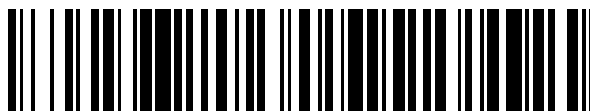


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 250**

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/US2013/031185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138553**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13713003 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2825169**

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

30 Prioridad:

**15.03.2012 US 201261611374 P**

**18.10.2012 US 201261715331 P**

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

**09.08.2018**

73 Titular/es:

**SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)**

**10300 Campus Point Drive, Suite 100**

**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**XU, SHUICHAN;  
HEGE, KRISTEN, MAE;  
RAYMON, HEATHER y  
NARLA, RAMA, K.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones :**

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

**ES 2 678 250 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 describen en este documento métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama triple negativo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa TOR a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo.

## 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.

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.

### 5 3. Compendio

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, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en un método para tratar el cáncer de mama triple negativo, 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, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo.

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, estereoisómero o tautómero 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, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo.

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".

20 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

25 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(CH<sub>3</sub>), -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 30 -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C(CH<sub>3</sub>), -C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>) and -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 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 fluoro); hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; 35 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; B(OH)<sub>2</sub>, o O(alquil)aminocarbonilo.

40 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 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) representativos de cadena lineal y ramificada incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobuteno, -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 doble enlace de un grupo alqueno puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo 45 alqueno puede estar no sustituido o sustituido.

50 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 55 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, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo (por ejemplo, isobenzofuran-1,3-diimina), indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, 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 heterociclilo 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, azetidino, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditiano, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditinilo, dihidrodioninilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo 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.

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.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en el que alquilo y heterociclilo se definen anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo o ambas porciones de alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo 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.

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.

5 Un grupo "amino" es un radical de la fórmula:  $\text{-NH}_2$ .

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula:  $\text{-NH-alquilo}$  o  $\text{-N(alquilo)}_2$ , en el que cada alquilo es independientemente como se definió anteriormente.

Un grupo "carboxi" es un radical de fórmula:  $\text{-C(O)OH}$ .

10 Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula:  $\text{-C(O)N(R}^\#)_2$ ,  $\text{-C(O)NH(R}^\#)$  o  $\text{-C(O)NH}_2$ , en donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en la presente memoria.

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

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

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

20 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);  $\text{B(OH)}_2$ ,  $\text{O(alquil)aminocarbonilo}$ ; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, 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; heterociclioxi; y heterociclihalcoxi.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base farmacéuticamente aceptable no tóxica 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 1 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, clorprocaína, 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, mícico, 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, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

50 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.

55 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.

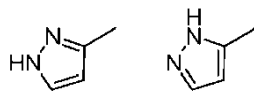
Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un inhibidor de quinasa TOR, o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

5 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<sup>a</sup> ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfn).

15 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 1 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 1 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 1, 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 1 en la inversión 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).

También se debe observar que el Compuesto 1 puede incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se aísla como un isómero cis o trans. En otras realizaciones, el Compuesto 1 es una mezcla de los isómeros cis y trans.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas 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 1 están dentro del alcance de la presente invención.

50 También se debe tener en cuenta que el Compuesto 1 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 (<sup>3</sup>H), yodo-125 (<sup>125</sup>I), azufre-35 (<sup>35</sup>S), o carbono-14 (<sup>14</sup>C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tales como con deuterio (<sup>2</sup>H), carbono-13 (<sup>13</sup>C), o nitrógeno-15 (<sup>15</sup>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 1 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 isotopólogos del Compuesto 1, por ejemplo, los isotopólogos son el Compuesto 1 enriquecido con deuterio, carbono 13 o nitrógeno 15.

"Cáncer de mama triple negativo", como se usa en la presente memoria, significa un cáncer de mama que no expresa los genes y/o proteínas correspondientes al receptor de estrógeno (ER) y al receptor de progesterona (PR) y que no sobreexpresa la proteína Her2/neu.

"Cáncer de mama con receptores de hormonas positivos", como se usa en el presente documento, significa un cáncer de mama que es positivo para el receptor de estrógenos y/o el receptor de progesterona.

"Tratar", como se usa en el presente documento, significa un alivio, total o parcial, del cáncer de mama triple negativo, o un síntoma del mismo, o ralentiza o detiene la progresión o el empeoramiento del cáncer de mama triple negativo o un síntoma del mismo.

"Prevenir", como se usa en el presente documento, significa la prevención del inicio, la recurrencia o la diseminación, en todo o en parte, del cáncer de mama triple negativo, o un síntoma del mismo.

La expresión "cantidad eficaz" en relación con un Compuesto 1, significa una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con el cáncer de mama triple negativo, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento de esos síntomas, o tratar o prevenir el cáncer de mama triple negativo. La cantidad eficaz del Compuesto 1, 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.

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 cáncer de mama triple negativo. En una realización, un paciente es un ser humano que tiene cáncer de mama triple negativo 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 cáncer de mama triple negativo, 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), 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 cáncer de mama triple negativo 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 cáncer de mama triple negativo 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 cáncer de mama triple negativo clínicamente evidente por completo o prevenir la aparición de una etapa preclínicamente evidente del cáncer de mama triple negativo. 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 cáncer de mama triple negativo.

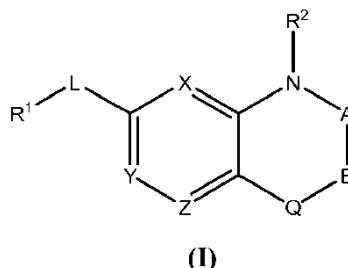
#### 4.2 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 proporciona la actividad anti-tumoral del Compuesto 1 en un modelo de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231.

### 4.3 INHIBIDORES DE QUINASA TOR

El compuesto 1 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).

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



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

10 X, Y y Z son, en cada caso independientemente N o CR<sup>3</sup>, en donde al menos uno de X, Y y Z es N y al menos uno de X, Y y Z es CR<sup>3</sup>;

-A-B-Q-, tomados juntos, forman -CHR<sup>4</sup>C(O)NH-, -C(O)CHR<sup>4</sup>NH-, -C(O)NH-, -CH<sub>2</sub>C(O)O-, -C(O)CH<sub>2</sub>O-, -C(O)O- o C(O)NR<sup>3</sup>;

L es un enlace directo, NH u O;

15 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -NHR<sup>4</sup> o -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; y

R<sup>4</sup> es, en cada caso independientemente, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -CH<sub>2</sub>C(O)NH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)CH<sub>2</sub>NH-.

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -CH<sub>2</sub>C(O)O-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)CH<sub>2</sub>O-.

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

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que -A-B-Q-, tomados juntos, forman -C(O)NR<sup>3</sup>-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que Y es CR<sup>3</sup>.

40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que X y Z son N e Y es CR<sup>3</sup>.



- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que X y Z son N e Y es CH.
- 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.
- 5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.
- 10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es H.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.
- 15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es H.
- Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.
- 25 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, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido.
- 30 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, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo o heterociclilalquilo.
- 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, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo 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, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido, L es un enlace directo, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o sin sustituir.
- 40 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, R<sup>1</sup> 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 C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 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)NH-, L es un enlace directo, R<sup>1</sup> 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 C<sub>1-4</sub>, amino, amino alquilo C<sub>1-12</sub>, halógeno, hidroxilo, hidroxilo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, ariloxi, arilalcoxi C<sub>1-12</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -COR<sub>g</sub>, -COOR<sub>g</sub>, -CONR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, -NR<sub>g</sub>COR<sub>h</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>g</sub> o

5 -SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, en el que cada R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo o heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub>; 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 seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, aminoalquilo C<sub>1-12</sub>, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>alquilo, alcoxi C<sub>1-12</sub>, arilo, aril alcoxi C<sub>1-12</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COR<sub>i</sub>, -COOR<sub>i</sub>, -CONR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, -NR<sub>i</sub>COR<sub>j</sub>, -NR<sub>i</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>j</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>i</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>i</sub> o -SO<sub>2</sub>NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, en donde cada R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, aril alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo o heteroaril alquilo C<sub>1-6</sub>; 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 C<sub>1-6</sub>, amino, amino alquilo C<sub>1-12</sub>, halógeno, hidroxilo, hidroxilo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, , arilo, arilo alcoxi C<sub>1-12</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COR<sub>k</sub>, -COOR<sub>k</sub>, -CONR<sub>k</sub>R<sub>l</sub>, -NR<sub>k</sub>COR<sub>l</sub>, -NR<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>l</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>k</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>k</sub> o -SO<sub>2</sub>NR<sub>k</sub>R<sub>l</sub>, en donde cada R<sub>k</sub> y R<sub>l</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, , arilo, aril alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo o heteroarilalquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

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, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R<sup>2</sup> es metilo sustituido o no sustituido, etilo no sustituido, propilo no sustituido o una acetamida.

20 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, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R<sup>2</sup> 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, R<sup>1</sup> es una (2,5'-Bi-1H-bencimidazol)-5-carboxamida, y R<sup>2</sup> es H.

25 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, R<sup>1</sup> es piridina no sustituida, y R<sup>2</sup> es H, metilo o etilo sustituido.

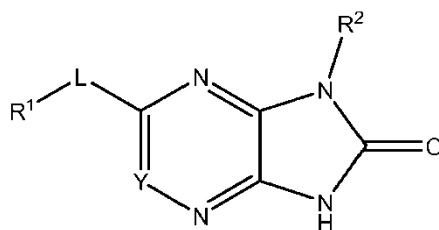
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos en los que X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, arilo o cicloalquilo, y L es NH.

30 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)NR<sup>3</sup>-, R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, y L es NH.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>1</sup> es una oxazolidinona sustituida o no sustituida.

35 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-feniletil]-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, 3-[2,3-dihidro-2-oxo-3-(4-piridinilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]-Benzamida, 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,3-dihidro-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, N-[5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-N'-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxopirido[2,3-b]pirazin-7-il)-1-naftalenilo]-Urea, N-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-naftalenil]-N'-[5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-Urea, 1,3-dihidro-5-fenil-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, 1,3-dihidro-5-fenoxi-2H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1,3-dihidro-1-metil-6-fenil-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1,3-dihidro-5-(1H-imidazol-1-il) 2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-metil-2(1H)-Quinolinona y ácido 7,8-dihidro-8-oxo-2-fenil-9H-purina-9-acético.

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



(Ia)

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 CR<sup>3</sup>;

5 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -NHR<sup>4</sup> o -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; e

15 R<sup>4</sup> es, en cada caso independientemente, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> está sustituido con alquilo C<sub>1-8</sub>.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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.

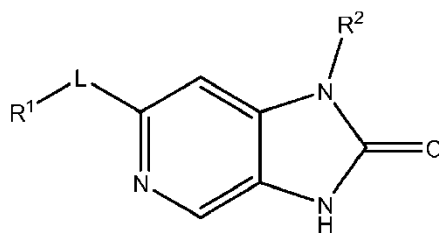
35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> 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, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

45 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;

5 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> 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<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es H.

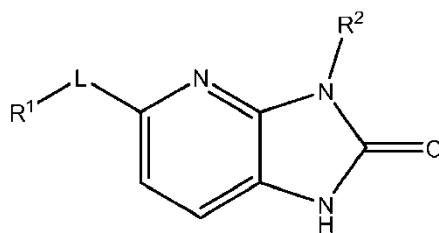
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

35 Como se describe también en este documento, 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:

L es un enlace directo, NH o O;

5 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> 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<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es H.

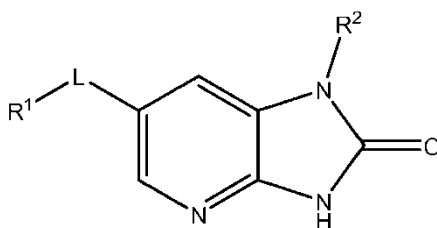
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> 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 (Id):



(Id)

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<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> 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<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es H.

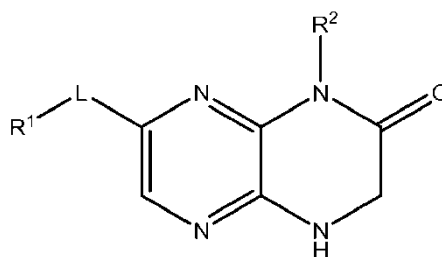
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> 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 (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 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> 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<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es H.

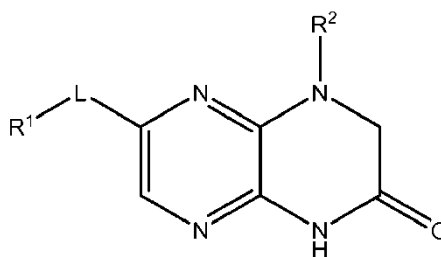
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> 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<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-8</sub> 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<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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<sup>1</sup> 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<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> es H.

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

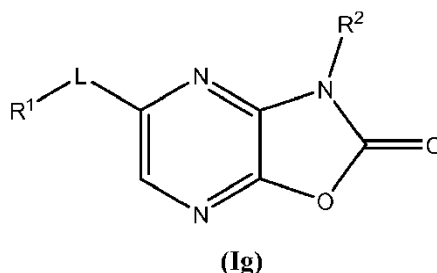
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> 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):





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<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> 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<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> es H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido y R<sup>2</sup> 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 2 678 250 T3

- (S)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(4-hidroksifenil)-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-metoksifenil)-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-metoksifenil)-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-metoksibencil)-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-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 15 1-ciclohexil-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-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-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-(2-hidroksietil)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-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-metoksifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 25 (S)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 (S)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-ciclopentil-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 (R)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-(ciclopropilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 30 1-(ciclopentilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-(ciclohexilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(5-isopropil-2-metoksifenil)-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-metoksifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 35 (S)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-(5-isopropil-2-metoksifenil)-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-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 1-(1-feniletil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- N-(3-(2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
- 6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-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;
- 1-ciclohexil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo;
- 20 1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo;
- 25 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-isopropilbenzamida;
- 1-(2-hidroxietil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 3-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- 30 6-(4-(aminometil)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-hidroxifenil)-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzonitrilo;
- 1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(piridin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-etilbenzamida;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

- 6-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-(ciclohexilmetil)-6-(2-hidroxi piridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-(ciclohexilmetil)-6-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 hidrocloruro de 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 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-((tetrahidrofuran-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-((tetrahidro-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-((tetrahidrofuran-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;  
 hidrocloruro de 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 6-(4-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(4-hidroxi fenil)-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 hidrocloruro 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 hidrocloruro de 6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(4-(5-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxi fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 6-(1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;  
 hidrocloruro de 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 40 6-(4-(5-(2-hidroxi propan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 6-(4-(5-Isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- hidrocloruro de 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;
- 4-(1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il) benzamida;
- 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-hidroxi)propan-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-hidroxi)propan-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-hidroxi)propan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxi)propan-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-fenilet)il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (S)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-fenilet)il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 (1r,4r)-4-(6-(4-(2-hidroxi)propan-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;

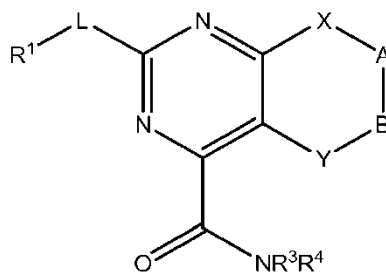
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletal)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>NH-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, -N(R<sup>2</sup>)C=N-, o -C(R<sup>2</sup>)=CHNH-;

L es un enlace directo, NH o O;

30 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>C(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(R<sup>2</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>NH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-N(R^2)C(O)NH-$ .

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-N(R^2)C=N-$ .

- 5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-C(R^2)=CHNH-$ .

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  $R^1$  es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

- 10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que  $R^1$  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  $-N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^1$  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  $-N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido o quinolina sustituida o no sustituida.

- 20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^1$  es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

- 25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que  $R^2$  es alquilo  $C_{1-8}$  no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) 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 (II) pueden ser aquellos en los que  $R^2$  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  $R^2$  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  $R^2$  es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que  $R^3$  y  $R^4$  son H.

- 35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-N(R^2)C(O)NH-$  y  $R^2$  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  $-N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como piridina sustituida o no sustituida, y  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

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

- 45 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman  $-N(R^2)C(O)NH-$ ,  $R^1$  es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y  $R^2$  es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> 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(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, L es un enlace directo, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados juntos, forman -N(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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(R<sup>2</sup>)C(O)NH-, R<sup>1</sup> es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

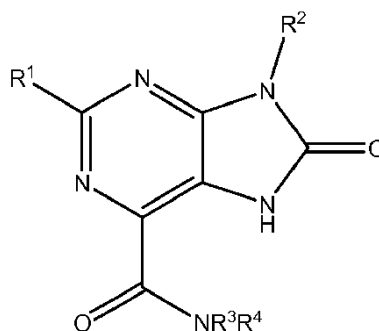
15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 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 R<sup>2</sup> es un furanosido sustituido.

25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> 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:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> 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 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup> 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 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, tal como -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, tal como metilo no sustituido.

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H.

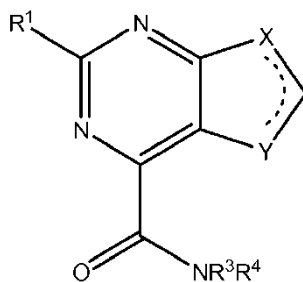
20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 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 R<sup>2</sup> es un furanosido sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> 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):



(IIb)

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

35  $\text{—X—} \text{---} \text{Y—}$  es  $\text{—C(R}^2\text{)=CH—NH—}$  o  $\text{—N(R}^2\text{)—CH=N—}$ ;

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

5 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, tal como -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, tal como metilo no sustituido.


Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

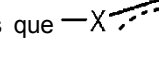
15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es heterociclicualquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

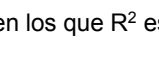
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H.

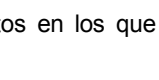
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que  es -C(R<sup>2</sup>)=CH-NH- y R<sup>2</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

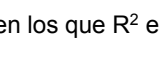
25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que  es -N(R<sup>2</sup>)-CH=N- y R<sup>2</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

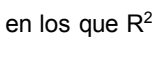
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo, y R<sup>2</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

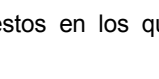
30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 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.

35 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> es ciclobutilo sustituido cuando  es -N(R<sup>2</sup>)-CH=N-.

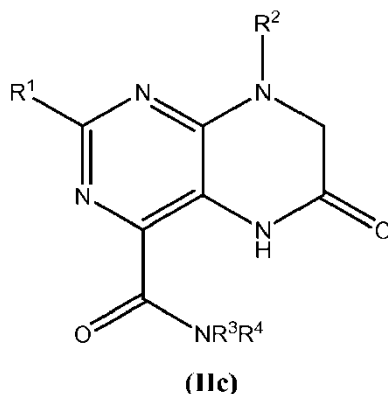
Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> es un furanosido sustituido cuando  es -N(R<sup>2</sup>)-CH=N-.

40 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> es pirimidina sustituida cuando  es -C(R<sup>2</sup>)=CH-NH-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> es oxetano sustituido cuando  es -N(R<sup>2</sup>)-CH=N-.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos en los que R<sup>2</sup> es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando  es -N(R<sup>2</sup>)-CH=N-.

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



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

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

15 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>1</sup> 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 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, tal como -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

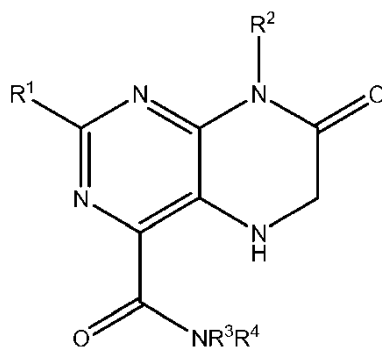
25 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> es arilo sustituido, tal como halógeno, haloalquilo o fenilo sustituido con alcoxi.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>2</sup> 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 R<sup>2</sup> es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

30 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H.

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



(IIId)

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

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

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

$R^3$  y  $R^4$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-8}$ .

10 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que  $R^1$  es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

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

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

20 Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) 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 (IIId) pueden ser aquellos en los que  $R^2$  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  $R^2$  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  $R^2$  es heterociclilalquilo sustituido, tal como piperidina sustituida.

Los inhibidores de quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos en los que  $R^3$  y  $R^4$  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-hidroxi-fenil)-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;

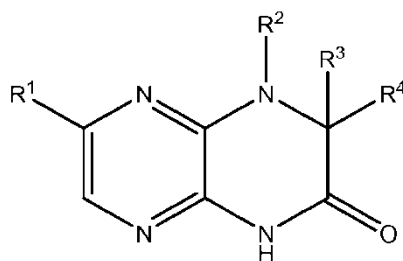
- 9-(2-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;  
 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;  
 9-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;  
 9-(2-metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;  
 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:

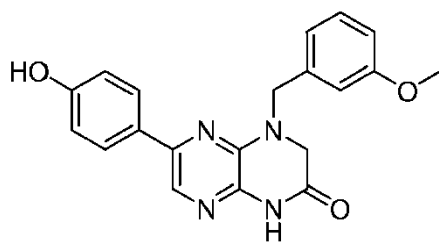
- 25 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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;

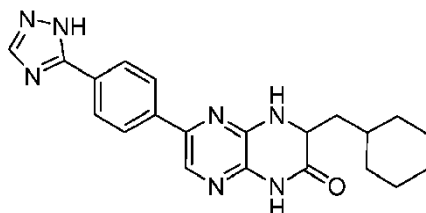
- 30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

o R<sup>2</sup> y uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, 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:

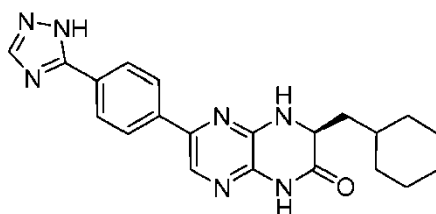


6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



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

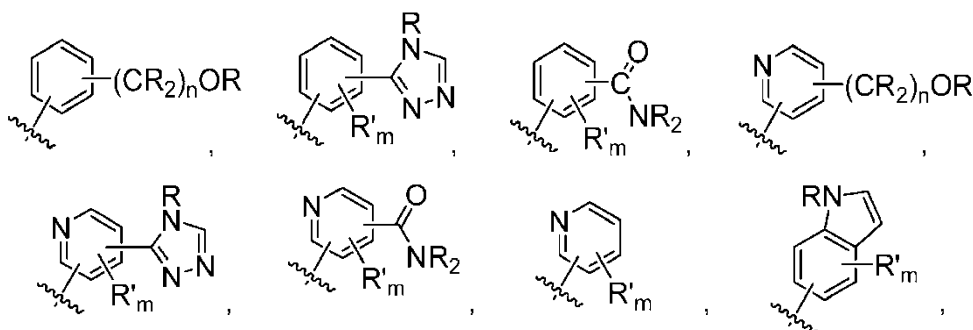
5 o,

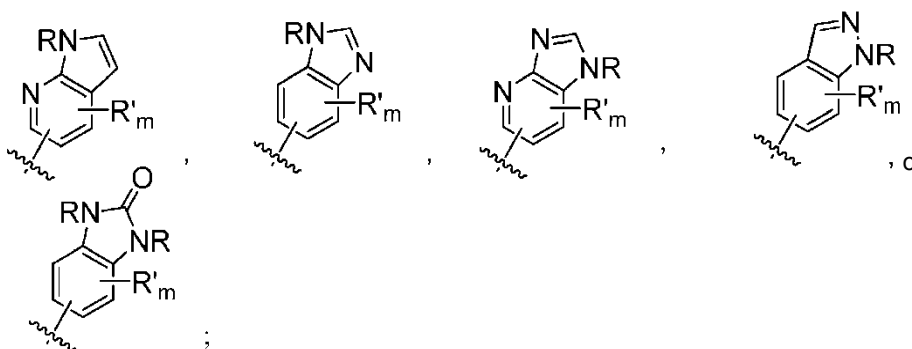


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En los compuestos de la fórmula (III), R<sup>1</sup> puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una realización, R<sup>1</sup> es fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R<sup>1</sup> puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo) e hidroxilo. R<sup>1</sup> puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR<sub>2</sub>, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido. R<sup>1</sup> puede ser 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, y -NR<sub>2</sub>, en el que cada R es independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido.

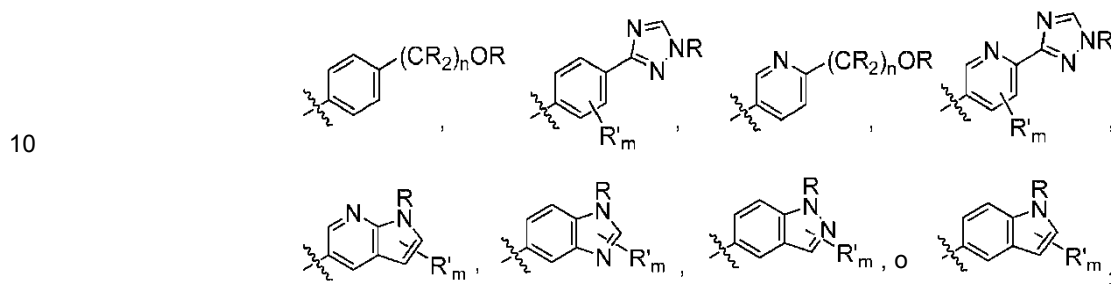
En los compuestos de la fórmula (III), R<sup>1</sup> puede ser





5 o en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR<sub>2</sub>; 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 R<sup>1</sup> (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), R<sup>1</sup> puede ser

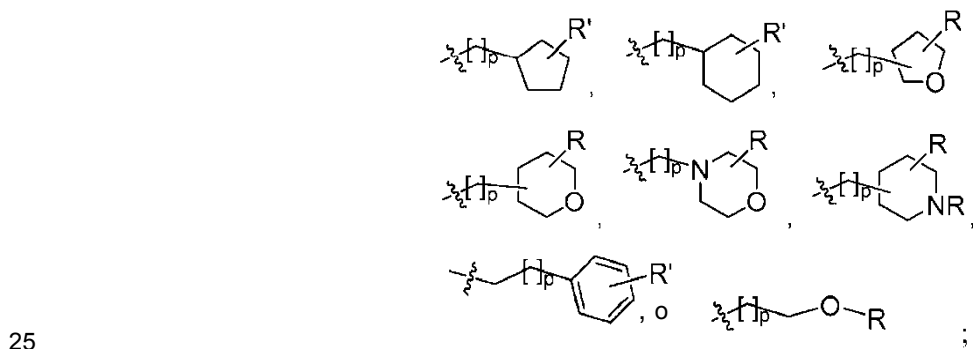


10 en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o -NR<sub>2</sub>; m es 0-3; y n es 0-3.

15 En los compuestos de la fórmula (III), R<sup>2</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquil-arilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido. por ejemplo, R<sup>2</sup> puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-fenilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclopropilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclobutilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclopentilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclohexilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-pirrolidilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-piperidilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-piperazinilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-morfolinilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-tetrahydrofuranilo, o (alquil C<sub>1-4</sub>)-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

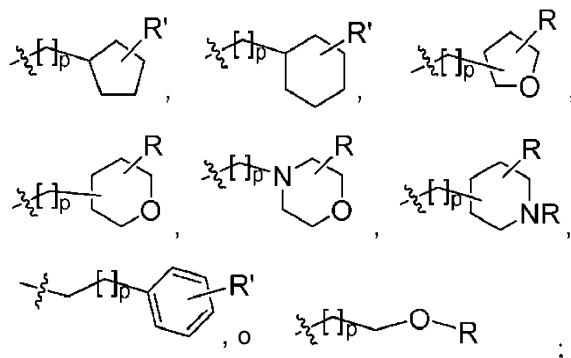
20

R<sup>2</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)(OR),



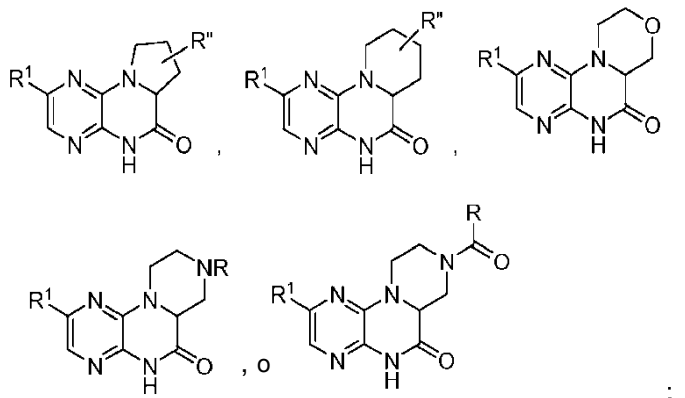
25 en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p puede ser 0-3.

R<sup>2</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)(OR),



5 en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido o no sustituido; R' puede ser en cada aparición independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido o no sustituido; y p puede ser 0-1.

En algunos de los compuestos de fórmula (III), R<sup>2</sup> y uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> 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



10

en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; R" puede ser H, OR, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; y R<sup>1</sup> puede ser como se define en la presente memoria.

15 En los compuestos de la fórmula (III), R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser ambos H. En otros, uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> puede ser H y el otro puede ser distinto de H. En otros más, uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> puede ser alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo) y el otro puede ser H. En otros más, ambos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo).

R<sup>1</sup> puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R<sup>1</sup> 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. R<sup>1</sup> puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo y hidroxilo. En otros, R<sup>1</sup> puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y -NR<sub>2</sub>, en donde cada R puede ser independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido. En otros, R<sup>1</sup> 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 C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, y -NR<sub>2</sub>, en donde R puede ser independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido

30 En los compuestos de la fórmula (III) pueden tener un grupo R<sup>1</sup> expuesto en este documento y un grupo R<sup>2</sup> expuesto en este documento.

En los compuestos de la fórmula (III), el compuesto a una concentración de 10 μM puede inhibir mTOR, ADN-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:

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

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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;
- 5 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 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;
- 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;
- 15 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;
- 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;
- 20 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;
- 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;
- 25 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-((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;
- 30 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 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;
- 40 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

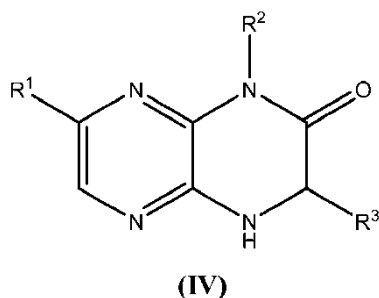
6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

10 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.

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



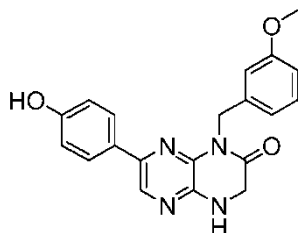
y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

20 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> 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;

25 R<sup>3</sup> es H, o un alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido,

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

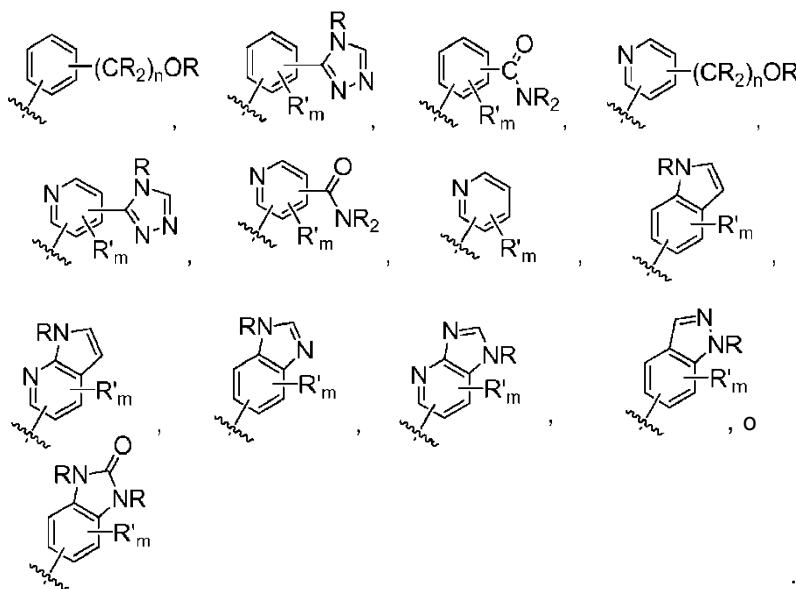


30 En los compuestos de la fórmula (IV), R<sup>1</sup> puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R<sup>1</sup> puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> 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. R<sup>1</sup> puede ser piridilo sustituido con uno

35

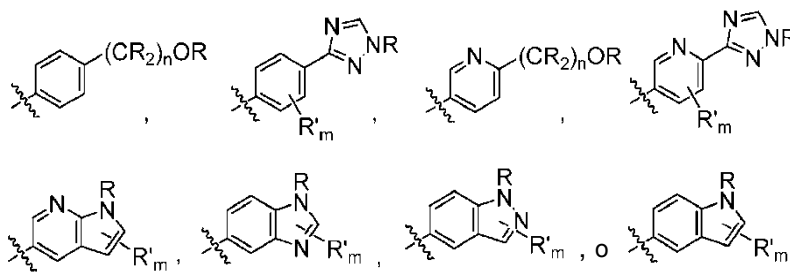
o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR, y -NR<sub>2</sub>, en donde cada R puede ser independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido. R<sup>1</sup> puede ser 1H-pirrololo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, y -NR<sub>2</sub>, en donde R es independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido.

R<sup>1</sup> puede ser



en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR<sub>2</sub>; m puede ser 0-3; y n puede ser 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.

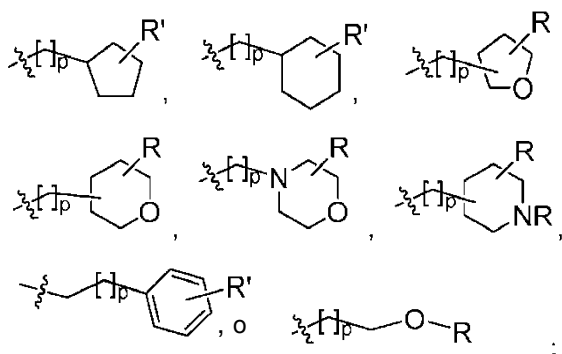
En los compuestos de la fórmula (IV), R<sup>1</sup> puede ser



en donde R puede ser en cada aparición independientemente H, o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; R' puede ser en cada aparición independientemente un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR<sub>2</sub>; m puede ser 0-3; y n puede ser 0-3.

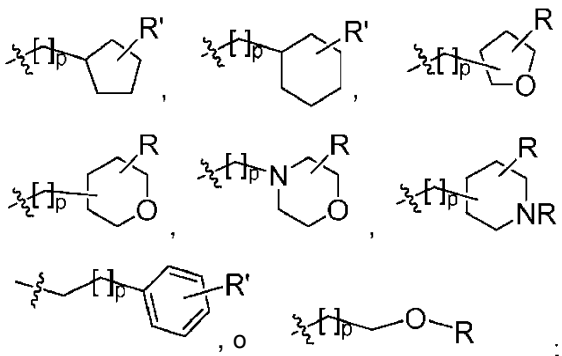
En los compuestos de la fórmula (IV), R<sup>2</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, alquil-arilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido. por ejemplo, R<sup>2</sup> puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-fenilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclopropilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclobutilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclopentilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-ciclohexilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-pirrolidilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-piperidilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-piperazinilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-morfolinilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)-tetrahidrofuranilo, o (alquil C<sub>1-4</sub>)-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

R<sup>2</sup> puede ser H, alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>)(OR),



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

En los compuestos de fórmula (IV), R<sup>2</sup> puede ser H, alquilo  $C_{1-4}$ , (alquil  $C_{1-4}$ )(OR),



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

En los compuestos de la fórmula (IV), R<sup>3</sup> puede ser H.

- 15 R<sup>1</sup> puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. R<sup>1</sup> puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R<sup>1</sup> puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR<sub>2</sub>, en donde cada R puede ser independientemente H, o un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido o no sustituido. En otros más, R<sup>1</sup> 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  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, y -NR<sub>2</sub>, en donde R puede ser independientemente H, o un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido o no sustituido.

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden tener un grupo R<sup>1</sup> expuesto en este documento y un grupo R<sup>2</sup> expuesto en este documento.

- 30 En los compuestos de la fórmula (IV), el compuesto a una concentración de 10  $\mu$ M 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:

- 35 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 1-etil-7-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-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-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(1H-indol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);  
 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
- 30 7-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);  
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona);
- 35 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-isopropil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 1-etil-7-(5-fluoro-2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;  
 7-(2-hidropiridin-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;
- 40 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;



- 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;
- 5 7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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;
- 15 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;
- 2-(2-hidroxiopropan-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;
- 20 7-(1H-pirazol-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3-((7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;
- 25 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-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;
- 30 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;
- 35 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 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;
- 5 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;
- 10 1-((*cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
- 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo [d]imidazol-6-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-bencil-7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

#### 4.4 MÉTODOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE TOR QUINASA

10 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*, 4<sup>a</sup> ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar compuestos de fórmula (III) 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.

15 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.

#### 20 4.5 COMPUESTOS 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 cáncer de mama triple negativo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo. En ciertas realizaciones, se administra el Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo 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 una realización, se proporciona en la presente el Compuesto 1 para su uso en métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama triple negativo (también conocido como TNBC), que comprende administrar una cantidad eficaz del Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo.

En este documento, se describen también métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama positivo a receptores de hormonas (también conocido como HRPBC), que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa a un paciente que tiene cáncer de mama positivo para receptores de hormonas.

En algunas realizaciones, se proporciona en este documento el Compuesto 1 para su uso en métodos para tratar el cáncer de mama triple negativo, comprendiendo los métodos administrar una cantidad efectiva del Compuesto 1 a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo, 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.

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 cáncer de mama triple negativo.

También se describen en este documento métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, 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 evalúa 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. Se describen en este documento métodos para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, 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.

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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, 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 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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, que comprende administrar una 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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, 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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas. La inhibición puede ser evaluada midiendo la cantidad de DNA-PK S2056 fosforilada (también conocida como pDNA-PK S2056) antes y después de 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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, 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 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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores de hormonas, que 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 tiene la fórmula molecular  $C_{16}H_{16}N_8O$ ). En otros ejemplos, el inhibidor de TOR quinasa es el Compuesto 2 (un inhibidor de TOR quinasa expuesto en la presente memoria que tiene la fórmula molecular  $C_{17}H_{18}N_8O_2$ ). 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. Como se describe en la presente memoria, el Compuesto 2 es 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.

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 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 cáncer de mama triple negativo, 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 cáncer de mama triple negativo 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 cáncer de mama triple negativo.

En una realización, el cáncer de mama triple negativo es aquel en el que se activa la ruta PI3K/mTOR. En ciertas realizaciones, el cáncer de mama triple negativo 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.

#### 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 Compuesto 1 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 cáncer de mama triple negativo, 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 cáncer de mama triple negativo, 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, 120 mg/día o 128 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, trociscos, 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 hidrócloruro. 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

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

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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales. 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.

15 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. 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. Por ejemplo, el paciente tiene cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales.

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. En algunos casos, la muestra de piel es irradiada mediante luz UV. Por lo tanto, 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. En algunos casos, el paciente tiene cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales.

35 En otros ejemplo, los kits descritos en este documento comprenden una cantidad del inhibidor de la quinasa TOR eficaz para tratar o prevenir el cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales. En otros casos más, los kits descritos en este documento comprenden un inhibidor de quinasa TOR que tiene la fórmula molecular  $C_{16}H_{16}N_8O$  o un inhibidor de quinasa TOR que tiene la fórmula molecular  $C_{17}H_{18}N_8O_2$ . En ciertos casos, los kits descritos en este documento comprenden el Compuesto 1 o el Compuesto 2.

40 En otros ejemplos, los kits descritos en este documento comprenden 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

##### 45 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:

50 "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,  $MnCl_2$  12,5 mM, Hepes 50 mM, pH 7,4,  $\beta$ -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).

5 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).

10 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 IC<sub>50</sub> inferior a 10 µM en el ensayo, con algunos compuestos que tenían una IC<sub>50</sub> entre 0,005 nM y 250 nM, otros que tenían una IC<sub>50</sub> entre 250 nM y 500 nM, otros que tenían una IC<sub>50</sub> entre 500 nM y 1 µM, y otros que tenían una IC<sub>50</sub> entre 1 µM y 10 µM.

15 **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 IC<sub>50</sub> inferior a 10 µM en este ensayo, con algunos inhibidores de quinasa TOR como se describe en este documento que tienen una IC<sub>50</sub> inferior a 1 µM, y otros que tienen una IC<sub>50</sub> inferior a 0,10 µM.

## 20 5.1.2 Ensayos basados en células

**Ensayo de inhibición del crecimiento para líneas celulares de cáncer de mama (BC).** Los compuestos 1 (un inhibidor de quinasa TOR expuesto en la presente que tiene la fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O) y 2 (un inhibidor de quinasa TOR expuesto en este documento con fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución madre de 10 mM. Se realizó una valoración en serie para producir un intervalo de concentración de trabajo de 1,5 µM a 10 mM. Se tomaron alícuotas para producir concentraciones finales de 1,5 nM a 10 µM mediante un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa vacía de 384 pocillos. Los compuestos 1 y 2 se detectaron en una dilución en serie de 10 puntos (dilución 3 veces) por duplicado dentro de la placa. La concentración de DMSO se mantuvo constante para una concentración de ensayo final de 0,1% de DMSO. Las placas se replicaron para su uso con diferentes líneas celulares y períodos de prueba. Después de la replicación de la placa del compuesto, todas las placas se sellaron (Agilent ThermoLoc) y se almacenaron a -20°C hasta en 1 mes. La repetición de los ensayos de los Compuestos 1 y 2 en la línea celular control (A549) dio como resultado valores constantes de GI<sub>50</sub> e IC<sub>50</sub> independientemente de la secuencia de replicación de la placa o del tiempo de almacenamiento a -20°C, sugiriendo que los Compuestos 1 y 2 son estables bajo las condiciones de almacenamiento usadas en el estudio actual por al menos 1 mes. Cuando estuvieron listas para la prueba, las placas se sacaron del congelador, se descongelaron y se abrieron justo antes de la adición de las células de prueba. Antes del ensayo, las células se hicieron crecer y se expandieron en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes del material de partida. Después, las células se diluyeron a las densidades apropiadas y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos con manchas de compuesto. Las células se dejaron crecer durante 96 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>. En el momento en que se añadió el compuesto (t<sub>0</sub>), se evaluó el número de células inicial mediante un ensayo de viabilidad (Cell Titer-Glo) mediante la cuantificación del nivel de luminiscencia generado por el ATP presente en las células viables. Después de 96 horas, la viabilidad celular de las células tratadas con compuesto se evaluó mediante Cell Titer-Glo y medición de luminiscencia. Las líneas celulares se ensayaron para la inhibición del crecimiento por los Compuestos 1 y 2 en al menos 3 pruebas independientes. Se incluyó una línea celular de control (la línea celular de tumor pulmonar, A549) en cada uno de los ensayos. La respuesta del compuesto contra esta línea celular de control se controló estrechamente para permitir la comparación de los datos generados durante el período de ensayo. Todos los datos se normalizaron y se presentaron como un porcentaje de las células tratadas con DMSO. Los resultados se expresaron entonces como un valor de GI<sub>50</sub>. El valor GI<sub>50</sub> corrige el recuento de células en el tiempo cero. Además, se calculó el valor IC<sub>50</sub> del Compuesto 1 para cada línea celular. Los resultados para el Compuesto 1 para las líneas celulares BC seleccionadas se muestran en la Tabla 1. Los resultados para el Compuesto 2 para las líneas celulares BC seleccionadas se exponen en la Tabla 2.

**Tabla 1**

Línea celular BC	Subtipo de tumor	n	GI <sub>50</sub> µM	GI <sub>50</sub> µM SD	GI <sub>50</sub> µM SEM
BT-20	TN	3	0,116	0,0044	0,0026
BT-549	TN	3	0,1461	0,053	0,0306

ES 2 678 250 T3

<b>Línea celular BC</b>	<b>Subtipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>GI<sub>50</sub> μM</b>	<b>GI<sub>50</sub> μM SD</b>	<b>GI<sub>50</sub> μM SEM</b>
CAL-120	TN	3	0,1818	0,0185	0,0107
CAL-148	TN	3	0,1869	0,0539	0,0311
CAL-51	TN	3	0,071	0,0046	0,0027
CAL-85-1	TN	3	0,0888	0,026	0,015
DU4475	TN	3	0,2373	0,0535	0,0309
HCC1143	TN	3	0,3995	0,1287	0,0743
HCC1187	TN	3	0,1954	0,0841	0,0486
HCC1806	TN	3	0,1867	0,0344	0,0198
HCC1937	TN	4	0,1613	0,0639	0,032
HCC2157	TN	3	0,0515	0,0235	0,0135
HCC38	TN	4	0,4298	0,0954	0,0477
HCC70	TN	3	0,0942	0,0087	0,005
HDQ-P1	TN	3	0,162	0,0515	0,0298
HS578T	TN	3	0,2859	0,0238	0,0138
MB157	TN	4	0,3455	0,0512	0,0256
MDA-MB-157	TN	3	0,4722	0,0366	0,0211
MDA-MB-231	TN	3	0,1849	0,0119	0,0069
MDA-MB-436	TN	4	0,2786	0,0143	0,0072
MDA-MB-468	TN	3	0,0872	0,0177	0,0102
MT-3	TN	3	0,1496	0,0715	0,0413

TN = Triple negativo (no positivo para el receptor de estrógeno o el receptor de progesterona y no sobreexpresa la proteína HER2).

SD = Desviación estándar.

SEM = Error estándar de la media.

**Tabla 2**

<b>Línea celular BC</b>	<b>Subtipo de tumor</b>	<b>n</b>	<b>GI<sub>50</sub> μM</b>	<b>GI<sub>50</sub> μM SD</b>	<b>GI<sub>50</sub> μM SEM</b>
MDA-MB-175-VII	ER+/PR+	2	0,017	0,0173	0,0123
ZR-75-1	ER+/PR+	4	0,0103	0,003	0,0015

Linea celular BC	Subtipo de tumor	n	GI <sub>50</sub> μM	GI <sub>50</sub> μM SD	GI <sub>50</sub> μM SEM
T47D	ER+/PR+	3	0,0214	0,0102	0,0059
EFM-19	ER+/PR+	2	0,0211	0,0083	0,0059
BT-483	ER+/PR+	1	0,0173		
HCC1500	ER+/PR+	3	0,0246	0,0014	0,0008
CAMA-1	ER+/PR+	3	0,0446	0,0185	0,0107
KPL-1	ER+/PR+	2	0,0507	0,0264	0,0187
MDA-MB-415	ER+/PR+	3	0,0534	0,0243	0,014
MCF7	ER+/PR+	2	0,0834	0,0274	0,0194
MDA-MB-134-VI	ER+/PR+	2	0,0695	0,0038	0,0027
HCC1428	ER+/PR+	2	0,0965	0,0149	0,0105
HCC202	Her2+	2	0,0089	0,004	0,0029
ZR-75-30	Her2+	3	0,0188	0,017	0,0098
MDA-MB-361	Her2+	2	0,0285	0,0185	0,0131
UACC-812	Her2+	4	0,0321	0,007	0,0035
MDA-MB-453	Her2+	3	0,0445	0,0041	0,0024
SK-BR-3	Her2+	2	0,0668	0,0338	0,0239
AU565	Her2+	3	0,0582	0,0046	0,0027
EFM-192A	Her2+	2	0,0741	0,0265	0,0188
BT-474	Her2+	3	0,0782	0,0171	0,0099
HCC1954	Her2+	3	0,0733	0,0052	0,003
HCC1569	Her2+	2	0,1199	0,0676	0,0478
ER + = receptor de estrógeno positivo. PR + = receptor de progesterona positivo. HER2 + = Sobreexpresa la proteína HER2. SD = Desviación estándar. SEM = Error estándar de la media.					

**Ensayo de apoptosis para líneas celulares BC.** Antes del ensayo, las células se hicieron crecer y se expandieron en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes del material de partida. Después, las células se diluyeron a sus densidades deseadas y se añadieron directamente a placas de 384 pocillos manchadas con compuesto. Las células se dejaron crecer durante 24 horas en 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. La respuesta apoptótica se evaluó mediante la cuantificación de las actividades de caspasa 3 y caspasa 7 (Caspase 3/7-Glo) en las células tratadas y las células control en el punto de tiempo de 24 horas. Todos los datos se normalizaron y se representaron

como un valor relativo a las células tratadas con DMSO. Los resultados se expresaron entonces como CalX, que es la concentración de compuesto mínima requerida para duplicar los niveles de caspasa 3/7 en relación con los de las células tratadas con DMSO durante su período de tratamiento.

5 Los resultados para el Compuesto 1 para la inducción de la apoptosis en líneas celulares BC seleccionadas se exponen en la Tabla 3.

**Tabla 3**

Línea celular BC	Subtipo de tumor	n	CalX $\mu\text{M}$
BT-20	TN	1	0,6025
BT-549	TN	1	$\geq 10$
CAL-120	TN	1	$\geq 10$
CAL-148	TN	1	0,1583
CAL-51	TN	1	0,3611
CAL-85-1	TN	1	$\geq 10$
DU4475	TN	1	0,9448
HCC1143	TN	1	$\geq 10$
HCC1187	TN	1	0,6418
HCC1806	TN	1	$\geq 10$
HCC1937	TN	1	$\geq 10$
HCC2157	TN	1	1,3472
HCC38	TN	1	$\geq 10$
HCC70	TN	1	$\geq 10$
HDQ-P1	TN	1	$\geq 10$
HS578T	TN	1	$\geq 10$
MB157	TN	1	$\geq 10$
MDA-MB-157	TN	1	$\geq 10$
MDA-MB-231	TN	1	$\geq 10$
MDA-MB-436	TN	1	$\geq 10$
MDA-MB-468	TN	1	$\geq 10$
MT-3	TN	1	2,4106

TN = Triple negativo (no positivo para el receptor de estrógeno o el receptor de progesterona y

Linea celular BC	Subtipo de tumor	n	CaIX $\mu$ M
no sobreexpresa la proteína HER2).			

### 5.1.3 5.1.3 Ensayos in vivo:

#### Modelo de cáncer de mama MDA-MB-231 Triple Negativo (TN)

5 Se realizó un estudio de xenoinjerto con ratones con tumor MDA-MB-231. Se inocularon ratones atímicos por vía subcutánea con células MDA-MB-231 en la región del flanco por encima de la pata trasera derecha. Después de la inoculación de los animales, los tumores se dejaron crecer hasta aproximadamente 150 mm<sup>3</sup> antes de la aleatorización. El día 38 después de la inoculación de las células tumorales, los ratones que tenían los tumores MDA-MB-231 que oscilaban entre 65 y 304 mm<sup>3</sup> se juntaron y aleatorizaron en diversos grupos de tratamiento. El Compuesto 1 se formuló en 0,5% de CMC y 0,25% de Tween 80 en agua (como una suspensión). A los animales se les administró vehículo oral (CMC-Tween) o Compuesto 1 una vez al día (QD) hasta durante 26 días. Las dosis del Compuesto 1 oscilaron entre 1 y 5 mg/kg. El control positivo Taxotere (15 mg/kg, Q4D) se administró por vía intravenosa (IV). Taxotere se diluyó en solución salina. Los tumores se midieron dos veces por semana usando calibres y los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula de  $W^2 \times L / 2$  (en la que "W" es el ancho del tumor y "L" es la longitud del tumor). El Compuesto 1 inhibió el crecimiento del tumor de cáncer de mama MDA-MB-231 (véase la Figura 1).

#### 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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales

20 El Compuesto 1 se administrará por vía oral a sujetos con cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales. 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.

25 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.

30 La Parte B consistirá en aproximadamente 100 sujetos con tipos de tumores preespecificados, que incluyen cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales, 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.

35 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).

40 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.

45 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

50

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 NTD, 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.

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.

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 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/régimenes 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.

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.

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.

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 RECIST 1.1. 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.

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 cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama positivo para receptores hormonales; (c) Consentimiento para la detección de la biopsia tumoral (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.

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) cáncer de mama triple negativo confirmado histológicamente (carcinoma localmente avanzado, recurrente o metastásico de la mama; tumor negativo al receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y HER2/neu; enfermedad mensurable de acuerdo con RECIST v1.1; debe haber recibido al menos una línea previa de quimioterapia; se permiten bifosfonatos o denusomab en dosis estables; la cohorte se puede expandir para incluir un mínimo de 5 sujetos cada uno con tumores que contengan mutaciones ATM y BRCA, y consienten en someterse a biopsias de tumores emparejadas (detección y tratamiento) o cáncer de mama con receptores hormonales positivos (carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico irreseccable, tumor positivo a ER y/o PR con estado de HER2/neu conocido, enfermedad mensurable según RECIST v1.1; debe haber recibido al menos una línea anterior de terapia hormonal; los bifosfonatos o el denusomab están permitidos en dosis estables; la cohorte se puede expandir para inscribir un mínimo de 5 sujetos

cada uno con tumores que contengan mutaciones ATM y BRCA, y aceptan someterse a biopsias tumorales emparejadas (detección y tratamiento));;

Tanto para el aumento de dosis como para la expansión de dosis de este protocolo, los criterios de exclusión son:

5 (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

10 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) Segunda malignidad activa simultánea para la cual el sujeto está recibiendo

15 terapia, excluyendo el cáncer de piel no melanomatoso o el carcinoma in situ del cuello uterino.

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

25 partes de este estudio.

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

30 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

35 Progresión (PFS), y/o Incremento de la Supervivencia Global (OS), entre otros.

40



## REIVINDICACIONES

1. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en un método para tratar el cáncer de mama triple negativo, 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, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo.
2. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero 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 128 mg/día de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero o 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, 120 mg/día o 128 mg/día de 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero 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, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero 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, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tiene cáncer de mama triple negativo.
6. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde el cáncer de mama triple negativo es aquel en el que la ruta PI3K/mTOR está activada.
7. 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 6, en donde el cáncer de mama triple negativo 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.

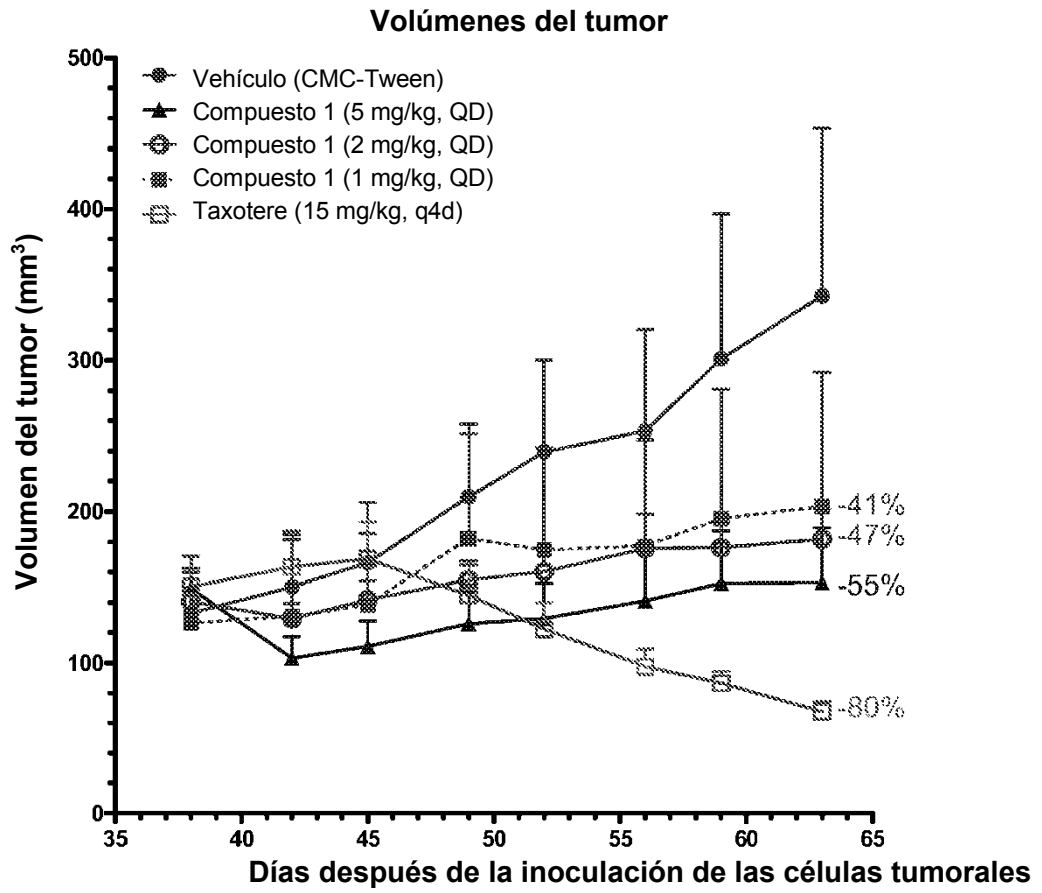


FIG. 1