículo adicional.
- En otra realización, se proporcionan en este documento composiciones que comprenden una cantidad eficaz del Compuesto 1 y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable, en el que el vehículo o portador farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, 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, troscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de hidrocloreuro. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando el Compuesto 1 con un vehículo o diluyente adecuado y llenando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.
- Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Sus formulaciones generalmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. En 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 convenientes las gomas naturales y sintéticas, que incluyen acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.
- Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. El lubricante se puede elegir de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegradores de comprimidos son sustancias que

se hinchan cuando se mojan para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, se pueden usar almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar como saborizante y sellante, 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, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar el Compuesto 1 como un supositorio, se pueden usar bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Se utilizan ampliamente bases para supositorios miscibles con agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

El efecto del Compuesto 1 puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación adecuada. Por ejemplo, se puede preparar un pélet de solubilización lenta del Compuesto 1 e incorporarlo en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye preparar gránulos de diferentes velocidades de disolución y llenar cápsulas con una mezcla de gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resiste la disolución durante un período de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el Compuesto 1 en vehículos aceitosos o emulsionados que permiten que se disperse lentamente en el suero.

4.7 Kits

También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR.

También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR y medios para monitorizar la respuesta del paciente a la administración de dicho inhibidor de quinasa TOR. El paciente puede tener sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS. En realizaciones particulares, la respuesta del paciente medida es la inhibición de la progresión de la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción de tumores primarios y/o secundarios, el alivio de síntomas relacionados con tumores, la mejora de la calidad de vida, la aparición retardada de tumores primarios y/o secundarios, el desarrollo lento de tumores primarios y/o secundarios, la disminución de la aparición de tumores primarios y/o secundarios, el retardo o la disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, la detención del crecimiento tumoral o la regresión del tumor.

También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente. Los kits pueden comprender medios para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en sangre circulante o células tumorales y/o biopsias de piel o biopsias/aspirados de un paciente. También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la fosforilación evaluada mediante la comparación de la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de quinasa TOR. El paciente puede tener sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS.

También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en un paciente. Los kits pueden comprender medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en una muestra de piel y/o una biopsia/aspirado 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 de tumor/aspirado de un paciente. La muestra de piel puede ser irradiada mediante luz UV. También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de quinasa TOR. También se describen en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de quinasa TOR y medios para medir la cantidad de ADN-PK S2056 fosforilada antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de quinasa TOR. El paciente puede tener sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS.

Los kits descritos en este documento pueden comprender una cantidad del inhibidor de la quinasa TOR eficaz para tratar o prevenir el sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS. Los kits descritos en este documento pueden comprender un inhibidor de quinasa TOR que tiene la fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_8O$. Los kits descritos en este documento pueden comprender el Compuesto 1.

Los kits descritos en este documento pueden comprender además instrucciones de uso, tales como para administrar un inhibidor de quinasa TOR y/o monitorizar la respuesta del paciente a la administración de un inhibidor de quinasa TOR.

5. Ejemplos

5.1 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

5.1.1 Ensayos bioquímicos

Ensayo mTOR HTR-FRET. El siguiente es un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad inhibidora de quinasa TOR de un compuesto de prueba. Los inhibidores de quinasa TOR se disolvieron en DMSO y se prepararon como disoluciones madre 10 mM y se diluyeron apropiadamente para los experimentos. Los reactivos se prepararon de la siguiente manera:

"Tampón TOR simple" (utilizado para diluir la fracción alta de TOR de glicerol): Tris 10 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1%, DTT 1 mM. Invitrogen mTOR (nº, cat PV4753) se diluyó en este tampón a una concentración de ensayo de 0,200 µg/mL.

ATP/solución de sustrato: ATP 0,075 mM, MnCl₂ 12,5 mM, Hepes 50 mM, pH 7,4, β-GOP 50 mM, Microcystin LR 250 nM, EDTA 0,25 mM, DTT 5 mM, y 3,5 µg/mL de GST-p70S6.

Solución de reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01%, BSA al 0,01%, EDTA 0,1 mM, 12,7 µg/mL de Cy5-αGST Amersham (nº. Cat PA92002V), 9 ng/mL de α-phospho p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal nº. 9206L), 627 ng/mL de α-mouse Lance Eu (Perkin Elmer Cat nº. AD0077).

A 20 µL del tampón mTor simple se agregan 0,5 µL del compuesto de prueba en DMSO. Para iniciar la reacción, se añadieron 5 µL de solución de ATP/sustrato a 20 µL de la solución tampón TOR simple (control) y a la solución de compuesto preparada anteriormente. El ensayo se detuvo después de 60 minutos añadiendo 5 µL de una solución de EDTA 60 mM; Luego se añadieron 10 µL de solución de reactivo de detección y la mezcla se dejó reposar durante al menos 2 horas antes de leerse en un Lector de microplacas Envision de Perkin-Elmer para detectar Lance Eu TR-FRET (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

Los inhibidores de quinasa TOR se probaron en el ensayo mTOR HTR-FRET y se encontró que tenían actividad en el mismo, con ciertos compuestos que tenían una IC₅₀ inferior a 10 µM en el ensayo, con algunos compuestos que tenían una IC₅₀ entre 0,005 nM y 250 nM, otros que tenían una IC₅₀ entre 250 nM y 500 nM, otros que tenían una IC₅₀ entre 500 nM y 1 µM, y otros que tenían una IC₅₀ entre 1 µM y 10 µM.

Ensayo DNA-PK. Los ensayos de DNA-PK se realizaron usando los procedimientos suministrados en el kit de ensayo Promega DNA-PK (catálogo nº. V7870). La enzima DNA-PK se adquirió de Promega (Promega cat. nº. V5811).

Los inhibidores de quinasa TOR seleccionados como se describen en este documento tienen, o se espera que tengan, una IC₅₀ inferior a 10 µM en este ensayo, con algunos inhibidores de quinasa TOR como se describe en este documento que tienen una IC₅₀ inferior a 1 µM, y otros que tienen una IC₅₀ inferior a 0,10 µM.

5.1.2 Ensayos basados en células

Las líneas celulares del sarcoma de Ewing CADO-ES1 (DSMZ), RD-ES (ATCC), COG-10 y COG-258 y la A-204 negativa de fusión EWS (ATCC) y SA-O2 (ATCC) se cultivan en RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 10% (Invitrogen) en una incubadora de cultivo de CO₂ al 5%. Todos los cultivos se mantienen con 50 unidades/ml de penicilina/estreptomina (Invitrogen).

Ensayo de quimiosensibilidad. Se platican cinco mil células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en conjuntos de diez. Las células se tratan con una sola dosis de inhibidor de quinasa TOR durante 72 horas. Los ensayos WST (Roche) se realizan de acuerdo con el protocolo de la compañía. Brevemente, se añadió 10% de WST a cada pocillo, las placas se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante 4 horas y se midió la DO.

Formación de colonia en agar blando. Se usa una capa sólida de agarosa al 1% para recubrir cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Después de dejar enfriar durante dos horas, se suspenden 500 células de Ewing en un 33% de agarosa (solución al 10%), 33% de medios con 2x FBS y 33% de suspensión celular en pocillos por cuadruplicado de una placa de 96 pocillos. Las células se tratan con o sin inhibidor de quinasa TOR en una capa superior de medio. Cada tres días, los medios se intercambian por nuevos medios que contienen inhibidores de la quinasa TOR. Después de 3 semanas de cultivo, las imágenes se toman en una lente objetivo de 10x y las colonias se cuentan para cada condición. Este ensayo se ejecuta en tres experimentos independientes y los datos se muestran en la FIG. 1. Como puede verse, las líneas celulares de sarcoma de Ewing que sobreexpresan ETS son más sensibles a la inhibición del Compuesto 1.

Ensayos de daño de ADN: Ensayo COMET. Las líneas celulares de sarcoma de Ewing se siembran a 250.000 células/ml en una placa de 6 pocillos 24 horas antes del tratamiento con el inhibidor de quinasa TOR o el vehículo control. Después de 48 horas, las células se tripsinizan, se recogen por centrifugación y se resuspenden en PBS. Los recuentos celulares se normalizan a 1 x 10⁵ células/mL. Las células suspendidas (25 µL) se mezclan con 250 µL 1,0% de agarosa ultrapura de punto de fusión bajo (Invitrogen) preparada en tampón Tris-Borato 1x. La mezcla de células de agarosa se deja caer sobre portaobjetos que se dejan solidificar a 4°C en la oscuridad durante 20 minutos antes de la inmersión en la solución de lisis del ensayo COMET (Trevigen, Gaithersburg, MD) a 4°C en la oscuridad durante 45 minutos. El exceso de tampón se elimina y los portaobjetos se sumergen en solución neutra recién

preparada (Tris Base 60,57 g, acetato sódico 204,12 g, disueltos en 450 ml de dH₂O, ajustado a pH=9,0 con ácido acético glacial) a temperatura ambiente en la oscuridad durante 40 minutos. Los portaobjetos se lavan dos veces sumergiéndolos en 1 X tampón TBE antes de la electroforesis neutra a 20 voltios durante 60 minutos. Los portaobjetos se fijan en etanol al 70% durante 5 minutos. Después del secado al aire de la agarosa, los portaobjetos se tiñen con colorante verde SYBR (Invitrogen) y las imágenes se recogen con una lente objetivo de 10x y 40x. Los momentos de cola de COMET se evalúan utilizando el software de procesamiento de imágenes COMETscore.v1 .5 (AutoCOMET.com, Sumerduck, VA) como se describe por el fabricante con más de 100 células analizadas en experimentos por triplicado (FIG. 2). Como se puede ver, el Compuesto 1 potencia el daño del ADN en las células ETS positivas. Se observó un efecto similar en líneas celulares de cáncer de próstata que fueron negativas a la proteína de fusión ETS (22RV1) o positivas (VCaP y LNCaP).

5.1.3 Ensayos *in vivo*:

Ratones SCID machos de cinco semanas (CB.17. SCID), se compran a Charles River, Inc. (Charles River Laboratory, Wilmington, MA). Células RD-ES (2×10^6 células/inyección), o las células control A-204 se resuspenden en 100 μ L de solución salina con 50% de Matrigel (BD Biosciences, Becton Drive, NJ) y se implantan por vía subcutánea en las regiones izquierda y derecha del flanco de los ratones. Los ratones se anestesiaron usando un cóctel de xilazina (80-120 mg/kg, IP) y ketamina (10 mg/kg, IP) para la contención química antes de la implantación del tumor. Todos los tumores se estadifican durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la quinasa TOR. Al comienzo de la tercera semana, los ratones con tumores RD-ES (10 tumores por grupo de tratamiento, tamaño medio de 150-200 mm³) se tratan con inhibidor de la quinasa TOR. El crecimiento en el volumen tumoral se registra semanalmente usando calibradores digitales y los volúmenes tumorales se calculan usando la fórmula $(\pi/6) (L \times W^2)$, donde L = longitud del tumor y W = ancho. La pérdida de peso corporal durante el transcurso del estudio también se monitorea semanalmente. Al final de los estudios de xenoinjerto, los ratones se sacrifican y los tumores se cosechan. Todos los tumores se dividirán para la recolección de proteínas, ARN y la creación de bloques embebidos en parafina y fijados en formalina, y se analizarán para determinar la fosforilación de ADN-PK y el análisis de los biomarcadores de la vía TOR. Debido a que se conoce que el modelo de xenoinjerto RD-ES hace metástasis a los pulmones, los pulmones se recogen, se mantienen en formalina y posteriormente se incrustan en parafina. El número de metástasis por pulmón se cuantifica mediante microscopía óptica.

5.1.4 Estudio clínico

Estudio de Búsqueda de Dosis en Fase 1A/ 1B, Multi-Céntrico, Marcaje-Abierto, para Evaluar la Seguridad, Tolerabilidad, Farmacocinética y Eficacia Preliminar del Compuesto 1 Administrado Oralmente a Sujetos con Sarcoma de Ewings que sobreexpresan ETS

El Compuesto 1 (un inhibidor de quinasa TOR expuesto en la presente memoria que tiene la fórmula molecular C₁₆H₁₆N₈O) se administrará por vía oral a sujetos con sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS. La seguridad y la tolerabilidad del Compuesto 1 en humanos, así como la eficacia, se evaluarán en este estudio. El estudio se realizará en dos partes: aumento de la dosis (Parte A) y aumento de la dosis (Parte B). Los sujetos se inscribirán secuencialmente en la Parte A. La inscripción en la Parte B se estratificará por tipo de tumor.

El Compuesto 1 estará disponible en tres concentraciones (0,25 mg, 1,0 mg y 5,0 mg) presentado en cápsulas de gelatina que contienen solo el ingrediente farmacéutico activo. Las cápsulas se envasarán en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE), provistas de sellos de inducción y cierres de polipropileno resistentes a los niños. Los farmacéuticos de investigación volverán a empacar y dispensarán adecuadamente para cada sujeto.

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

La Parte B consistirá en aproximadamente 100 sujetos con tipos de tumores preespecificados, que incluyen Sarcoma de Ewings que sobreexpresa E-twenty-six (ETS), para evaluar adicionalmente el perfil de seguridad del Compuesto 1 y proporcionar información de eficacia. La tasa de respuesta tumoral se evaluará por el tipo de tumor y el nivel de la dosis. La población de la Parte B se definirá por la eficacia observada durante la Parte A y por los datos de los estudios preclínicos en curso.

El diseño general del estudio estará compuesto por ciclos de un Período de Evaluación (del Día 28 al Día 1), un período de Tratamiento y Evaluación (28 días de QD (y/o BID) hasta la progresión tumoral, toxicidad inaceptable o decisión del sujeto/médico de interrumpir la administración del Compuesto 1) y una Finalización del tratamiento y Período de Seguimiento (procedimientos de finalización del tratamiento dentro de los 21 días posteriores a la última dosis; seguimiento durante 28 días después de la última dosis para la evaluación final de seguridad).

Los sujetos comenzarán la dosificación del Compuesto 1 QD o BID (u otro régimen adecuado) en el Día 1 del Ciclo 1 y recibirán tratamiento diario en ciclos de 28 días. El Compuesto 1 puede suspenderse cuando haya evidencia de progresión tumoral, pero los sujetos pueden continuar recibiendo el medicamento del estudio siempre que el Investigador considere que están obteniendo beneficio. La administración del compuesto 1 se suspenderá cuando exista una toxicidad inaceptable, o el sujeto decida retirarse del estudio.

El Compuesto 1 se administrará por vía oral ya sea una o dos veces al día (u otro régimen de dosificación adecuado) sin período de descanso entre ciclos. Cada dosis QD se tomará en la mañana con al menos 200 ml de agua, habiendo ayunado el sujeto durante la noche (mínimo de 6 horas). La ingesta de alimentos se retrasará hasta al menos 90 minutos después de la dosificación los días en que se toma el Compuesto 1 en casa. En los días de la visita clínica, la dosis del Compuesto 1 de la mañana se administrará en la clínica después de que se hayan completado las pruebas de predosis. Se pueden tomar alimentos después de que se hayan completado todas las pruebas de ayuno, pero en ningún caso antes de los 90 minutos después de la administración (3 horas después de la administración del día 15). Para sujetos que reciben el Compuesto 1 QD en los que síntomas gastrointestinales problemáticos, fatiga u otros síntomas persisten más allá del final del Ciclo 1, la dosificación puede trasladarse después del día siempre que el sujeto pueda mantener una separación de 3 horas entre la administración del Compuesto 1 y la última ingesta de alimentos y un retraso de 90 minutos antes de ingerir más alimentos. El Compuesto 1 puede tomarse hasta 12 horas tarde si la dosificación se ha retrasado en un solo día; de lo contrario, esa dosis debe omitirse.

El Compuesto 1 se administrará inicialmente como un régimen QD.

Las dosis se administrarán de manera escalonada luego de una revisión satisfactoria de los datos de seguridad de las dosis más bajas. Habrá un mínimo de 28 días después de que se haya administrado la primera dosis al último sujeto entre las escaladas de dosis. Dentro de cada cohorte, la inscripción se escalonará para que haya un mínimo de 24 horas entre el día 1 del Ciclo 1 para cada sujeto con el fin de evaluar la toxicidad inicial.

Cada ciclo del Compuesto 1 dura 28 días y no hay período de descanso entre ciclos. Los sujetos pueden continuar recibiendo el Compuesto 1 mientras obtengan beneficios del tratamiento, según lo juzgue el Investigador. La administración del Compuesto 1 se suspenderá cuando exista evidencia de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cuando el sujeto o el investigador decidan interrumpirla.

En la Parte A, cohortes de sujetos recibirán inicialmente dosis ascendentes QD del Compuesto 1 para medir PK e identificar el MTD. En la Parte A, 0,5 mg QD es la dosis inicial del el Compuesto 2. Un diseño modificado de titulación acelerada (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) se utilizará para establecer la toxicidad inicial. Durante la fase acelerada, a las cohortes iniciales de un sujeto se les administrará el Compuesto 1 con incrementos de dosis del 100% hasta el primer caso de toxicidad de primer Ciclo de grado 2 o superior sospechoso de estar relacionado con el fármaco, momento en el que se detendrá la fase acelerada y esta cohorte particular se expandirá a un total de 6 sujetos. Posteriormente, se iniciará un cronograma de dosificación estándar con incrementos de dosis de aproximadamente 50% y 6 sujetos por cohorte para establecer el NTD y MTD. Los incrementos más pequeños y los sujetos adicionales dentro de una cohorte de dosis también se pueden evaluar, si es necesario, en función de la toxicidad, los resultados de PK/PD o los hallazgos de la biopsia tumoral.

En base a los resultados provisionales de PK y PD de las cohortes de dosis iniciales, un régimen de dosificación de dos veces al día (BID) también se evaluará en la parte A. Esto se iniciará en cohortes de 6 sujetos con un nivel de dosis diaria total, o por debajo de éste, que sea tolerable, pero dividido en dos dosis iguales administradas aproximadamente con 12 horas de diferencia. Posteriormente, la intensificación de la dosis para las cohortes de dosis QD y BID puede ocurrir de forma independiente. Los horarios de dosificación intermitentes de intensidad de dosis comparable o inferior a la dosis diaria continua también se pueden considerar para la evaluación.

Se considerará que una dosis no es tolerada si 2 o más de 6 sujetos evaluables en una cohorte de dosis experimentan DLT durante el Ciclo 1. Cuando se define un DTN, la intensificación de la dosis se detendrá. El MTD se definirá como la última dosis analizada debajo del NTD con 0 ó 1 de 6 sujetos evaluables que experimentaron DLT durante el Ciclo 1. Se puede requerir una dosis intermedia (es decir, una entre el NTD y el último nivel de dosis antes del NTD) o sujetos adicionales dentro de cualquier cohorte de dosis para determinar con mayor precisión el MTD, ya que pueden alternarse regímenes si los resultados PK-PD emergentes sugieren que puede ser apropiado.

En la Parte B, los sujetos pueden comenzar el Compuesto 1 en un régimen QD o BID en el MTD y/o niveles de dosis más bajos basados en datos de seguridad, PK y PD de la Parte A. En la Parte B, se evaluará la seguridad y la actividad antitumoral de aproximadamente 100 sujetos después de cada dos ciclos de terapia.

Todos los sujetos que reciben al menos una dosis del Compuesto 1 serán evaluables por seguridad. En la Parte A, un sujeto evaluable para la toxicidad limitante de la dosis (DLT) se define como aquel que, en los primeros 28 días posteriores al inicio de la dosificación del Ciclo 1, (a) recibió al menos 21 de las 28 dosis planificadas del Compuesto 1 en la dosis especificada por la cohorte y tiene suficientes datos para la evaluación de la seguridad por el SRC, o (b) experimentó DLT relacionada con la droga en el estudio. Los sujetos no evaluables serán reemplazados en la cohorte de dosificación. En la Parte B, un sujeto evaluable de la eficacia para la respuesta tumoral se define como uno que recibió al menos un ciclo del Compuesto 1, y tiene una evaluación de la eficacia basal y al menos una evaluación posterior a la línea de base.

En las Partes A y B, se permiten reducciones de dosis en cualquier ciclo, incluido el Ciclo 1. Las reducciones de dosis que ocurren en el Ciclo 1 durante la Parte A constituirán DLT, pero se permitirá que los sujetos continúen con

el fármaco del estudio con la dosis reducida. Se usará para calificar los AE los National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Versión 4, 2009.

5 Cuando se indique una reducción de la dosis, se seleccionará el siguiente nivel de dosis más baja en un programa QD o BID. Para las reducciones de dosis de BID por debajo de la dosis inicial se seleccionarán 10 mg BID, 8 mg BID y 4 mg BID. Se permiten dos reducciones de dosis. Se pueden llevar a cabo evaluaciones farmacocinéticas adicionales con niveles de dosis modificados para caracterizar los perfiles PK intrasubjetivos con dosis alternativas.

10 En la Parte A, no se permite la escalada de dosis intrasujeto más allá de la dosis asignada inicialmente a un sujeto en el Ciclo 1. Aquellos que continúan tomando el Compuesto 1 después del Ciclo 1 pueden, después de la aprobación del SRC, aumentar el nivel de dosis siempre que se haya demostrado que el nivel de dosis alternativo es bien tolerado por al menos una cohorte de otros sujetos en este estudio. En estos casos, se puede realizar una evaluación de PK adicional en el nivel de dosis más alto. En la Parte B, no se permite una escalada de dosis más allá del MTD. Los sujetos con sarcoma de Ewing, que comienzan a dosificar un nivel de dosis por debajo de la dosis de la Parte B seleccionada para todos los demás tumores, pueden aumentar su dosis si no se observa DLT durante el Ciclo 1.

15 Los objetivos principales de este estudio en Fase 1a/1b son para determinar la seguridad, tolerabilidad, NTD y MTD del Compuesto 1 cuando se administran por vía oral a sujetos adultos y para determinar las características PK del Compuesto 1 oral. Los objetivos secundarios son evaluar el grado de inhibición de la fosforilación de S6RP y/o 4E-BP1 para la actividad mTORC1 y AKT y/u otros biomarcadores relevantes para la actividad de mTORC2 en sangre, piel y/o biopsias/aspirados tumorales y para explorar la actividad antitumoral del Compuesto 1 a niveles/regímenes de dosis seleccionados por el tipo de tumor. Otros objetivos secundarios son evaluar la inhibición de la actividad DNA-PK en muestras de piel irradiadas con luz UV y/o biopsias/aspirados tumorales usando pDNA-PK S2056 y otros biomarcadores relevantes para las vías de daño del ADN antes y durante el tratamiento con el Compuesto 1.

A continuación, los análisis estadísticos se realizarán por fase de estudio, nivel de dosis, régimen de dosificación y cohorte de tumores según sea necesario o aplicable.

25 Las definiciones de población de estudio son las siguientes: (a) Población Intención de tratar (ITT) - Todos los sujetos que toman al menos una dosis del Compuesto 1; (b) Población de Seguridad- Todos los sujetos que toman al menos una dosis del Compuesto 1, que es igual a la población con ITT para este estudio; (c) Población Evaluable de Eficacia (EE): Todos los sujetos ITT que cumplen los criterios de elegibilidad, completan al menos un ciclo del Compuesto 1 y tienen una evaluación de referencia y al menos una evaluación de eficacia posterior a la línea de base válida.

La inscripción del sujeto se verá reducida cuando se hayan inscrito hasta 20 sujetos evaluables en cada tipo de tumor y nivel/régimen de dosis. En la Parte B como un todo, los tamaños de muestra no se basan en el cálculo estadístico, sino más bien en consideraciones clínicas empíricas y prácticas utilizadas tradicionalmente para los estudios de Fase 1 de este tipo.

35 Todos los sujetos evaluables de eficacia en la porción de la Parte B se incluirán para el análisis de eficacia. La eficacia se analizará por cada tipo de tumor una vez que todos los sujetos se hayan retirado del estudio o hayan completado 6 ciclos. El tipo de tumor proporcionará intervalos de confianza de noventa y cinco por ciento a dos caras de la tasa de respuesta. Se proporcionará una descripción caso por caso de todos los sujetos que exhibieron una respuesta completa o parcial durante el segmento de la Parte A. Se proporcionará una descripción caso por caso de todos los sujetos que exhibieron una respuesta completa o parcial durante el segmento de la Parte A.

40 Se evaluará la eficacia de los sujetos durante los ciclos pares. La variable de eficacia principal es la tasa de respuesta. La respuesta tumoral se basará en los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) para el sarcoma de Ewings. Otras variables de eficacia suplementaria, incluidas las evaluaciones de CTC, se resumirán utilizando tabulaciones de frecuencia para variables categóricas o estadísticas descriptivas para variables continuas.

45 Tanto para el aumento de la dosis como para la expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Comprender y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de realizar cualquier evaluación/procedimiento relacionado con el estudio; (b) Hombres y mujeres, mayores de 18 años, con confirmación histológica o citológica del sarcoma de Ewings que sobreexpresa ETS, incluidos los que han progresado (o no han podido tolerar) la terapia anticancerosa estándar o para quienes no existe otra terapia convencional; (c) Consentimiento para la detección de biopsia tumoral (Parte A opcional; Parte B obligatoria excepto como se especifica para los tipos de tumores individuales a continuación); (d) ECOG PS de 0 o 1; (e) Los siguientes valores de laboratorio: (1) Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$; (2) Hemoglobina (Hgb) $\geq 9 \text{ g/dl}$; (3) Plaquetas (plt) $\geq 100 \times 10^9/L$; (4) Potasio dentro del rango normal, o corregible con suplementos; (5) AST/SGOT y ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ Límite Superior del Normal (ULN) o $\leq 5,0 \times$ ULN si hay un tumor hepático presente; (6) Bilirrubina total sérica $\leq 1,5 \times$ ULN; (7) Creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ ULN, o 24-h aclaramiento $\geq 50 \text{ mL/min}$; y (8) prueba negativa de embarazo en suero o en orina dentro de las 72 horas antes de comenzar el tratamiento del estudio en mujeres en edad fértil; y (f) Capaz de cumplir con el cronograma de visitas de estudio y otros requisitos de protocolo.

5 Para la parte de expansión de dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Consentimiento del sujeto para recuperar tejido tumoral archivado fijado en formalina y embebido en parafina (FFPE), ya sea en bloques tumorales o en especímenes seccionados/montados; y (b) Sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS confirmado histológicamente (sarcoma de Ewing recurrente o metastásico después del tratamiento estándar multimodal de cáncer; edad de 12 años o más, con el consentimiento apropiado para sujetos menores de 18; enfermedad mensurable según RECIST v1.1;

bifosfonatos o denusomab son permitidos en dosis estables; y biopsias tumorales emparejadas opcionales si el tumor es accesible).

10 Tanto para el aumento de dosis como para la expansión de dosis de este protocolo, los criterios de exclusión son: (a) Metástasis sintomáticas del sistema nervioso central; (b) Pancreatitis aguda o crónica conocida; (c) Cualquier neuropatía periférica \geq NCI CTCAE grado 2; (d) Diarrea persistente o malabsorción \geq NCI CTCAE grado 2, a pesar del tratamiento médico. Incapacidad para tragar; (e) Deterioro de la función cardíaca o enfermedades cardíacas clínicamente significativas; (f) Diabetes mellitus en tratamiento activo; (g) Otras afecciones médicas concomitantes severas y/o no controladas simultáneas (por ejemplo, infección activa o incontrolada) que podrían causar riesgos de seguridad inaceptables o comprometer el cumplimiento del protocolo; (h) Tratamientos sistémicos previos dirigidos al cáncer o modalidades de investigación \leq 5 vidas medias o 4 semanas, lo que sea más corto, antes de comenzar el estudio del medicamento o que no se hayan recuperado de los efectos secundarios de dicho tratamiento; (i) Cirugía mayor \leq 2 semanas antes de comenzar el estudio del medicamento o que no se haya recuperado de los efectos secundarios de tal terapia; (j) Embarazo o lactancia; (k) Adultos con potencial reproductivo que no emplean dos formas de control de la natalidad; (l) Infección conocida por VIH; (m) Infección crónica conocida por el virus de la hepatitis B o C (VHB/VHC), a menos que esto sea comorbilidad en sujetos con CHC; (n) Cualquier afección médica importante, anormalidad de laboratorio o enfermedad psiquiátrica, incluida la incapacidad de tragar cápsulas, que impediría que los sujetos participaran en el estudio; (o) Cualquier condición, incluida la presencia de anomalías de laboratorio, que coloca a los sujetos en un riesgo inaceptable si participaran en el estudio; (p) Cualquier condición que confunde la capacidad de interpretar los datos del estudio; o (q) Cualquier condición que confunde la capacidad de interpretar los datos del estudio; o (q) Segunda malignidad activa simultánea para la cual el sujeto está recibiendo terapia, excluyendo el cáncer de piel no melanomatoso o el carcinoma in situ del cuello uterino.

30 Para la parte de expansión de dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de exclusión son: Tratamiento previo con agentes dirigidos a ambos complejos mTOR (inhibidores TORC1 + TORC2 dobles) y/o vías PI3K/AKT. Sin embargo, se permite el tratamiento previo con inhibidores de TORC1 aislados (por ejemplo, rapálogos) en ambas partes de este estudio.

35 En algunas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico proporcionado en este documento mostrarán una respuesta tumoral positiva, tal como la inhibición del crecimiento tumoral o una reducción en el tamaño del tumor. En ciertas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico proporcionado en este documento lograrán un Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable después de la administración de una cantidad efectiva del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, los pacientes que se someten al protocolo clínico proporcionado en este documento mostrarán una supervivencia aumentada sin progresión tumoral. En algunas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en este documento 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 factores secretados por el tumor (incluyendo hormonas secretadas por tumores, tales como los que contribuyen al síndrome carcinoide), retraso de la aparición de tumores primarios o secundarios, disminución del desarrollo de tumores primarios o secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios, retraso o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento tumoral y regresión de los tumores, aumento del tiempo de progresión (TTP), aumento de la Supervivencia Libre de 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en un método para tratar el Sarcoma de Ewings que sobreexpresa E-twenty-six (ETS), comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tiene sarcoma de Ewing que sobreexpresa ETS.
- 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho paciente se administra aproximadamente de 0,5 mg/día a aproximadamente 120 mg/día de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 2, en donde dicho paciente recibe 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 o 120 mg/día de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 1, en donde a dicho paciente se le administra una forma de dosificación unitaria que comprende 0,25 mg, 1,0 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, o 10 mg de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para mejorar los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-2(1H)-ona o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tiene Sarcoma de Ewings que sobreexpresa E-twenty-six (ETS).
- 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 1 ó 5, en donde el sarcoma de Ewing que sobreexpresa E-twenty-six (ETS) es aquel en el que la ruta PI3K/mTOR está activada.
- 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, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 6, en donde el sarcoma de Ewing que sobreexpresa E-twenty-six (ETS) es aquel en el que la vía PI3K/mTOR se activa debido a la pérdida de PTEN, una mutación de PIK3Ca o la sobreexpresión de EGFR, o una combinación de los mismos.
- 40

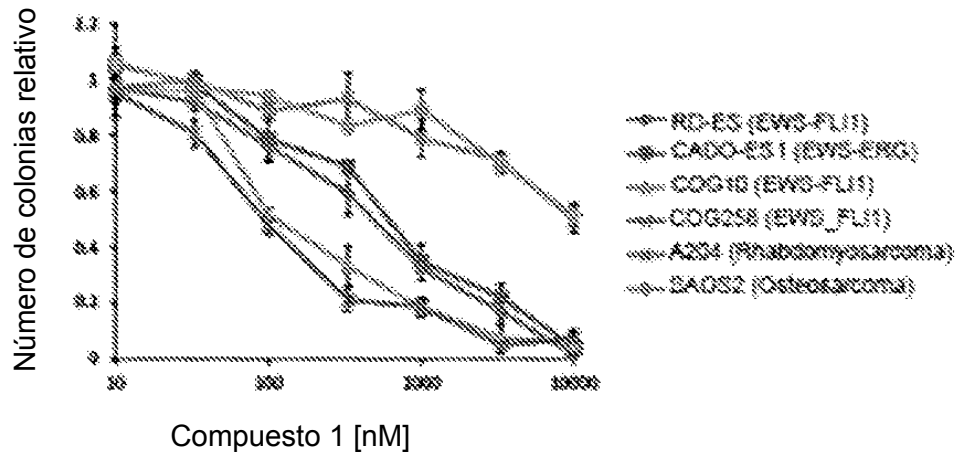


FIG. 1

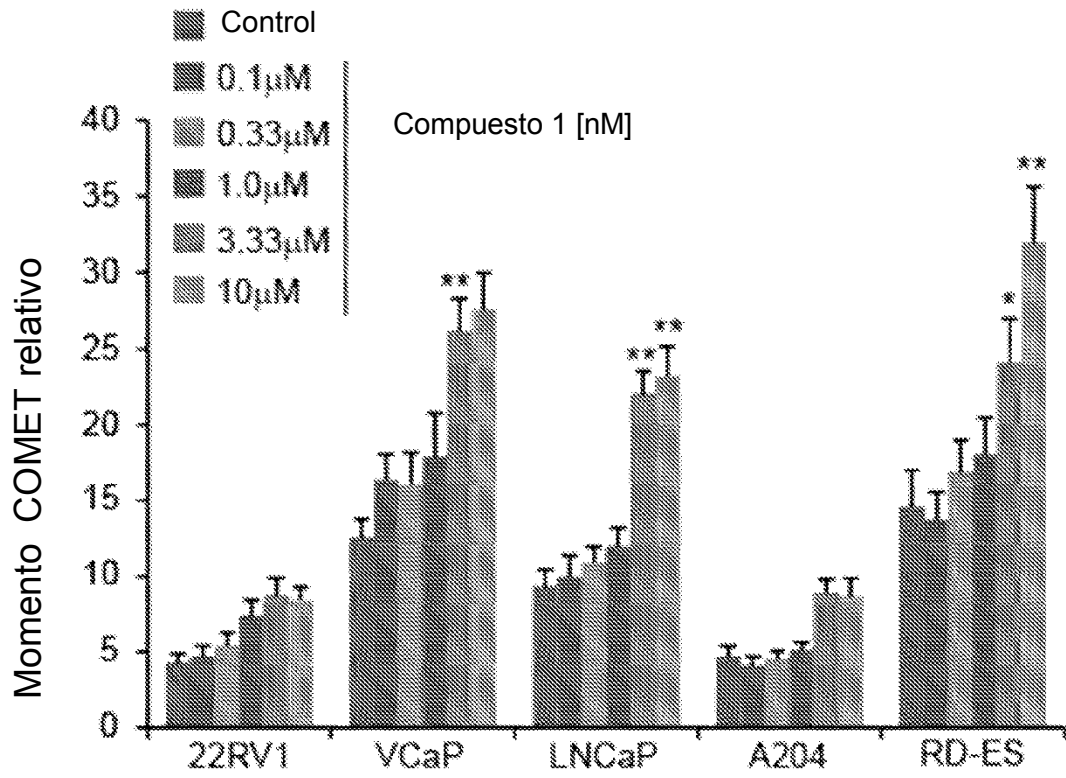


FIG. 2