(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 742 398**

(51) Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013** **PCT/US2013/027235**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13126636**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013** **E 13707520 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019** **EP 2817029**

(54) Título: **Métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico usando una terapia de combinación de inhibidores de TOR quinasa**

(30) Prioridad:

24.02.2012 US 201261603012 P
19.10.2012 US 201261716424 P
13.11.2012 US 201261725805 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2020

(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 y
TRAN, TAM, MINH

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 742 398 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

Métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico usando una terapia de combinación de inhibidores de TOR quinasa

1. Campo

En la presente se proporcionan inhibidores de TOR quinasas en combinación con erlotinib o un análogo de citidina para su uso en un método para tratar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

2. Antecedentes

La conexión entre la fosforilación anómala de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades se ha conocido durante más de 20 años. Por consiguiente, las proteína quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas para fármacos. Véase, Cohen, Nature, 1:309-315 (2002). Se han empleado diversos inhibidores de proteína quinasas en la clínica para el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades, tales como el cáncer y las enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen la diabetes y el ictus. Véase, Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001), Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

Las proteína quinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y desempeñan un papel fundamental en la señalización celular. Las proteína quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteína quinasas están implicadas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, pero sin limitarse al metabolismo, el avance del ciclo celular, la adhesión celular, la función vascular, la apoptosis y la angiogénesis. Se han asociado anomalías de la señalización celular con muchas enfermedades, y las más caracterizadas incluyen el cáncer y la diabetes. La regulación de la transducción de señales por las citoquinas y la asociación de moléculas señal con protooncogenes y genes supresores de tumores están bien documentadas. De modo similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y trastornos relacionados, y unos niveles desregulados de proteína quinasa. Véase, por ejemplo, Sridhar *et al.*, Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000). También se han asociado infecciones víricas y los trastornos relacionados con ellas con la regulación de las proteínas quinasas (Park *et al.*, Cell, 101(7):777-787 (2000)).

Debido a que las proteína quinasas regular casi cualquier proceso celular, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, constituyen dianas atractivas para la intervención terapéutica en diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteína quinasas desempeñan un papel crucial, son procesos celulares asociados con numerosos trastornos de enfermedad, tales como, pero sin limitarse al cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anómala y las enfermedades asociadas a ella, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Las proteína quinasas se han convertido en dianas atractivas para el tratamiento de cánceres (Fabbro *et al.*, Pharmacology & Therapeutics, 93:79-98 (2002)). Se ha propuesto que la implicación de las proteína quinasas en el desarrollo de malignidades humanas puede producirse mediante: (1) redisposiciones genómicas (por ejemplo, BCR-ABL en la leucemia mielógena crónica), (2) mutaciones que conducen a una actividad quinasa constitutivamente activa, tal como leucemia mielógena aguda y tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad quinasa mediante la activación de oncogenes o la pérdida de las funciones supresoras de tumores, tal como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad quinasa por sobreexpresión, tal como en el caso del EGFR, y (5) expresión ectópica de factores del crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y el mantenimiento del fenotipo neoplásico (Fabbro *et al.*, Pharmacology & Therapeutics, 93:79-98 (2002)).

La aclaración de la complejidad de las vías de proteína quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteína quinasas y las vías de quinasas destaca la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína quinasas que ejerzan una actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples vías de quinasas. Por consiguiente, siguen siendo necesarios nuevos moduladores de quinasas.

La proteína denominada mTOR ("mammalian target of rapamycin", diana de rapamicina en mamíferos), que también tiene el nombre de FRAP, RAFT1 o RAPT1)), es una proteína quinasa de Ser/Thr de 2549 aminoácidos que ha demostrado ser una de las proteínas más críticas en la vía de mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y la proliferación celular (Georgakis y Younes, Expert Rev. Anticancer Ther., 6(1):131-140 (2006)). La mTOR existe como dos complejos, mTORC1 y mTORC2. Mientras que mTORC1 es sensible a los análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus), mTORC2 es, en gran medida, insensible a la rapamicina. De manera notable, la rapamicina no es un inhibidor de TOR quinasa. Varios inhibidores de mTOR han sido evaluados o se están evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. El temsirolimus fue aprobado para su uso en el carcinoma de células renales en 2007, y el sirolimus fue aprobado en 1999 para la profilaxis del rechazo del transplante renal. El everolimus fue aprobado en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que ha avanzado tras recibir inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en 2010 para el

astrocitoma de células gigantes subependímico ("subependymal giant cell astrocytoma", SEGA) asociado con esclerosis tuberosa ("tuberous sclerosis", TS) en pacientes que requieren terapia, pero que no son candidatos a una extirpación quirúrgica, y en 2011 para tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET, "progressive neuroendocrine tumors") en pacientes con enfermedad metastásica, localmente avanzada o no operable. Siguen siendo necesarios inhibidores de TOR quinasa que inhiban ambos complejos de mTORC1 y mTORC2.

Buck *et al.* (Molecular Cancer Therapeutics, vol. 5, n.º 11, pp. 2676-2684 (2006)) describen el uso de un inhibidor de EGFR quinasa (pref. erlotinib) en combinación con un inhibidor de mTOR para el tratamiento del NSCLC avanzado. Barrs *et al.* (European Journal of Cancer, suplemento, vol. 6, n.º 12, pp. 103-104 (2008)) describen varios inhibidores de TOR quinasa. El documento US 2007/280928 describe inhibidores de TOR quinasa y su uso en el tratamiento del NSCLC, en el que el inhibidor de TOR quinasa puede usarse en combinación con otros agentes, mientras que el documento WO 2011/097333 se refiere al uso de la azacitidina oral para el tratamiento del NSCLC avanzado, con el que puede lograrse la regresión del tumor o la enfermedad estable. La azacitidina puede administrarse en combinación con otro agente activo, tal como un inhibidor de TOR quinasa.

La cita o identificación de cualquier referencia en la sección 2 de esta solicitud no debe considerarse como una admisión de que la referencia pertenezca a la técnica anterior a la presente solicitud.

3. Sumario

En la presente se proporciona la 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, para su uso en un método para tratar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona la 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, para su uso en un método para lograr un criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a dicho paciente.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona la 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, para su uso en un método para aumentar la supervivencia sin avance del tumor de un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a dicho paciente.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse en mayor profundidad remitiéndose a la siguiente descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes.

4. Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las curvas de viabilidad de dosis-respuesta y los isobologramas para el compuesto 1 y 5-azacitidina en células H1755, y la sinergia observada en el tratamiento de combinación, para 2 proporciones de combinación.

La figura 2 muestra las curvas de viabilidad de dosis-respuesta y los isobologramas para el compuesto 1 y erlotinib en células H1755, y la sinergia observada en el tratamiento de combinación, para 2 proporciones de combinación.

La figura 3 muestra: A. El impacto de la secuencia de adición y la proporción sobre los valores de IC. Los valores de IC de todas las combinaciones procedentes de cada una de las tres secuencias de adición se compararon mediante un ensayo de la t. Sim: Adición simultánea de ambos compuestos; SeqM1: Primero el compuesto 1, seguido de la adición de azacitidina; SeqM2: Primero azacitidina, seguido de la adición del compuesto 1. B. Las diferentes proporciones de azacitidina y compuesto 1 no afectan significativamente a los valores de IC en la adición SeqM2.

La figura 4 muestra: A. La secuencia de adición no afecta a los valores de IC para la combinación del compuesto 1 y erlotinib. Los valores de IC de todas las combinaciones procedentes de cada una de las tres secuencias de adición se compararon mediante un ensayo de la t. Sim: Adición simultánea de ambos compuestos; SeqM1: Primero el compuesto 1, seguido de la adición de azacitidina; SeqM2: Primero azacitidina, seguido de la adición del compuesto

1. B. Las diferentes proporciones de azacitidina y compuesto 1 afectan significativamente a los valores de IC.

Las figuras 5A-D muestran los índices de combinación del tratamiento con erlotinib en combinación en el compuesto 1 en diversas líneas celulares a diversas concentraciones. La figura 1A muestra los índices de combinación en la línea celular A549. La figura 1B muestra los índices de combinación en la línea celular H1975. La figura 1C muestra los índices de combinación en la línea celular HCC95. La figura 1D muestra los índices de combinación en la línea celular H1650.

La figura 6 muestra el análisis del ciclo celular en la línea celular A549 tratada con erlotinib, compuesto 1, o su combinación.

Las figuras 7A y 7B muestran un análisis de biomarcadores usando la transferencia Western. Las líneas celulares se trataron con erlotinib, compuesto 1, o su combinación durante 1 o 3 días. Se produjeron lisados celulares y se sometieron 30 µg de proteína a SDS-PAGE y transferencia Western. Los datos para las líneas celulares A549 y H1975 se muestran en la figura 7A. Los datos para las líneas celulares H1650 y HCC95 se muestran en la figura 7B.

La figura 8 muestra la actividad antitumoral del compuesto 1 o erlotinib cuando se administran por vía oral como agentes individuales, y en combinación en xenoinjertos de A549.

La figura 9 muestra la actividad antitumoral del compuesto 1 o erlotinib cuando se administran por vía oral como agentes individuales, y en combinación en xenoinjertos de H1975.

5. Descripción detallada

5.1 Definiciones

Un grupo "alquilo" es un hidrocarbono no cíclico de cadena lineal o ramificada saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, generalmente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, de 1 a 4, o de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo, mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetlbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a vinilo, alilo, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ y $-CH_2C\equiv C(CH_7CH_3)$, entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, cuando se indica que los grupos alquilo descritos en la presente están "sustituidos", estos pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los ejemplos de compuestos y realizaciones descritos en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; $B(OH)_2$, o O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo "alquenilo" es un hidrocarbono no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, generalmente de 2 a 8 átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilos(C_2-C_8) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3 -metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo y similares. El doble enlace de un grupo alquenilo puede estar no conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3 a 10 átomos de carbono que presenta un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o unidos por puentes, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones, el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6, o de 3 a 7. Estos grupos cicloalquilo incluyen, como ejemplo, estructuras de un solo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o unidos por puentes, 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. Estos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, como ejemplo, ciclohexanona y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que presenta 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 otras, de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos concretos incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillo alifáticos-aromáticos condensados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo de arilo que presenta uno o cuatro heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillo heteroaromático, siendo el resto átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 6 átomos del anillo y, en otras, de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo de 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-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, benzimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabenzimidazolilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo.

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

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

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de fórmula: -alquil-heterociclilo, en la que alquilo y heterociclilo son como se definió 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 no se limitan a 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-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-iletilo, e indol-2-ilpropilo.

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

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

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

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

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

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

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

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de fórmula: $-C(O)N(R^{\#})_2$, $-C(O)NH(R^{\#})$ o $-C(O)NH_2$, en las que cada $R^{\#}$ es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido según se define en la presente.

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

Un grupo "alquilsulfonilamino" es un radical de fórmula: $-NHSO_2(R^{\#})$ o $-N(alquil)SO_2(R^{\#})$, en las que cada alquilo y $R^{\#}$ son como se definió anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de fórmula: $-N(alquil)C(O)N(R^{\#})_2$, $-N(alquil)C(O)NH(R^{\#})$, $-N(alquil)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$, o $-NH(CO)NHR^{\#}$, en las que cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definió anteriormente.

Cuando los grupos descritos en la presente, con la excepción del grupo alquilo, se dice que están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los que se encuentran en los ejemplos de compuestos y realizaciones descritos en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); $B(OH)_2$, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (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, benzimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo); ariloxi; aralquiloxi; heterocicliloxi; y heterociclilalcoxi.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base no tóxico farmacéuticamente aceptable, que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los inhibidores TOR quinasa incluyen, pero no se limitan a sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas, por tanto, incluyen sales clorhidrato y mesilato. Otros son muy conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton, PA (1990); o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., Mack Publishing, Easton, PA (1995).

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "clatrato" significa un inhibidor de TOR quinasa, o una de sus sales, en forma de un látice cristalino que contiene espacios (por ejemplo, canales) que contienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapado en su interior, o un látice cristalino en el que un inhibidor de TOR quinasa es una molécula huésped.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un inhibidor de TOR quinasa, o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. En una realización, el solvato es un hidrato.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un inhibidor de TOR quinasa, o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

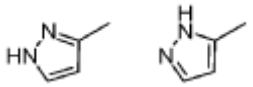
Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un

derivado de un inhibidor de TOR quinasa que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, en particular un inhibidor de TOR quinasa. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a derivados y metabolitos de un inhibidor de TOR quinasa que incluyen restos biohidrolizables, tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de los compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato se forman de modo conveniente esterificando cualquiera de los restos ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse generalmente usando métodos muy conocidos, tales como los descritos en Burger 's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o la expresión "estereoméricamente puro" significan un estereoisómero de un inhibidor de TOR quinasa que está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exento de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los inhibidores de TOR quinasa pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales, y sus mezclas. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de las realizaciones descritas en la presente, incluyendo sus mezclas. El uso de formas estereoméricamente puras de los inhibidores de TOR quinasa proporcionados en la presente, así como el uso de mezclas de estas formas, están incluidos en las realizaciones descritas en la presente. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o distintas de los enantiómeros del inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente en los métodos y las composiciones descritos en la presente. Estos isómeros pueden sintetizarse de modo asimétrico o pueden resolverse usando técnicas convencionales, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. See, e.g., 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); and 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).

Debe advertirse que los inhibidores de TOR quinasa pueden incluir los isómeros E y Z, o sus mezclas, y los isómeros cis y trans, o sus mezclas. En ciertas realizaciones, los inhibidores de TOR quinasa proporcionados en la presente se aislan como el isómero cis o trans. En otras realizaciones, los inhibidores de TOR quinasa proporcionados en la presente son una mezcla de isómeros cis y trans.

"Tautómeros" se refiere a las formas isómeras de un compuesto que están en equlibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isómeras dependen del entorno en que se encuentre el compuesto, y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de que el compuesto sea un sólido o esté en una disolución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en una disolución acuosa, los pirazoles pueden mostrar las siguientes formas isómeras, que se denominan como tautómeros entre sí:



Tal como entienden con facilidad los expertos en la técnica, una amplia diversidad de grupos funcionales y otras estructuras pueden mostrar tautomería, y todos los tautómeros de los inhibidores de TOR quinasa se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

También debe advertirse que los inhibidores de TOR quinasa pueden contene 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 (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o pueden estar isotópicamente enriquecidos, tal como con deuterio (^{2}H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal como se emplea en la presente, un "isotopólogo" es un compuesto isotópicamente enriquecido. La expresión "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composicion isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo concreto. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos para el cáncer y la inflamación, agentes de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayos de

unión, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los inhibidores de TOR quinasa tal como se describen en la presente, tanto si son radiactivos como si no lo son, pretenden estar incluidos dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en la presente. En algunas realizaciones, se proporcionan isotopólogos de los inhibidores de TOR quinasa, por ejemplo, los isotopólogos son inhibidores de TOR quinasa enriquecidos en deuterio, carbono-13, o nitrógeno-15.

"Tratar", tal como se emplea en la presente, significa un alivio, totalmente o en parte, de un cáncer de pulmón no microcítico avanzado, o un síntoma asociado al cáncer de pulmón no microcítico avanzado, o frenar o detener un mayor avance o empeoramiento de estos síntomas.

"Prevenir", tal como se emplea en la presente, significa la prevención de la aparición, recurrencia o diseminación, totalmente o en parte, de un cáncer de pulmón no microcítico avanzado, o de uno de sus síntomas.

La expresión "cantidad eficaz", en conexión con un inhibidor de TOR quinasa, erlotinib o un análogo de citidina, significa una cantidad sola o en combinación capaz de aliviar, totalmente o en parte, un síntoma asociado al cáncer de pulmón no microcítico avanzado, o frenar o detener un mayor avance o empeoramiento de estos síntomas, o tratar o prevenir el cáncer de pulmón no microcítico avanzado en un sujeto que padece o que está en riesgo de padecer un cáncer de pulmón no microcítico avanzado. La cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa, erlotinib o un análogo de citidina, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente en una dosificación unitaria para la administración oral y parenteral.

En una realización, el erlotinib es TARCEVA®.

En ciertas realizaciones, el análogo de citidina es 5-azacitidina (también conocida como 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona; denominación de National Service Center NSC-102816; n.º de registro de CAS 320-67-2; azacitidina; Aza y AZA; y comercializada en la actualidad como VIDAZA®). También se describe en la presente el análogo de citidina 2'-desoxi-5-azacitidina (también conocida como 5-aza-2'-desoxicitidina, decitabina, 5-aza-CdR, Dac, y DAC, y comercializada en la actualidad como DACOGEN®). También se describe en la presente el análogo de citidina, por ejemplo: 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (citarabina o ara-C); pseudoisocitidina (psi ICR); 5-fluoro-2'-desoxicitidina (FCdR); 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (gemcitabina); 5-aza-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina; 5-aza-2'-desoxi-2'-fluorocitidina; 1-β-D-ribofuranosil-2(1H)-pirimidinona (zebularina); 2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina (emtriva); 2'-ciclocitidina (ancitabina); 1-β-D-arabinofuranosil-5-azacitosina (fazarabina o ara-AC); 6-azacitidina (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azacitidina (dH-aza-CR); N^4 pentiloxicarbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina (capecitabina); N^4 octadecilcitarabina; ácido elaidico citarabina; o un compuesto conjugado que comprende un análogo de citidina y un ácido graso (por ejemplo, un conjugado de azacitidina-ácido graso, que incluye, pero no se limita a CP-4200 (Clavis Pharma ASA) o un compuesto descrito en el documento WO 2009/042767, tal como éster del ácido aza-C-5'-petroselínico o éster del acido aza-C-5'-petroselaidico).

En ciertas realizaciones, los análogos de citidina proporcionados en la presente incluyen derivados esterificados de análogos de citidina, tales como, por ejemplo, derivados esterificados de 5-azacitidina. En realizaciones concretas, los derivados esterificados son un análogo de citidina que contiene un resto éster (por ejemplo, un grupo acetilo) en una o más posiciones sobre la molécula del análogo de citidina. Los derivados esterificados pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica. En ciertas realizaciones, los derivados esterificados de un análogo de citidina actúan como profármacos del análogo de citidina, de modo que, por ejemplo, tras la administración de un derivado esterificado, el derivado se desacetila *in vivo* para producir el análogo de citidina. Una realización concreta en la presente proporciona la 2',3',5'-triacetil-5-azacitidina (TAC), que posee propiedades fisicoquímicas y terapéuticas favorables. Véase, por ejemplo, la publicación internacional n.º WO 2008/092127 (solicitud internacional n.º PCT/US2008/052124); Ziemba, A.J., *et al.*, "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome" (resumen n.º 3369), en: Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 18-22 de abril de 2009; Denver, Co., Filadelfia (PA), AACR, 2009.

En ciertas realizaciones, los análogos de citidina proporcionados en la presente son un compuesto que está relacionado desde el punto de vista estructural con la citidina o la desoxicitidina y que imita y/o antagoniza funcionalmente la acción de la citidina o la desoxicitidina. Ciertas realizaciones en la presente proporcionan sales, cocristales, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos, profármacos, precursores, metabolitos y/u otros derivados de los análogos de citidina proporcionados en la presente. Por ejemplo, realizaciones concretas proporcionan sales, cocristales, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos, profármacos, precursores, metabolitos y/u otros derivados de la 5-azacitidina. Ciertas realizaciones proporcionan análogos de citidina que no son sales, cocristales, solvatos (por ejemplo, hidratos) o complejos de los análogos de citidina proporcionados en la presente. Por ejemplo, realizaciones concretas proporcionan 5-azacitidina en una forma no ionizada, no solvatada (por ejemplo, anhidra), no complejada. Ciertas realizaciones en la presente proporcionan mezclas de dos o más análogos de citidina proporcionados en la presente.

Los análogos de citidina mencionados en la presente pueden prepararse usando métodos sintéticos y procedimientos mencionados en la presente o disponibles en la bibliografía. Por ejemplo, se indican métodos concretos para sintetizar la 5-azacitidina, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 7.038.038 y las referencias

analizadas en este documento. La 5-azacitidina también está disponible en Celgene Corporation, Warren, NJ. Otros análogos de citidina descritos en la presente pueden prepararse usando procedimientos sintéticos previamente descritos disponibles para los expertos en la técnica.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "en combinación con" incluye la administración de dos o más agentes terapéuticos de modo simultáneo, concurrente o secuencial dentro de unos límites de tiempo no especificados, a menos que se indique lo contrario. En una realización, el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib o azacitidina. En una realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo, o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras realizaciones, los agentes terapéuticos están en composiciones o formas de dosificación unitarias distintas. En ciertas realizaciones, un primer agente puede administrarse antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), fundamentalmente al mismo tiempo o después (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente terapéutico, o cualquiera de sus combinaciones. Por ejemplo, en una realización, el primer agente puede administrarse antes del segundo agente terapéutico, por ejemplo, 1 semana. En otra, el primer agente puede administrarse antes (por ejemplo, un día antes) y posteriormente al mismo tiempo que el segundo agente terapéutico.

Los términos "paciente" y "sujeto", tal como se emplean en la presente, incluyen un animal que incluye, pero no se limita a un animal, tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que padece cáncer de pulmón no microcítico de estadio IIIB/IV. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En una realización, un "paciente" o "sujeto" es un ser humano que padece cáncer de pulmón no microcítico de estadio IIIB/IV que no ha respondido al menos a una línea de terapia convencional. En una realización, un paciente es un ser humano que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado confirmado histológica o citológicamente, que incluye sujetos que han avanzado tras una terapia anticáncer convencional (o no han sido capaz de tolerarla) o para los cuales no existe una terapia anticáncer convencional. En una realización, la terapia anticáncer convencional es quimioterapia o terapia de inhibidores de EGFR.

En el contexto del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, la inhibición puede evaluarse mediante la inhibición del avance de la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, la reducción del tumor primario, el alivio de los síntomas relacionados con el tumor, la inhibición de factores segregados por el tumor (que incluyen hormonas segregadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), la aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, un freno en el desarrollo de tumores primarios o secundarios, una disminución en la aparición de tumores primarios o secundarios, gravedad frenada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento del tumor y regresión de los tumores, aumento del tiempo hasta el avance ("Time To Progression", TTP), aumento de la supervivencia sin avance ("Progression Free Survival", PFS), aumento de la supervivencia global ("Overall Survival", OS), entre otros. La OS, tal como se emplea en la presente, significa el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y se mide en la población que se pretende tratar. El TTP, tal como se emplea en la presente, significa el tiempo desde la aleatorización hasta el avance del tumor objetivo; el TTP no incluye las muertes. Tal como se emplea en la presente, la PFS significa el tiempo desde la aleatorización hasta el avance del tumor objetivo o la muerte. En una realización, las tasas de PFS se calcularán usando las estimaciones de Kaplan-Meier. En el extremo, la inhibición completa se denomina en la presente prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye prevenir la aparición de un cáncer de pulmón no microcítico avanzado clínicamente evidente en sí misma o prevenir la aparición de un estadio preclínicamente evidente del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Esta definición también pretende incluir la prevención de la transformación en células malignas o la detención o reversión del avance de células premalignas hacia células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos que están en riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En ciertas realizaciones, el cáncer de pulmón no microcítico avanzado puede ser un cáncer de pulmón no microcítico de estadio IIIB o de estadio IV.

En ciertas realizaciones, el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico puede evaluarse mediante el criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", RECIST 1.1) (véase Thereasse P., *et al.*, New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, J. of the National Cancer Institute, 2000, (92) 205-216; y Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., *et al.*, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European J. Cancer, 2009 (45), 228-247). Las respuestas globales para todas las posibles combinaciones de respuestas tumorales en lesiones diana y no diana con o sin la aparición de nuevas lesiones son las siguientes:

Lesiones diana	Lesiones no diana	Lesiones nuevas	Respuesta global
RC	RC	No	RC
RC	Respuesta incompleta/ES	No	RP
RP	No EP	No	RP
ES	No EP	No	ES
EP	Cualquiera	Sí o no	EP
Cualquiera	EP	Sí o no	EP
Cualquiera	Cualquiera	Sí	EP

RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; ES = enfermedad estable; y EP = enfermedad progresiva.

Con respecto a la evaluación de las lesiones diana, la respuesta completa (RC) es la desaparición de todas las lesiones diana, la respuesta parcial (RP) es una disminución de al menos 30% en la suma del diámetro mayor de las lesiones diana, tomando como referencia la línea de base de la suma del diámetro mayor, la enfermedad progresiva (EP) es un aumento de al menos 20% en la suma del diámetro mayor de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más baja del diámetro mayor registrada desde que se inició el tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas, y la enfermedad estable (ES) es que no se produzca un encogimiento suficiente como para calificarlo de respuesta parcial ni se produzca un aumento suficiente como para calificarlo de enfermedad progresiva, tomando como referencia la suma más baja del diámetro mayor registrada desde que se inició el tratamiento.

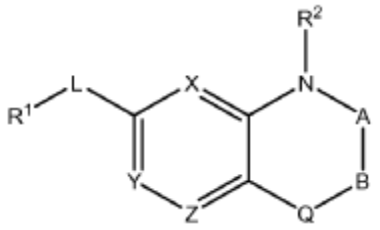
Con respecto a la evaluación de las lesiones que no son diana, la respuesta completa (RC) es la desaparición de todas las lesiones que no son diana y la normalización del nivel de marcadores tumorales; la respuesta incompleta/enfermedad estable (ES) es la persistencia de una o más lesiones que no son diana y/o el mantenimiento del nivel de marcadores tumorales por encima de los límites normales; y la enfermedad progresiva (EP) es la aparición de una o más lesiones nuevas y/o la progresión inequívoca de lesiones que no son diana existentes.

En ciertas realizaciones, el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico puede evaluarse mediante la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en la sangre en la circulación y/o las células tumorales, o biopsias/aspirado tumorales antes, durante y/o después del tratamiento con el inhibidor de TOR quinasa. Por ejemplo, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en células B, células T y/o monocitos.

5.2 Inhibidores de TOR quinasa

Los compuestos proporcionados en la presente en general se denominan "el inhibidor de TOR". En una realización específica, los inhibidores de TOR quinasa no incluyen rapamicina ni análogos de la rapamicina (rapálogos).

Tal como se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

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

X, Y e Z son independientemente, cada vez que aparecen, N o CR^3, en la que al menos uno de X, Y e Z es N y al menos uno de X, Y e Z es CR^3;

-A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman $-CHR^4C(O)NH-$, $-C(O)CHR^4NH-$, -C(O)NH-, $-CH_2C(O)O-$, $-C(O)CH_2O-$, -

C(O)O- o C(O)NR^3;

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

R^3 es H, alquilo C$_{1-8}$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -NHR^4 o -N(R^4)$_2$; y

R^4 es independientemente cada vez que aparece alquilo C$_{1-8}$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -CH$_2$C(O)NH-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)CH$_2$NH-.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -CH$_2$C(O)O-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)CH$_2$O-.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)NR^3-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que Y es CR^3.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que X y Z son N, e Y es CR^3.

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

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

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es alquilo C$_{1-8}$ sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o

heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) son aquellos en los que -A-B-Q-, tomados conjuntamente, forman -C(O)NH-, X y Z son N, e Y es CH, R^1 es fenilo sustituido, L es un enlace directo, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, amino, aminoalquilo C_{1-12}, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-4}, (alquiloxi C_{1-4})alquilo C_{1-4}, -CF_3, alcoxi C_{1-12}, ariloxi, (aril)alcoxi C_{1-12}, -CN, -OCF_3, -COR_g, -$COOR_g$, -$CONR_gR_h$, -NR_gCOR_h, -SO_2R_g, -SO_3R_g o -$SO_2NR_gR_h$, en la que cada R_g y R_h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, arilo, (aril)alquilo C_{1-6}, heteroarilo o (heteroaril)alquilo C_{1-6}; o A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y este anillo heteroaromático monocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, amino, aminoalquilo C_{1-12}, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-4}, (alquiloxi C_{1-4})alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-12}, ariloxi, (aril)alcoxi C_{1-12}, -CN, -CF_3, -OCF_3, -COR_i, -$COOR_i$, -$CONR_iR_j$, -NR_iCOR_j, -$NR_iSO_2R_j$, -SO_2R_i, -SO_3R_i o -$SO_2NR_iR_j$, en la que cada R_i y R_j se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, arilo, (aril)alquilo C_{1-6}, heteroarilo o (heteroaril)alquilo C_{1-6}; o A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros con uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, amino, aminoalquilo C_{1-12}, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo C_{1-4}, (alquiloxi C_{1-4})alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-12}, ariloxi, (aril)alcoxi C_{1-12}, -CN, -CF_3, -OCF_3, -COR_k, -$COOR_k$, -$CONR_kR_l$, -NR_kCOR_l, -$NR_kSO_2R_l$, -SO_2R_k, -SO_3R_k o -$SO_2NR_kR_l$, en la que cada R_k y R_l se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, arilo, (aril)alquilo C_{1-6}, heteroarilo o (heteroaril)alquilo C_{1-6}, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X e Y son ambos N, y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^2 es metilo sustituido o no sustituido, etilo no sustituido, propilo no sustituido, o una acetamida.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X e Y son ambos N, y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^2 es una acetamida.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los 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^1 es piridina no sustituida, y R^2 es H, metilo o etilo sustituido.

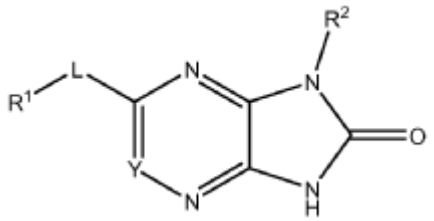
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R^1 es H, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo o cicloalquilo, y L es NH.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que X y Z son ambos N, e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NR^3-, R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, y L es NH.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen compuestos en los que R^1 es una oxazolidinona sustituida o no sustituida.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (I) no incluyen uno o más de los siguientes compuestos: 1,7-dihidro-2-fenil-8H-purin-8-ona, 1,2-dihidro-3-fenil-6H-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-6-ona, 1,3-dihidro-6-(4-piridinil)-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-1-[(1S)-1-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-naftalenil]-urea, N-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-naftalenil]-N'- [5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-urea, 1,3-dihidro-5-fenil-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, 1,3-dihidro-5-fenoxi-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1,3-dihidro-1-metil-6-fenil-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1,3-dihidro-5-(1H-imidazol-1-il)-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-metil-2(1H)-quinolinona y ácido 7,8-dihidro-8-oxo-2-fenil-9H-purin-9-acético.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

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

L es un enlace directo, NH u O;

Y es N o CR^3;

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

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

R^3 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NHR^4$ o $-N(R^4)_2$; y

R^4 es independientemente cada vez que aparece alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido,

tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^2 es H.

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

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

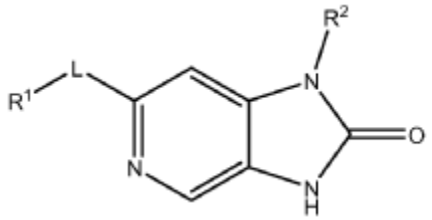
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ia) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^2 es H.

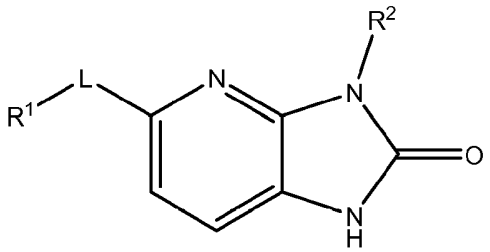
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ib) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ic):



(Ic)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^2 es H.

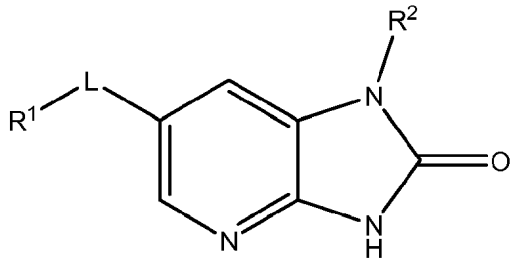
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ic) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Id):



(Id)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los compuestos de heteroarilo de fórmula (Id) son aquellos en los que R^2 es H.

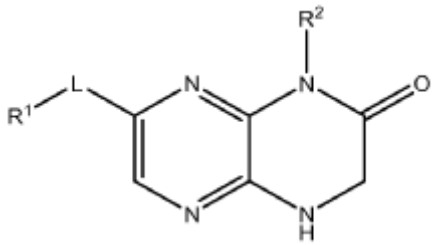
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Id) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ie):



(Ie)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^2 es H.

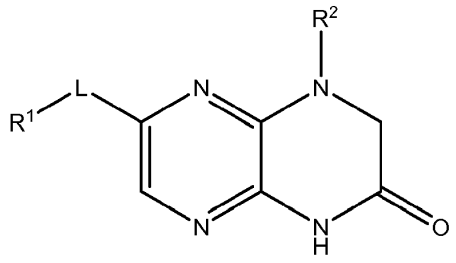
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ie) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (If):



(If)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^2 es H.

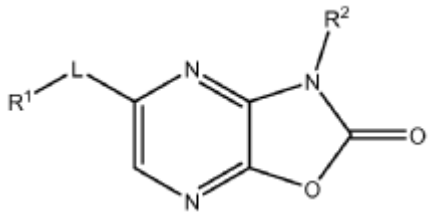
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que L es un enlace directo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (If) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ig):



(Ig)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es H.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^2 es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^2 es H.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxi, cicloaquilo, o heterociclilalquilo.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (Ig) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido o no sustituido, y R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa representativos de fórmula (I) incluyen compuestos de la tabla A.

Tabla A

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-isopropil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-ciclohexil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

1-isobutil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(2-hidroxietil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

(R)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona;

(S)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona;

3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;

(R)-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;

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

(S)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

(S)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(3-metilbutan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-ciclopentil-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(R)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclopropilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclopentilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclohexilmetil)-6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-neopentil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-isopropil-6-(3-isopropilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(S)-3-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-5-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(R)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(S)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-benzhidril-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(S)-1-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(R)-1-(1-fenilpropil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(3-metoxibencil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(R)-1-metil-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(S)-1-metil-3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclopentilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(2-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-ciclopentil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(3-fluorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(3-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(4-metoxifenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(quinolin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(isoquinolin-5-il)-1-(1-feniletilo)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
(R)-1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
1-(1-feniletil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
1-isopropil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(4-clorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

1-(piperidin-4-ilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

1-(1-(prridin-3-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

N-(4-(2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metansulfonamida;

6-(3-(metisulfonil)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;

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)metansulfonamida;

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

3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-(ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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;

4-(3-(3-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[5,4-b]pirazin-5-il)-N-metilbenzamida;

1-ciclopentil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

1-ciclohexil-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;

4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzoato de metilo;

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;

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;
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;
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;
6-(4-hidroxifenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(4-hidroxifenil)-1-fenetil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclohexilmetil)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
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-oxoisoindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclohexilmetil)-6-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
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)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
6-(4-hidroxifenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclohexilmetil)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
1-(ciclohexilmetil)-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
4-(3-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
ácido 2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acético;
2-(4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)acetamida;
1-(ciclohexilmetil)-6-(2-oxoindolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

ácido 4-(3-(ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-3-metilbenzoico;

N-metil-4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;

4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;

7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

4-(2-oxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(4-hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

1-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(4-hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(4-hidroxifenil)-1-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

1-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

1-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

6-(4-hidroxifenil)-1-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

clorhidrato de 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

6-(4-(5-(2-hidroxipropan-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;

clorhidrato de 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;

4-(1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;

6-(4-hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

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

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

clorhidrato 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;

clorhidrato 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;

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;

clorhidrato de 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

diclorhidrato 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;

clorhidrato 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;

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;

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

(1r,4r)-4-(6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexancarboxamida;

(1s,4s)-4-(6-(4-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexancarboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

6-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(3-metil-4-(1H,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;

clorhidrato 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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

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

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

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

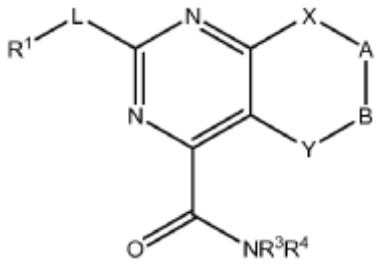
(S)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

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

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

y sus sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

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

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;

-X-A-B-Y-, tomados conjuntamente, forman $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$, $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$, $-N(R^2)C(O)NH-$, $-N(R^2)C=N-$, o $-C(R^2)=CHNH-$;

L es un enlace directo, NH u O;

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}.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados conjuntamente, forman -$N(R^2)CH_2C(O)NH$-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados conjuntamente, forman -$N(R^2)C(O)CH_2NH$-.

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

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

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados conjuntamente, forman -$N(R^2)C(O)NH$-, y R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que -X-A-B-Y-, tomados conjuntamente, 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 TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido, tal como -$CH_2C_6H_5$.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido, o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

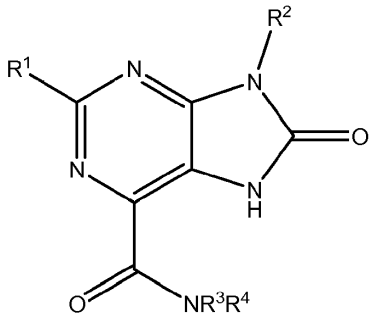
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) no incluyen 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida,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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (II) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido o no sustituido.

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

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIa):



(IIa)

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

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}.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

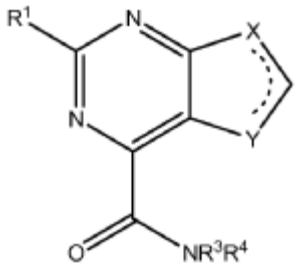
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIa) no incluyen 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purin-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida,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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIa) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIa) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido o no sustituido.

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

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIb):



(IIb)

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

es -C(R^2)=CH-NH- o -N(R^2)-CH=N-;

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}.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido, o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que:

es -C(R^2)=CH-NH-, y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que:

es -N(R^2)-CH=N-, y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo, y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R^2 es ciclobutilo sustituido cuando:

es -N(R^2)-CH=N-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R^2 es un furanósido sustituido cuando:

es -N(R^2)-CH=N-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R^2 es pirimidina sustituida cuando:

es -C(R^2)=CH-NH-.

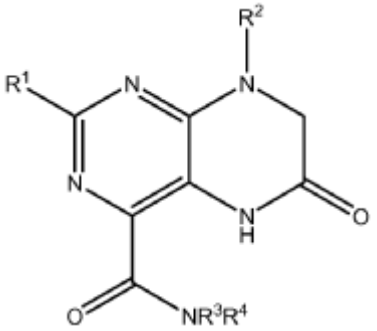
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R^2 es oxetano sustituido cuando:

es -N(R^2)-CH=N-.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIb) no incluyen compuestos en los que R^2 es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando:

es -N(R^2)-CH=N-.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc):



(IIc)

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

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}.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIc) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIc) son aquellos en los que R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIc) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

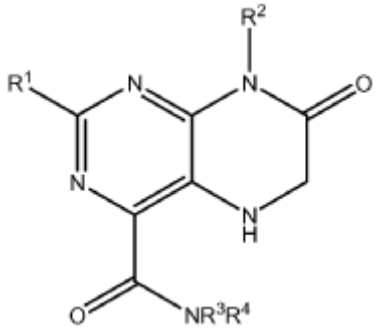
Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIc) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IIc) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido, o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IId):



(Iid)

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

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}.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IId) son aquellos en los que R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IId) son aquellos en los que R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IId) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IId) son aquellos en los que R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno, haloalquilo o alcoxi.

Los inhibidores de TOR quinasa de fórmula (IId) son aquellos en los que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido, o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

Los inhibidores de TOR quinasa representativos de fórmula (II) incluyen compuestos de la tabla B.

Tabla B.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo;
9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-fenil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-carboxamida;
6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-carboxamida;
6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-carboxamida;
2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida;
9-ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-terc-butil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
[2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida;
2-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-carboxamida;
[2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-(7-hidropurin-6-il)]-N,N-dimetilcarboxamida;
2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(4-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-carboxamida;
9-isopropil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)benzoato de metilo;
2-(2-cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
2-(3-cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(2-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(4-cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
ácido 4-[6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-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;
2-(3-hidroxifenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
2-(1H-indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;
2-(4-carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;
9-(2-etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(2,5-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

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

9-(2,6-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(2-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purin-6-carboxamida;

2-(1H-indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2,3-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-[4-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-[3-(hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-[4-(1-hidroxiisopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-[3-(1-hidroxiisopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2,4-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurin-6-carboxamida;

8-oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2,3,4-trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-[3-(acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurin-6-carboxamida;

9-(4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-[3-(difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-[5-(difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-benzimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(5-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

carbamato de trans-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo;

(R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

(S)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

carbamato de (cis)-4-(6-carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino)ciclohexilo;

2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(cis-4-hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenilamino))-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

(R)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

(S)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(2-hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

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

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(2-(hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(2-terc-butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

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

2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

2-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(2-metoxifenil)-2-(2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(1H-indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

9-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

9-(trans-4-metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(cis-4-metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-9-(1H-indol-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

9-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-ciclohexil-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-benzimidazol-6-il-9-(trans-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-7-hidropurin-6-carboxamida;

2-(4-(aminometil)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-9-(cis-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

9-(trans-4-aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

(R)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

(S)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

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

2-(4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

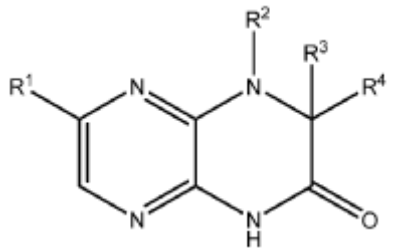
2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(cis-4-metoxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida;

2-(3-hidroxifenil)-9-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida; y

9-(2-isopropilfenil)-2-(4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)--8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxamida,

y sus sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos.

Como también se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (III):



(III)

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

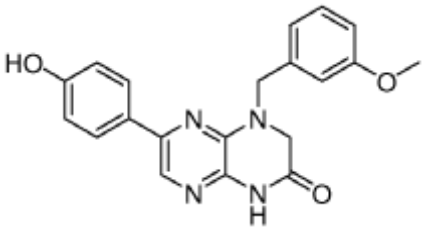
R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

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

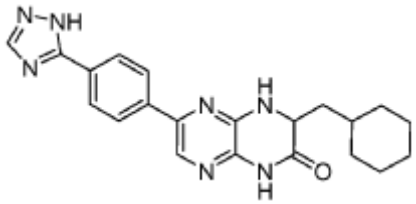
R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R^3 y R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

o R^2 y uno de R^3 and R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

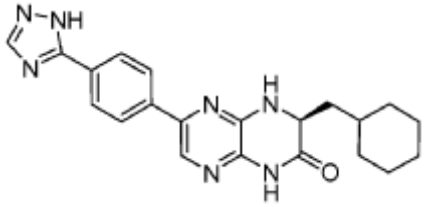
en la que los inhibidores de TOR quinasa de fórmula no incluyen los compuestos que aparecen a continuación, concretamente:



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



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

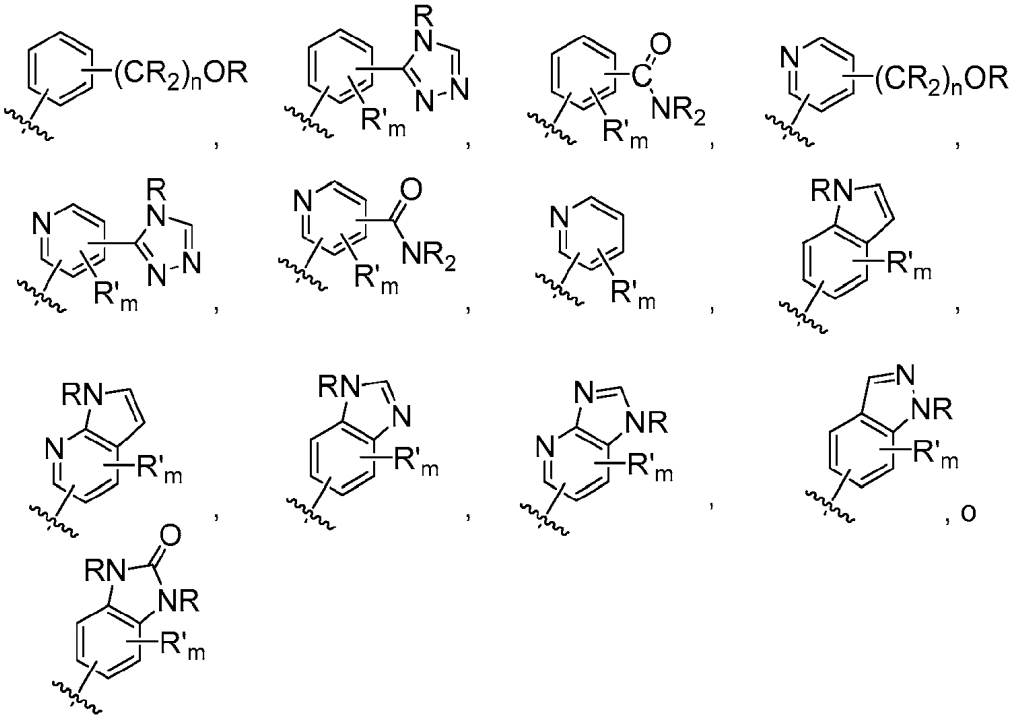


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En algunos compuestos de fórmula (III), R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una realización, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-

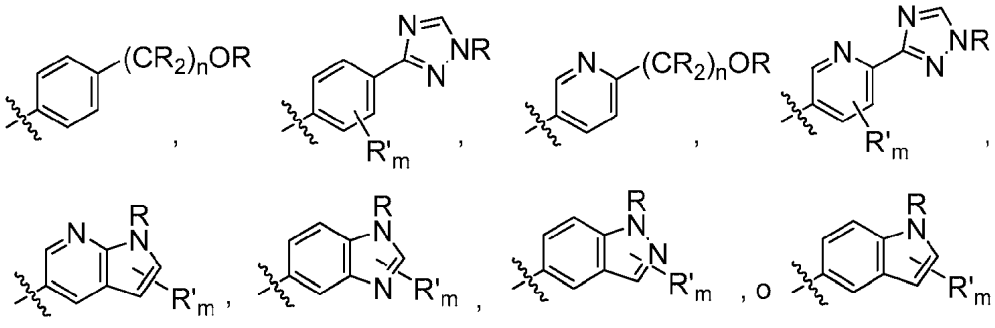
imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), e hidroxi. Como se describe en la presente, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Como se describe en la presente, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En algunos compuestos de fórmula (III), R^1 es



en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R', cada vez que aparece, es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo condensados. Los expertos en la técnica también entenderán que el enlace conector de R^1 (indicado por la línea ondulada bisectriz) puede estar unido a cualquiera de los átomos de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo condensados.

En algunos compuestos de fórmula (III), R^1 es

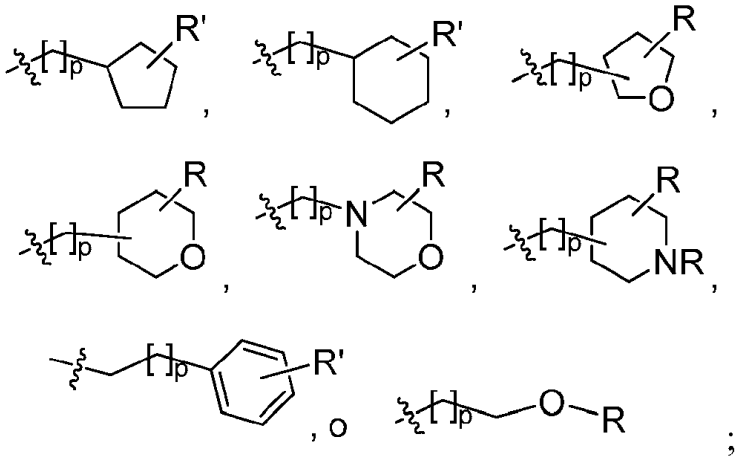


en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R', cada

vez que aparece, es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3.

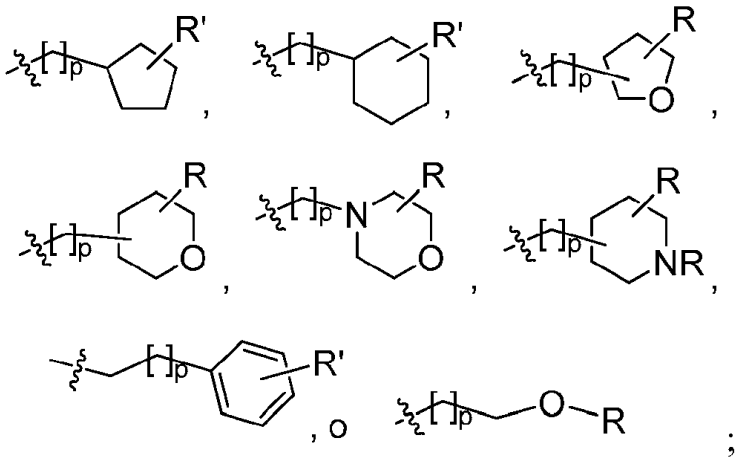
En algunos compuestos de fórmula (III), R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, (alquil C_{1-4})heterociclilo sustituido o no sustituido, o (alquil C_{1-4})arilo sustituido o no sustituido, o (alquil C_{1-4})cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C_{1-4})-fenilo, (alquil C_{1-4})-ciclopropilo, (alquil C_{1-4})-ciclobutilo, (alquil C_{1-4})-ciclopentilo, (alquil C_{1-4})-ciclohexilo, (alquil C_{1-4})-pirrolidilo, (alquil C_{1-4})-piperidilo, (alquil C_{1-4})-piperazinilo, (alquil C_{1-4})-morfolinilo, (alquil C_{1-4})-tetrahidrofuranilo, o (alquil C_{1-4})-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

Como también se describe en la presente, R^2 es H, alquilo C_{1-4}, (alquil C_{1-4})(OR),



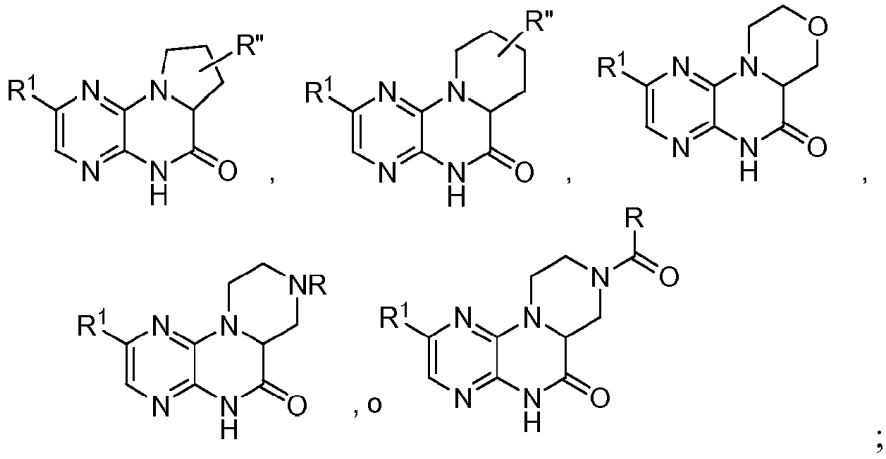
en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R', cada vez que aparece, es independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

Como también se describe en la presente, R^2 es H, alquilo C_{1-4}, (alquil C_{1-4})(OR),



en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; R', cada vez que aparece, es independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; y p es 0-1.

En algunos compuestos de formula (III), R^2 y uno de R^3 y R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) es



en los R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R" es H, OR, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; y R^1 es como se define en la presente.

En algunos compuestos de fórmula (III), R^3 y R^4 son ambos H. En otros, uno de R^3 y R^4 es H, y el otro es distinto de H. En otros, uno de R^3 y R^4 es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), y el otro es H. En otros, ambos R^3 y R^4 son alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

Por ejemplo, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 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 de los cuales opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxi. Tal como se describe, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Tal como se describe, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

Los compuestos de fórmula (III) contienen un grupo R^1 indicado en la presente, y un grupo R^2 indicado en la presente.

Como también se describe, el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe mTOR, DNA-PK, o PI3K, o una de sus combinaciones, en al menos aproximadamente 50%. Puede demostrarse que los compuestos de fórmula (III) son inhibidores de las anteriores quinasas en cualquier sistema de ensayo adecuado.

Los inhibidores de TOR quinasa representativos de fórmula (III) incluyen compuestos de la tabla C.

Tabla C.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;

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

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

5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;

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

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

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

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;

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

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

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

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

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;

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;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

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

5- (8-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo;

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

9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxiacetil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

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

9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;

8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;

8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;

8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoxi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;

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

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

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

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

9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-3-metil-6,11,4a-trihidropiperazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9-[6-(1-hidroxiisopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;

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

6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxipropan-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;

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

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

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

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

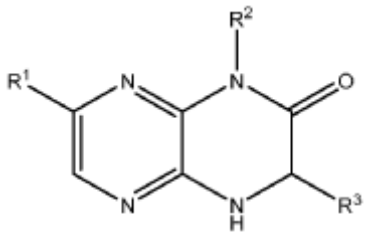
6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(4-(2-hidroxipropan-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 sus sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos.

Tal como se describe en la presente, los inhibidores de TOR quinasa incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV):



(IV)

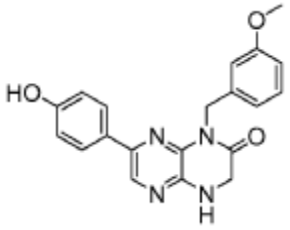
y sus sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos, en la que:

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

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

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

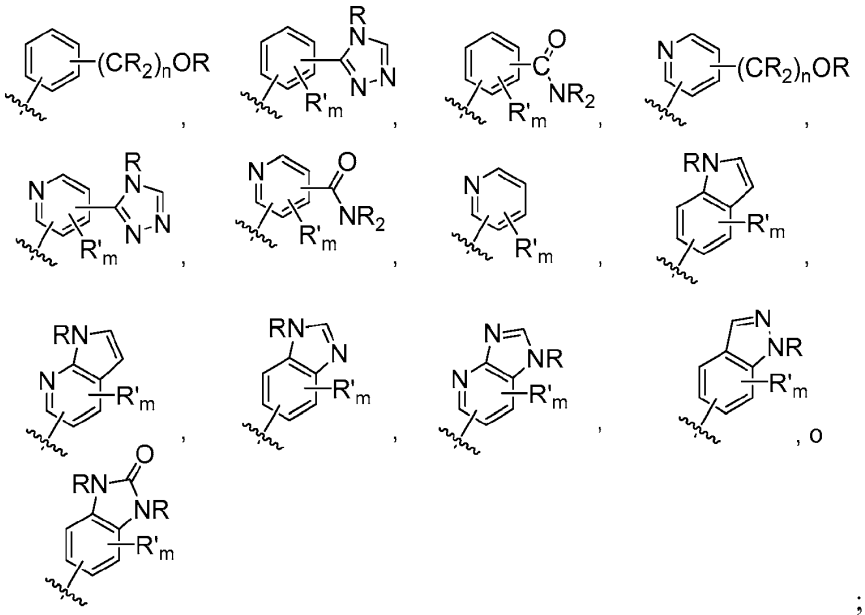
en la que los inhibidores de TOR quinasa de fórmula no incluyen 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, mostrada a continuación:



En algunos compuestos de fórmula (IV), R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-

imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), aminocarbonilo, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, hidroxialquilo e hidroxi. Como también se describe en la presente, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

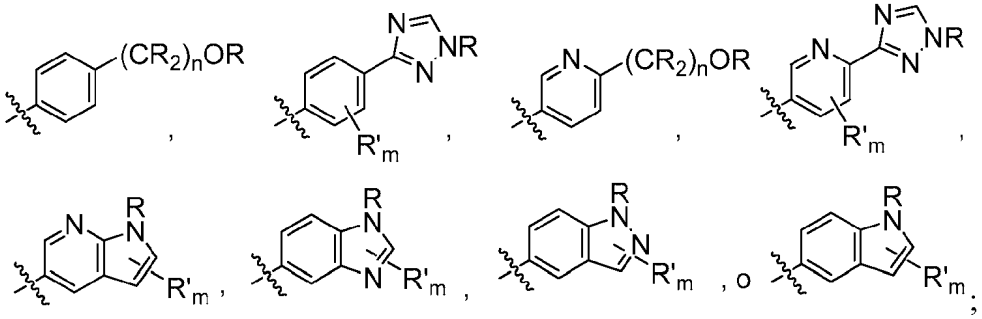
Por ejemplo, R^1 es



;

en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R', cada vez que aparece, es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo) halógeno (por ejemplo, fluoro), ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la técnica entenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillo condensados.

En algunos compuestos de fórmula (IV), R^1 es:



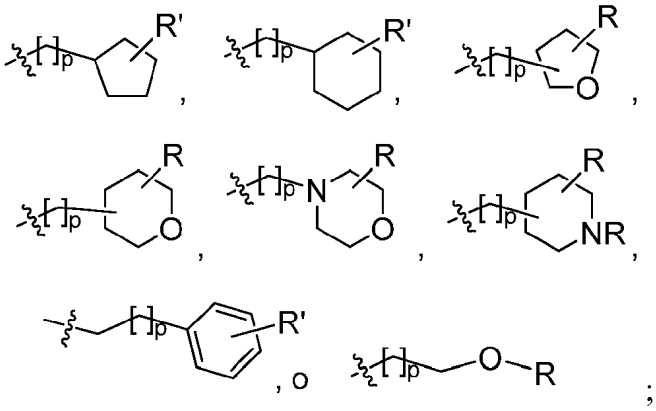
;

en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido; R', cada vez que aparece, es independientemente un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3.

En algunos compuestos de fórmula (IV), R^2 es H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, (alquil C_{1-4})heterociclilo sustituido o no sustituido, (alquil C_{1-4})arilo sustituido o no sustituido, o (alquil C_{1-4})cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es H, metilo, etilo, n-

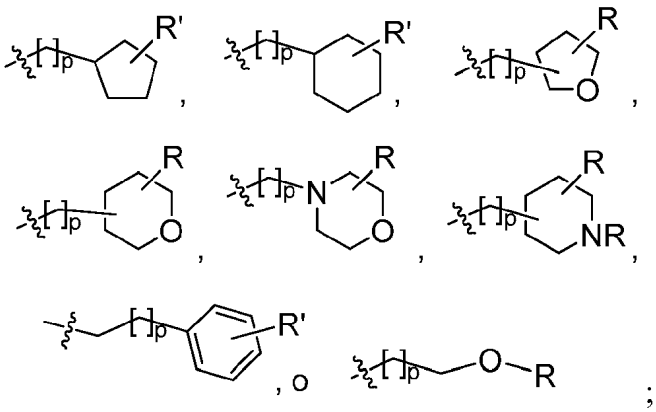
propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C_{1-4})-fenilo, (alquil C_{1-4})-ciclopropilo, (alquil C_{1-4})-ciclobutilo, (alquil C_{1-4})-ciclopentilo, (alquil C_{1-4})-ciclohexilo, (alquil C_{1-4})-pirrolidilo, (alquil C_{1-4})-piperidilo, (alquil C_{1-4})-piperazinilo, (alquil C_{1-4})-morfolinilo, (alquil C_{1-4})-tetrahidrofuranilo, o (alquil C_{1-4})-tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

Como se describe en la presente, R^2 es H, alquilo C_{1-4}, (alquil C_{1-4})(OR),



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

En otros compuestos de fórmula (IV), R^2 es H, alquilo C_{1-4}, (alquil C_{1-4})(OR),



en los que R, cada vez que aparece, es independientemente H, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; R', cada vez que aparece, es independientemente H, -OR, ciano, o un alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido; y p es 0-1.

En otros compuestos de fórmula (IV), R^3 es H.

En algunos ejemplos descritos en la presente, R^1 es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es 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 de los cuales opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxi. En otros, R^1 es 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 $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. En otros, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, en los que cada R es independientemente H, o un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

Los compuestos de fórmula (IV) contienen un grupo R^1 indicado en la presente, y un grupo R^2 indicado en la presente.

En algunos compuestos de formula (IV), el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe mTOR, DNA-PK, o PI3K, o una de sus combinaciones, en al menos aproximadamente 50%. Puede demostrarse que los compuestos de fórmula (IV) son inhibidores de las anteriores quinasas en cualquier sistema de ensayo adecuado.

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

Tabla D.

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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-(8-isopropil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;

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

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

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

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

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

7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-óxido de 2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;

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

5-(8-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;

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

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

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

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

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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;

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

7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(4-(2-hidroxipropan-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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(6-(2-hidroxipropan-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-hidroxipropan-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; y

1-(2-hdroxietil)-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 sus sales farmacéuticamente aceptables, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros y profármacos.

5.3 Métodos para fabricar inhibidores de TOR quinasa

Los inhibidores de TOR quinasa pueden obtenerse a través de metodologías sintéticas convencionales y conocidas; véase, por ejemplo, March, J., Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar compuestos de fórmula (III) y sus intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos y reactivos sintéticos conocidos.

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

5.4 Métodos de uso

En la presente se proporciona la 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros ("el inhibidor de TOR quinasa"), para su uso en métodos para tratar o prevenir el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, que comprenden administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa y una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En ciertas realizaciones, el cáncer de pulmón no microcítico avanzado es carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón no microcítico de estadio IIIB o cáncer de pulmón no microcítico de estadio IV. En ciertas realizaciones, el paciente no ha respondido al menos a una línea de terapia convencional. En una realización, la terapia convencional es quimioterapia o un tratamiento con un inhibidor de EGFR, por ejemplo, erlotinib. En una realización, el cáncer de pulmón no microcítico avanzado es resistente a un inhibidor de EGFR, por ejemplo, es resistente al erlotinib. En una de estas realizaciones, el cáncer de pulmón no microcítico avanzado se caracteriza por una mutación resistente a un inhibidor de EGFR, por ejemplo, una mutación T790M EGFR. En otra realización, el cáncer de pulmón no microcítico avanzado presenta una mutación activadora de EGFR, por ejemplo, una mutación L858R EGFR. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además seleccionar el cáncer de pulmón no microcítico de un paciente para detectar una mutación resistente a un inhibidor de EGFR, por ejemplo, una mutación resistente al erlotinib. En otras, los métodos comprenden además seleccionar el cáncer de pulmón no microcítico de un paciente para detectar una mutación activadora de EGFR.

También se describen métodos para predecir la eficacia terapéutica del tratamiento de un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado con un inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina, que comprenden obtener una muestra biológica del cáncer del paciente y seleccionar dicho cáncer del paciente para detectar la presencia de una mutación de EGFR, en los que la presencia de una mutación es predictiva de la eficacia terapéutica del tratamiento con el inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina. La mutación es una mutación activadora. Como también se describe en la presente, la mutación provoca la resistencia a un inhibidor de EGFR. Tal como se conoce en la técnica, la selección de una mutación de EGFR puede realizarse, por ejemplo, mediante secuenciación de genes de EGFR.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona la 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros ("el inhibidor de TOR quinasa"), para su uso en métodos para lograr un criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1, "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors") de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, que comprenden administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para aumentar la supervivencia sin avance del tumor en un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, que comprenden administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a dicho paciente

En la presente también se describen métodos para prevenir o retrasar un criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1) de enfermedad progresiva en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. El análogo de citidina es azacitidina oral. La prevención o el retraso en la enfermedad progresiva se caracteriza o se logra mediante un cambio en el tamaño global de las lesiones diana de, por ejemplo, entre -30% y +20%, comparado con antes del tratamiento. Por ejemplo, el cambio en el tamaño de las lesiones diana es una reducción en el tamaño global de más del 30%, por ejemplo, más del 50% de reducción en el tamaño de la lesión diana, comparado con antes del tratamiento. La prevención se caracteriza o se logra mediante una reducción en el tamaño o un retraso en el avance de lesiones no diana, comparado con antes del tratamiento. La prevención se logra o se caracteriza por una reducción en el número de lesiones diana, comparado con antes del tratamiento. La prevención se logra o se caracteriza por una reducción en el número o la calidad de lesiones no diana, comparado con antes del tratamiento. La prevención se logra o se caracteriza por la ausencia o la desaparición de lesiones diana, comparado con antes

del tratamiento. La prevención se logra o se caracteriza por la ausencia o la desaparición de lesiones no diana, comparado con antes del tratamiento. La prevención se logra o se caracteriza por la prevención de nuevas lesiones, comparado con antes del tratamiento. La prevención se logra o se caracteriza por la prevención de signos clínicos o síntomas de avance de la enfermedad, comparado con antes del tratamiento, tales como caquexia relacionada con cáncer o aumento del dolor.

En la presente también se describen métodos para disminuir el tamaño de lesiones diana en un paciente, comparado con antes del tratamiento, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Por ejemplo, el análogo de citidina es azacitidina oral.

En la presente también se describen métodos para disminuir el tamaño de lesiones no diana en un paciente, comparado con antes del tratamiento, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En ciertas realizaciones, el análogo de citidina es azacitidina oral.

En la presente también se describen métodos para lograr una reducción en el número de lesiones diana en un paciente, comparado con antes del tratamiento, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Por ejemplo, el análogo de citidina es azacitidina oral.

En la presente también se describen métodos para lograr una reducción en el número de lesiones no diana en un paciente, comparado con antes del tratamiento, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. En ciertas realizaciones, el análogo de citidina es azacitidina oral.

En la presente también se describen métodos para lograr la ausencia de todas las lesiones diana en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Por ejemplo, el análogo de citidina es azacitidina oral.

En la presente también se describen métodos para lograr la ausencia de todas las lesiones no diana en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Por ejemplo, el análogo de citidina es azacitidina oral.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, en los que el tratamiento provoca una respuesta completa, una respuesta parcial o la enfermedad estable, según se determina mediante un criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1).

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, en los que el tratamiento provoca una reducción en el tamaño de las lesiones diana, una reducción en el tamaño de las lesiones no diana y/o la ausencia de nuevas lesiones diana y/o no diana, comparado con antes del tratamiento.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, en los que el tratamiento provoca la prevención o el retraso del avance clínico, tal como la caquexia relacionada con el cáncer o un aumento del dolor.

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona el inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para tratar el cáncer de pulmón no microcítico, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, en los que el tratamiento provoca uno o más de la inhibición del avance de la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, la reducción del tumor primario, el alivio de los síntomas relacionados con el tumor, la inhibición de factores segregados por el tumor (que incluyen hormonas segregadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), la aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, un freno en el desarrollo de tumores primarios o secundarios, una disminución en la aparición de tumores primarios o secundarios, gravedad frenada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento del tumor y regresión de los tumores, aumento del tiempo hasta el avance (TTP), aumento de la supervivencia sin avance (PFS) y/o aumento de la supervivencia global (OS), entre otros.

Según la invención, el inhibidor de TOR quinasa es el compuesto 1 (un inhibidor de TOR quinasa indicado en la presente que tiene la fórmula molecular $C_{21}H_{27}N_5O_3$), que es la 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

El inhibidor de TOR quinasa administrado en combinación con erlotinib o azacitidina puede combinarse también con terapia de radiación o cirugía. En ciertas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib o azacitidina a un paciente que se está sometiendo a terapia de radiación, que previamente se ha sometido a terapia de radiación o que se someterá a terapia de radiación. En ciertas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib o azacitidina a un paciente que se ha sometido a cirugía, tal como cirugía de extirpación de tumores.

En la presente también se proporciona el tratamiento de pacientes que han sido previamente tratados de un cáncer de pulmón no microcítico avanzado, así como los que no han sido previamente tratados. En la presente también se proporciona el tratamiento de pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, así como los que no se han sometido a cirugía. Debido a que los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y diversos resultados clínicos, el tratamiento que se da a un paciente puede variar dependiendo de su prognosis. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar con facilidad y sin experimentación indebida los agentes secundarios, tipos de cirugía y tipos de terapia convencional no basada en fármacos específicos que pueden emplearse de modo eficaz para tratar a un paciente individual con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

En ciertas realizaciones, un inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina o erlotinib a un paciente en ciclos. La terapia de ciclos implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un descanso durante un periodo de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial. La terapia de ciclos puede reducir el desarrollo de resistencia, evitar o reducir los efectos secundarios y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En una realización, el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina o erlotinib a diario en dosis individuales o divididas durante aproximadamente 3 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas (por ejemplo, 28 días), aproximadamente cinco semanas, aproximadamente seis semanas, aproximadamente siete semanas, aproximadamente ocho semanas, aproximadamente diez semanas, aproximadamente quince semanas, o aproximadamente veinte semanas, seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 1 día a aproximadamente diez semanas. En una realización, los métodos proporcionados en la presente contemplan tratamientos cíclicos de aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente cinco semanas, aproximadamente ocho semanas, aproximadamente diez semanas, aproximadamente quince semanas, o aproximadamente veinte semanas. En algunas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina o erlotinib en dosis individuales o divididas durante aproximadamente 3 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas (por ejemplo, 28 días), aproximadamente cinco semanas, o aproximadamente seis semanas, con un periodo de descanso de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29, o 30 días. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 1 día. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 3 días. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 7 días. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 14 días. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 28 días. La frecuencia, el número y la longitud de los ciclos de dosificación puede aumentar o disminuir.

En una realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden: i) administrar al sujeto una primera dosis diaria del inhibidor de TOR quinasa en combinación con azacitidina o erlotinib; ii) opcionalmente dejar un periodo de descanso de al menos un día en el que la azacitidina o el erlotinib no se administran al sujeto; iii) administrar una segunda dosis del inhibidor de TOR quinasa con azacitidina o erlotinib al sujeto; y iv) repetir las etapas ii) a iii) una pluralidad de veces.

En una realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden administrar al sujeto una dosis de azacitidina o erlotinib en el día 1, seguido de administrar el inhibidor de TOR quinasa en combinación con azacitidina o erlotinib al sujeto en el día 2 y días posteriores.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa, en combinación con azacitidina o erlotinib, se administra continuamente durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 52 semanas. En ciertas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa, en combinación con azacitidina o erlotinib, se administra continuamente durante aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses. En ciertas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa, en combinación con azacitidina o erlotinib, se administra continuamente durante aproximadamente 7, aproximadamente 14, aproximadamente 21, aproximadamente 28, aproximadamente 35, aproximadamente 42, aproximadamente 84, o aproximadamente 112 días.

En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina, el inhibidor de TOR quinasa se administra continuamente durante 28 días, mientras que la azacitidina se administra

continuamente durante 21 días, seguido de 7 días sin administración de un análogo de azacitidina. En una realización, en un ciclo de 28 días, la azacitidina se administra por sí sola en el día 1, la azacitidina y el inhibidor de TOR quinasa se administran en combinación en los días 2-21, y el inhibidor de TOR quinasa se administra por sí solo en los días 22-28. En algunas de estas realizaciones, comenzando con el ciclo 2, ambos la azacitidina y el inhibidor de TOR quinasa se administran en el día 1, el análogo de azacitidina continúa hasta el día 21, mientras que el inhibidor de TOR quinasa continúa hasta el día 28. Los ciclos de 28 días, tal como se describieron anteriormente, pueden continuarse el tiempo que sea necesario, tal como durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o más.

En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina, en un ciclo de 28 días, la azacitidina se administra por sí sola en los días 1-7, y el inhibidor de TOR quinasa se administra por sí solo en los días 8-28. Estos ciclos de 28 días pueden continuarse el tiempo que sea necesario, tal como durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses o más.

En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina, el inhibidor de TOR quinasa se administra en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg (tal como aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg) y la azacitidina se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg (tal como aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg). En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 10 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 15 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 30 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina.

En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina, la proporción de inhibidor de TOR quinasa:azacitidina es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina, la proporción de inhibidor de TOR quinasa:azacitidina es menor que aproximadamente 1:1, menor que aproximadamente 1:3 o menor que aproximadamente 1:10. En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con azacitidina, la proporción de inhibidor de TOR quinasa:azacitidina es aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:10.

En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib, el inhibidor de TOR quinasa se administra en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg (tal como aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg) y el erlotinib se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg (tal como aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg). En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 10 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 15 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 30 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib. En ciertas realizaciones, se administran aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib.

En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib, la proporción de inhibidor de TOR quinasa:erlotinib es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:30. En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib, la proporción de inhibidor de TOR quinasa:erlotinib es menor que aproximadamente 1:1, menor que aproximadamente 1:10 o menor que aproximadamente 1:30. En ciertas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib, la proporción de inhibidor de TOR quinasa:erlotinib es aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:10 o aproximadamente 1:30.

En algunas realizaciones, cuando el inhibidor de TOR quinasa se administra en combinación con erlotinib, el inhibidor de TOR quinasa y el erlotinib se toman con el estómago vacío, por ejemplo, al menos 1 hora antes y 2 horas después de comer.

5.5 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

En la presente se describen composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa y una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina, y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa y erlotinib o un análogo de citidina y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el análogo de citidina es azacitidina oral.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente son adecuadas para la administración oral, parenteral, mucósica, transdérmica o tópica.

Las composiciones pueden 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. Pueden prepararse formulaciones adecuadas mediante métodos que se emplean habitualmente usando aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un ligante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato 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 suspensor (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua), y una base de cera (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad eficaz del inhibidor de TOR quinasa en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal del paciente a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente en una dosificación unitaria para la administración oral y parenteral.

La dosis de un inhibidor de TOR quinasa y la dosis de erlotinib o un análogo de citidina para ser administradas a un paciente son bastante variables y pueden estar sometidas al criterio de un profesional sanitario. En general, los inhibidores de TOR quinasa, el erlotinib y un análogo de citidina pueden administrarse de una a cuatro veces diarias en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente a un paciente, pero la anterior dosificación puede variar de modo apropiado dependiendo de la edad, el peso corporal y el trastorno médico del paciente y del tipo de administración. Por ejemplo, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un 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, o de aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal del paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal del paciente. Por ejemplo, se administra una dosis diaria. En cualquier caso concreto, la cantidad del inhibidor de TOR quinasa administrada dependerá de factores, tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada, y la vía de administración.

En otra realización, en la presente se proporciona un inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, que comprenden 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, o de aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día del inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o azacitidina a un paciente que lo necesite.

En otra realización, en la presente se proporciona un inhibidor de TOR quinasa proporcionado en la presente para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, que comprenden la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, o de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día del inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o azacitidina a un paciente que lo necesite. En una realización concreta, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de aproximadamente 10 mg/día, 15 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día, 100 mg/día, 200 mg/día, 300 mg/día, 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día del inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o azacitidina a un paciente que lo necesite. En una realización, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de aproximadamente 10 mg/día, 15 mg/día, 30 mg/día, o 45 mg/día del inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o azacitidina a un paciente que lo necesite.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg, de entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 350 mg, o de entre aproximadamente 175 mg y aproximadamente 325 mg de azacitidina sola o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa. En otra realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina sola o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa.

En otra realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 175 mg, de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg de erlotinib solo o en combinación con el inhibidor de

TOR quinasa. En otras realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib solo o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa.

En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, o de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de TOR quinasa solo o en combinación con erlotinib o un análogo de citidina. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 45 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 de un inhibidor de TOR quinasa solo o en combinación con erlotinib o un análogo de citidina. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden entre aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg de un inhibidor de TOR quinasa solo o en combinación con erlotinib o un análogo de citidina.

En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 150 mg, o entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 150 mg del análogo de citidina solo o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa. En otra realización, en la presente se proporcionan formulaciones de dosificación unitarias que comprenden aproximadamente 100 mg del análogo de citidina solo o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa.

En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 175 mg, o entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg de erlotinib solo o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden entre aproximadamente 25 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib solo o en combinación con el inhibidor de TOR quinasa.

En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias que comprenden aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 400 mg de un inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina.

En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias, en las que la proporción de inhibidor de TOR quinasa:análogo de citidina es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias, en las que la proporción de inhibidor de TOR quinasa:análogo de citidina es menor que aproximadamente 1:1, menor que aproximadamente 1:3, o menor que aproximadamente 1:10. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias, en las que la proporción de inhibidor de TOR quinasa:análogo de citidina es aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:10.

En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias, en las que la proporción de inhibidor de TOR quinasa:erlotinib es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:30. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias, en las que la proporción de inhibidor de TOR quinasa:erlotinib es menor que aproximadamente 1:1, menor que aproximadamente 1:10, o menor que aproximadamente 1:30. En la presente también se describen formulaciones de dosificación unitarias, en las que la proporción de inhibidor de TOR quinasa:erlotinib es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:10 o aproximadamente 1:30.

El inhibidor de TOR quinasa puede administrarse en combinación con erlotinib o azacitidina una, dos, tres, cuatro o más veces diarias.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de erlotinib. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa con combinación con aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa en combinación con aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 325 mg, o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg de azacitidina. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa con combinación con aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa con combinación con aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg de erlotinib.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg del inhibidor de TOR quinasa con combinación con aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 300 mg de azacitidina.

El inhibidor de TOR quinasa puede administrarse en combinación con erlotinib o azacitidina por vía oral por razones de comodidad. En una realización, cuando se administra por vía oral, el inhibidor de TOR quinasa, en combinación con azacitidina o erlotinib, se administra con una comida y agua. En otra realización, el inhibidor de TOR quinasa, en combinación con erlotinib o azacitidina, 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 inhibidor de TOR quinasa, en combinación con azacitidina o erlotinib, se administra en ayunas.

El inhibidor de TOR quinasa también puede administrarse en combinación con azacitidina por vía intravenosa, tal como una infusión intravenosa, o por vía subcutánea, tal como una inyección subcutánea. El modo de administración se deja al criterio del profesional sanitario y puede depender, en parte, del sitio del trastorno médico.

En la presente también se describen cápsulas que contienen un inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina sin un vehículo, excipiente o portador adicional.

En la presente también se describen composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de TOR quinasa, una cantidad eficaz de erlotinib o un análogo de citidina, y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable, en las que un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, un diluyente o sus mezclas. La composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser una sola cápsula o comprimido o un volumen conveniente de un líquido. Por ejemplo, las disoluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según métodos conocidos en la química farmacéutica. Pueden prepararse cápsulas mezclando un inhibidor de TOR quinasa con un vehículo o diluyente adecuado e introduciendo la cantidad adecuada 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, en especial celulosa cristalina y microcristalina, azúcares, tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Pueden prepararse comprimidos mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en seco. Sus formulaciones habitualmente incorporan diluyentes, ligantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos 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. La composición farmacéutica no contiene lactosa. Los ligantes de comprimidos típicos son sustancias, tales como almidón, gelatina y azúcares, tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, e incluyen goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden actuar como ligantes. Se presentan ejemplos de formulaciones de comprimidos que comprenden el compuesto 1 en las tablas 2 y 3.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación en comprimidos para evitar que el comprimido y los moldes se peguen en el troquel. El lubricante puede seleccionarse de sólidos resbaladizos, tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más en concreto, también pueden usarse almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponjas naturales en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma de guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato

de sodio. Los comprimidos pueden revestirse con un azúcar como aromatizante y sellante, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como el manitol en la formulación.

Cuando se desee administrar un inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina en forma de un supositorio, pueden usarse bases típicas. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para aumentar ligeramente su punto de fusión. Las bases para supositorios miscibles en agua comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, tienen un uso amplio.

El efecto del inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo de solubilización lenta del inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina e incorporarse en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye fabricar gránulos de varias tasas de disolución diferentes y rellenar las cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o las cápsulas pueden revestirse con una película que resista a la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción a largo plazo disolviendo o suspendiendo el inhibidor de TOR quinasa en combinación con erlotinib o un análogo de citidina en vehículos oleosos o emulsionados que permitan que se dispersen lentamente en el suero.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de TOR quinasa se administra en una formulación indica en la solicitud provisional de EE. UU. n.º 61/566.109, presentada el 2 de diciembre de 2011 (véase, en particular, la página 22, párrafo [0067] hasta la página 38, párrafo [00162], y la página 55, párrafo [00216] hasta la página 68, párrafo [00226]).

6. Ejemplos

6.1 Ensayos bioquímicos

Ensayo de HTR-FRET de mTOR. A continuación se ofrece un ejemplo de un ensayo que puede usarse para determinar la actividad inhibidora de TOR quinasa de un compuesto de ensayo. Los inhibidores de TOR quinasa se disolvieron en DMSO y se prepararon como disoluciones madre 10 mM y se diluyeron de modo apropiado para los experimentos. Se prepararon los reactivos como sigue:

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

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

Disolución de reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01%, BSA al 0,01%, EDTA 0,1 mM, Cy5-αGST de Amersham (n.º de catálogo PA92002V) 12,7 µg/ml, α-fosfo p70S6 (Thr389) 9 ng/ml (anticuerpo monoclonal de ratón de señalización celular n.º 9206L), α-ratón Eu 627 ng/ml (Perkin Elmer, n.º de catálogo AD0077).

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

Los inhibidores de TOR quinasa se ensayaron en el ensayo HTR-FRET de mTor y se descubrió que tenían actividad, y ciertos compuestos tenían una CI_{50} menor que 10 µM en el ensayo, otros compuestos tenían una CI_{50} entre 0,005 nM y 250 nM, otros tenían una CI_{50} entre 250 nM y 500 nM, otros tenían una CI_{50} entre 500 nM y 1 µM, y otros tenían una CI_{50} entre 1 µM y 10 µM.

6.2 Ensayos basados en células

Ensayo de viabilidad celular para líneas de células. El compuesto 1 y un segundo agente (azacitidina o erlotinib) se añadieron a una placa plana de 384 pocillos, de fondo transparente y de poliestireno negro tratada con TC (n.º de catálogo 3712, Corning, MA) a través de un dispensador acústico (EDC Biosystems). Ambos el compuesto 1 y el segundo agente se diluyeron en serie en 3 veces a través de la placa para diez concentraciones por triplicado a 3 proporciones de compuesto diferentes. Ambos compuestos también se añadieron por sí solos para determinar su efecto como agentes individuales. Se empleó DMSO (sin compuesto) como control para 100% de viabilidad y fondo (sin células). La concentración de DMSO en el ensayo final fue del 0,2% (en v/v). Se ensayaron tres secuencias de

adiciones combinatorias diferentes. En el primer caso, ambos el compuesto 1 y el segundo agente se añadieron simultáneamente (Sim) en una placa vacía. Después las células se añadieron directamente sobre la parte superior de los compuestos a una densidad optimizada para asegurarse de que el crecimiento celular se encontraba dentro del intervalo de detección lineal del ensayo después de tres días en cultivo. En el segundo caso, el compuesto 1 se añadió a una placa vacía, seguido inmediatamente de la adición de las células. Después de 24 horas en cultivo, el segundo agente se añadió a la placa previa y se dejó en incubación durante 48 horas más (SeqM1). Así, el tiempo de tratamiento para el compuesto 1 y el segundo agente fue de 72 y 48 horas, respectivamente. En el tercer caso, el segundo agente se añadió a una placa vacía, seguido inmediatamente de la adición de las células. Después de 24 horas en cultivo, el compuesto 1 se añadió a la placa previa y se dejó en incubación durante 48 horas más (SeqM2). Así, el tiempo de tratamiento para el compuesto 1 y el segundo agente fue de 48 y 72 horas, respectivamente. Después de 72 horas de incubación total, se determinó la viabilidad de las células usando el ensayo de viabilidad de células luminiscente CellTiter-Glo de Promega (n.º de catálogo G7573, Promega, WI) usando los procedimientos de funcionamiento convencionales del fabricante. Los recuentos de luminiscencia con el fondo restado se convirtieron en porcentajes de viabilidad celular con respecto a las células control tratadas con DMSO.

Se generaron curvas de dosis-respuesta usando XLFit4 (IDBS, Reino Unido) ajustando el porcentaje de los datos control a cada concentración usando un modelo de dosis-respuesta sigmoidal/modelo logístico de 4 parámetros [y = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))]. Para evaluar el efecto combinatorio de los dos agentes en una línea celular, los datos se analizaron comparando su respuesta combinatoria frente a la respuesta aditiva teórica de los dos agentes por sí solos. El efecto aditivo esperado de los agentes (A y B) puede calcularse usando el método de producto fraccionario (Webb, 1961, Enzyme and Metabolic Inhibitors, Nueva York, Academic Press): (*f*u)A,B = (*f*u)A x (*f*u)B, en la que *f*u = fracción no afectada por el tratamiento. Se determina la sinergia de una combinación cuando la fracción no afectada observada en combinación es menor que (*f*u)A,B, mientras que se determina un efecto aditivo cuando la fracción no afectada observada en combinación = (*f*u)A,B.

Como alternativa, se usó el cálculo del índice de combinación (IC) basado en el modelo matemático de Chou-Talalay para evaluar el efecto combinatorio de los dos agentes. Los valores de CI_{50}, que es la dosis eficaz en la cual se logra 50% de inhibición, se calcularon para cada agente individual, así como para los agentes combinados, y se empleó para calcular sus respectivos valores de IC. El valor de IC indica una sinergia, tal como se muestra en la siguiente tabla 1 (Chou y Talalay, 1983, Trends Pharmacol. Sci. (4), 450-454).

Tabla 1

Índice (IC)	Descripción
<0,1	Sinergia muy fuerte
0,1-0,3	Sinergia fuerte
0,3-0,7	Sinergia
0,7-0,85	Sinergia moderada
0,85-0,90	Sinergia ligera
0,90-1,10	Casi aditivo
1,10-1,20	Ligero antagonismo
1,20-1,45	Antagonismo moderado
1,45-3,3	Antagonismo
3,3-10	Antagonismo fuerte
>10	Antagonismo muy fuerte

Los resultados (valores de IC) se muestran en las tablas 2-4 y las figuras 1-4. Se observa sinergia para muchas de las combinaciones de compuesto 1 + azacitidina y compuesto 1 + erlotinib.

Tabla 2: Adición simultánea del compuesto

Línea de células de NSCLC	Proporción de comp.1:azacitidina			Proporción de comp.1:erlotinib		
	1:1	1:3	1:10	1:1	1:10	1:30

A549	0,95	0,87	0,80	0,82	0,63	0,56
H1755	0,90	0,73	0,72	1,13	0,79	0,60
H460	1,17	0,85	0,82	1,47	0,89	0,60
H838	1,09	0,90	0,93	0,73	0,92	0,59
H1792	0,78	0,70	0,71	1,75	1,00	0,69
H1975	1,25	1,09	0,95	1,16	0,94	0,62
H226	0,96	0,84	0,91	1,20	0,74	0,49
Hop92	1,05	0,61	0,63	1,87	1,18	0,82
Mediana de IC	1,01	0,85	0,81	1,18	0,91	0,60

Tabla 3: Primero el compuesto 1, seguido del segundo agente (SeqM1)

Línea de células de NSCLC	Proporción de comp.1:azacitidina			Proporción de comp.1:erlotinib		
	1:1	1:3	1:10	1:1	1:10	1:30
A549	1,05	0,92	0,78	0,90	0,72	0,65
H1755	0,82	0,67	0,61	0,81	0,64	0,47
H460	0,80	0,80	0,90	1,08	0,81	0,60
H838	1,09	0,99	0,88	1,01	0,90	0,65
H1792	0,63	0,56	0,60	1,04	0,90	0,60
H1975	1,00	0,98	0,99	1,05	0,75	0,54
H226	1,06	1,02	0,98	0,82	0,91	0,74
Hop92	0,86	0,73	0,80	1,23	0,71	0,49
Mediana de IC	0,93	0,86	0,84	1,03	0,78	0,60

Tabla 4: Primero el segundo agente, seguido del compuesto 1 (SeqM2)

Línea de células de NSCLC	Proporción de comp.1:azacitidina			Proporción de comp.1:erlotinib		
	1:1	1:3	1:10	1:1	1:10	1:30
A549	0,85	0,70	0,69	1,01	0,73	0,60
H1755	0,60	0,60	0,65	0,89	0,78	0,74
H460	0,73	0,74	0,79	2,14	0,81	0,59
H838	0,66	0,68	0,85	1,04	0,83	0,75
H1792	0,73	0,68	0,66	0,79	0,64	0,43
H1975	0,63	0,65	0,66	1,32	0,69	0,60
H226	0,41	0,46	0,54	0,46	0,74	0,64
Hop92	0,51	0,47	0,52	2,73	0,82	0,57

Mediana de IC	0,64	0,66	0,66	1,02	0,76	0,60

Tal como puede observarse en las tablas y las figuras, ambos 5-azacitidina y erlotinib mostraron sinergia con el compuesto 1 en múltiples líneas de NSCLC *in vitro*. La secuencia de la adición afectó al efecto combinatorio en la combinación del compuesto 1 y 5-azacitidina. El mejor efecto combinatorio se observó cuando se añade 5-azacitidina antes del tratamiento con el compuesto 1. Para la combinación del compuesto 1 y erlotinib, la proporción de los dos agentes, en lugar de la secuencia de adición, fue lo que afectó a los valores de IC. La mejor proporción molar fue de 1:30 para compuesto 1:erlotinib.

6.3 Ensayos *in vivo*

DM179 - Injerto de tumor primario de cáncer de pulmón no microcítico. DM179 es un modelo de injerto de tumor primario derivado de tejidos tumorales obtenidos a partir de un NSCLC de un paciente. El compuesto 1 y el segundo agente se ensayaron como agentes individuales, y el compuesto 1 se ensayó en combinación con el segundo agente (erlotinib o azacitidina) en el modelo. Se inocularon ratones "nude" (atímicos) por vía subcutánea con fragmentos de tumor de baja tasa de transferencia DM179 en la región del flanco. Tras la inoculación de los animales, se dejó que los tumores creciesen hasta aproximadamente 200 mm^3 antes de la aleatorización. Los animales que portan tumores DM179 de aproximadamente 200 mm^3 se reunieron y se aleatorizaron en diversos grupos de tratamiento. El compuesto 1 se formula en CMC al 0,5% y Tween 80 al 0,25% en agua (como una suspensión). Los animales fueron administrados por vía oral con vehículo (CMC-Tween) o compuesto 1 por sí solo o en combinación con el segundo agente, por ejemplo, una vez diaria (QD) durante hasta 21 días. El tratamiento con el compuesto 1 y el segundo agente es simultáneo o escalonado. Las dosis del compuesto 1 pueden variar entre 1 y 10 mg/kg, y las dosis para el segundo agente o la combinación se determinan basándose en los resultados de los experimentos con los agentes individuales o los informes de la bibliografía. El control positivo de paclitaxel (20 mg/kg, Q7Dx4) se administra por vía intravenosa (IV). Los tumores se midieron dos veces a la semana usando calibradores, y los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula de W^2 x L/2 (W = anchura, L = longitud).

BML-5 - Injerto de tumor primario de cáncer de pulmón no microcítico. BML-5 es un modelo de injerto de tumor primario derivado de tejidos tumorales obtenidos a partir de un NSCLC de un paciente. El compuesto 1 y el segundo agente se ensayaron como agentes individuales, y el compuesto 1 se ensayó en combinación con el segundo agente (erlotinib o azacitidina) en el modelo. Se inocularon ratones "nude" (atímicos) por vía subcutánea con fragmentos de tumor de baja tasa de transferencia BML-5 en la región del flanco. Tras la inoculación de los animales, se dejó que los tumores creciesen hasta aproximadamente 200 mm^3 antes de la aleatorización. Los animales que portan tumores BML-5 de aproximadamente 200 mm^3 se reunieron y se aleatorizaron en diversos grupos de tratamiento. El compuesto 1 se formula en CMC al 0,5% y Tween 80 al 0,25% en agua (como una suspensión). Los animales fueron administrados por vía oral con vehículo (CMC-Tween) o compuesto 1 por sí solo o en combinación con el segundo agente, por ejemplo, una vez diaria (QD) durante hasta 21 días. El tratamiento con el compuesto 1 y el segundo agente es simultáneo o escalonado. Las dosis del compuesto 1 pueden variar entre 1 y 10 mg/kg, y las dosis para el segundo agente o la combinación se determinan basándose en los resultados de los experimentos con los agentes individuales o los informes de la bibliografía. El control positivo de docetaxel (20 mg/kg, Q7Dx3) se administra por vía intravenosa (IV). Los tumores se midieron dos veces a la semana usando calibradores, y los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula de W^2 x L/2.

ST140 - Injerto de tumor primario de cáncer de pulmón no microcítico. ST140 es un modelo de injerto de tumor primario derivado de tejidos tumorales obtenidos a partir de un NSCLC de un paciente. El compuesto 1 y el segundo agente se ensayaron como agentes individuales, y el compuesto 1 se ensayó en combinación con el segundo agente (erlotinib o azacitidina) en el modelo. Se inocularon ratones "nude" (atímicos) por vía subcutánea con fragmentos de tumor de baja tasa de transferencia ST-140 en la región del flanco. Tras la inoculación de los animales, se dejó que los tumores creciesen hasta aproximadamente 200 mm^3 antes de la aleatorización. Los animales que portan tumores ST-140 de aproximadamente 200 mm^3 se reunieron y se aleatorizaron en diversos grupos de tratamiento. El compuesto 1 se formula en CMC al 0,5% y Tween 80 al 0,25% en agua (como una suspensión). Los animales fueron administrados por vía oral con vehículo (CMC-Tween) o compuesto 1 por sí solo o en combinación con el segundo agente, por ejemplo, una vez diaria (QD) durante hasta 21 días. El tratamiento con el compuesto 1 y el segundo agente es simultáneo o escalonado. Las dosis del compuesto 1 pueden variar entre 1 y 10 mg/kg, y las dosis para el segundo agente o la combinación se determinan basándose en los resultados de los experimentos con los agentes individuales o los informes de la bibliografía. El control positivo de docetaxel (20 mg/kg, Q7Dx3) se administra por vía intravenosa (IV). Los tumores se midieron dos veces a la semana usando calibradores, y los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula de W^2 x L/2.

Ciertos inhibidores de TOR quinasa seleccionados muestran, o se espera que muestran, sinergia en los modelos cuando se emplean en combinación con erlotinib o azacitidina.

6.4 Estudios de combinación alternativos con el compuesto 1

Ensayos de proliferación. Se muestran líneas de células de NSCLC y sus sensibilidades expresadas en valores de CI_{50} para el erlotinib y el inhibidor de TOR quinasa compuesto 1 en la tabla 5.

Tabla 5

Línea celular	Histología	Kras	EGFR	IC50 de erlotinib	IC50 del compuesto 1
A549	ACA	MUT G12S	WT	R > 10 μM (25,2)	CI50 0,58 μM
Calu-3	ACA	WT	wt (HER2+)	I, 7,09 μM	CI50 0,184 μM
H1299	neuroendocrino de células grandes	WT	WT	I, CI50 > 10 μM	CI50 3,09 μM
H157	SQC	MUT	WT	R, CI50 > 10 mM	CI50 2,61 μM
H1650	ACA	WT	E746_A750del (exón 19)	I, CI50 2,84 μM	CI50 5,20 μM
H1703	SCC	WT	WT	R > 10 μM	CI50 1,64 μM
H1975	ACA	WT	L858R, T790M	I, R >10 μM	CI50 0,25 μM
H2009	ACA	MUT	WT	R, CI50 > 10 μM (15,3)	CI50 5,05 μM
H2122	ACA	MUT	WT	R, CI50 > 10 μM	CI50 1,59 μM
H2126	ACA	WT	WT	R, CI > 10 μM (19,8)	CI50 0,214 μM
H226	SQC	WT	WT	R, CI50 > 10 μM	CI50 1,98 μM
H322c	ACA	WT	WT	R	
H3255	ACA	ND	L858R	S, 0,205 μM	CI50 11,87 μM
H441	ACA, BAC	MUT	WT	R, CI50 > 10 μM	CI50 0,392 μM
H460	LCC	MUT G61H	WT	R, CI50 > 10 μM (18,0)	CI50 0,153 μM
H520	SQC	WT	WT	R, CI50 > 10 μM	CI50 0,374 μM
H720	carcinoide				
H727	carcinoide	MUT	WT		
H820	ACA	WT	L747_L75Idel, T790M (exón 1)	I	
HCC15	SQC	WT	WT	R, CI50 > 10 μM	CI50 6,37 μM
HCC193	ACA	WT	WT		
HCC4006	ACA	WT	L747_E749del, A750P	S	
HCC95	SQC	WT	WT	I (6,45 μM)	CI50 0,724 μM
NCI-H23	ACA	MUT 12 mutación G12C		R, CI50 > 10 μM (22,8)	CI50 3,00 μM

El compuesto 1 y erlotinib mostraron actividad antiproliferativa en un panel de líneas de células de NSCLC con diversos grados de sensibilidad, tal como se refleja en diferentes valores de CI_{50}.

Índices de combinación. Este estudio se realizó usando líneas celulares resistentes al erlotinib A549, H1975, H1650, y HCC95. Estas líneas celulares muestran diferentes grados de resistencia al erlotinib y poseen diferentes trasfondos genéticos con respecto al estado de mutación en EGFR y KRAS. En combinación con el erlotinib, el compuesto 1 mostró efectos antiproliferativos sinérgicos en líneas de células de NSCLC resistentes al erlotinib. Los resultados se muestran en las figuras 5A-5D. La sinergia fue más pronunciada a concentraciones menores que muestran unos índices de combinación tan bajos como 0,1-0,2, que indican una sinergia fuerte (para la interpretación de los valores de IC, véase la tabla 1). Estos resultados indican que el compuesto 1 es capaz de superar la resistencia al fármaco erlotinib en células de NSCLC, mostrando efectos sinérgicos con un tratamiento de combinación.

La tabla 6 muestra los niveles de sinergia para la combinación de erlotinib y compuesto 1 en una línea de células de NSCLC de tipo salvaje (A549), en una línea de células (H3255) con un mutante activador de EGFR (L858R), y en una línea de células (H1975) con una mutación de EGFR (T790M), que es resistente al erlotinib. Tal como puede observarse, se detectó sinergia, como se define en la tabla 1, en todos los tipos de células, incluyendo la línea de células resistente al erlotinib H1975 (ND = no determinado).

Tabla 6

Concentración de erlotinib (μM)	Concentración del compuesto 1 (μM)	IC en A549 (WT)	IC en H3255 (mutante act. de EGFR)	IC en H1975 (resistente a inh. de EGFRi)
0,1	0,01	ND	41,958	ND
0,1	0,1		14,01	
0,1	0,3		0,195	
0,1	0,6		0,224	
0,1	1		0,34	
0,1	3		0,89	
0,1	6		1,308	
0,1	10		2,921	
0,1	15		3,621	
0,5	0,01	0,656	1,23	1,497
0,5	0,1	0,402	0,06	0,518
0,5	0,3	0,419	0,125	0,262
0,5	0,6	0,347	0,136	0,223
0,5	1	0,342	0,265	0,22
0,5	3	0,592	0,635	0,628
0,5	6	1,132	1,926	1,722
0,5	10	1,782	2,258	1,9
0,5	15	2,253	3,242	1,86
1	0,01	0,439	0,239	0,614
1	0,1	0,243	0,175	1,385
1	0,3	0,255	0,201	0,298
1	0,6	0,179	0,163	0,307
1	1	0,245	0,266	0,373
1	3	0,274	0,721	1,06

1	6	0,531	1,694	1,587
1	10	0,963	3,261	1,297
1	15	1,251	3,996	1,32
5	0,001	0,664	ND	0,97
5	0,1	0,355		0,712
5	0,3	0,364		0,452
5	0,6	0,302		0,358
5	1	0,242		0,585
5	3	0,289		1,165
5	6	0,598		3,139
5	10	0,992		1,456
5	15	1,344		1,512

Análisis del ciclo celular. En un análisis del ciclo celular, el uso de tinción con yoduro de propidio mostró un aumento en la detención del ciclo celular para el tratamiento de combinación que emplea el compuesto 1 y erlotinib, con una disminución de la fase S y un aumento de la fase G0/G1. Los resultados de estos estudios se muestran en la figura 6. Estos resultados indican que el compuesto 1 en combinación con el erlotinib provoca la detención del ciclo celular en células NSCLC.

Análisis de biomarcadores usando transferencia Western. Los datos para los análisis de la inhibición de vías se muestran en las figuras 7A y 7B en varios tipos de células. Los datos indican que la combinación del compuesto 1 y erlotinib demuestra la inhibición de un componente de la señalización en la vía de mTOR, concretamente p4EBP 1.

Estudios in vivo del compuesto 1 por sí solo o en combinación con erlotinib en xenoinjertos A549 y H1975 en ratones atímicos. Se implantaron células de adenocarcinoma A549 o H1975 en una suspensión de una sola célula en los flancos posteriores de ratones "nude" atímicos. El grupo control se trató con vehículo, y los otros grupos se trataron con erlotinib a 40 mg/kg 3x por sonda oral semanal, compuesto 1 a 5 mg/kg/sonda oral diaria, o una combinación de erlotinib a 40 mg/kg y compuesto 1 a 5 mg/kg. Para el xenoinjerto A549, los tratamientos comenzaron en el día 26 después de la implantación y se detuvieron en el día 53, mientras que para el xenoinjerto H1975, los tratamientos comenzaron en el día 17 después de la implantación y se detuvieron en el día 30.

Tal como puede observarse en la figura 8, cuando se compara con el grupo control no tratado, el xenoinjerto A549 fue resistente al tratamiento con erlotinib a 40 mg/kg 3x por semana. Cuando el compuesto 1 se combina con erlotinib a 40 mg/kg 3x por semana, el crecimiento del tumor fue suprimido con eficacia. El crecimiento del tumor aumentó cuando se detuvo el tratamiento con la combinación del compuesto 1 y erlotinib, pero a una velocidad considerablemente más lenta, comparado con los grupos de tratamiento individual.

Tal como puede observarse en la figura 9, cuando se compara con el grupo control, el xenoinjerto H1975 fue moderadamente sensible al tratamiento con erlotinib a 40 mg/kg 3x por semana. Cuando el compuesto 1 se combina con erlotinib a 40 mg/kg 3x por semana, el crecimiento del tumor se inhibe.

Conclusiones. El compuesto 1 muestra actividad antiproliferativa en un panel de líneas de células de NSCLC. En células de NSCLC resistentes al inhibidor de EGFR tirosina quinasa erlotinib, el compuesto 1 combinado con erlotinib muestra efectos antiproliferativos sinérgicos. También se demostraron efectos sinérgicos del compuesto 1 y erlotinib en la supresión del crecimiento tumoral en xenoinjertos A549. También se demostraron efectos sinérgicos del compuesto 1 y erlotinib en la inhibición del crecimiento en xenoinjertos H1975. Se descubrió que el mecanismo para los efectos sinérgicos implica cambios en la detención del ciclo celular. Los análisis de la inhibición de la vía de señalización que emplean las combinaciones de fármacos muestran la inhibición de componentes de señalización en la vía de mTOR.

6.5 Estudio clínico

Estudio abierto multicéntrico de fase Ib del inhibidor de mTOR quinasa compuesto 1 en combinación con erlotinib o azacitidina oral en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Se describe un estudio abierto multicéntrico de fase Ib del inhibidor de TOR quinasa compuesto 1 en combinación con erlotinib o azacitidina oral en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

Los objetivos principales del estudio son determinar la seguridad y la tolerabilidad del compuesto 1 cuando se administra por vía oral en combinación con erlotinib o azacitidina oral, y definir la dosis no tolerada ("non-tolerated dose", NTD) y la dosis máxima tolerada ("maximum tolerated dose", MTD) de cada combinación empleando NCI CTCAE v4, y caracterizar la farmacocinética (PK) del compuesto 1 y azacitidina después de su administración oral como agentes individuales y después de un tratamiento de combinación. Los objetivos secundarios del estudio son evaluar el efecto de los fármacos del estudio sobre los biomarcadores de la vía de mTORC1 y mTORC2 en la sangre y en el tumor; proporcionar información acerca de la eficacia preliminar de cada combinación de fármacos; y caracterizar la PK del metabolito M1 del compuesto 1 después de la administración oral del compuesto 1 como agente individual y en combinación con erlotinib o azacitidina oral.

Este es un estudio clínico del compuesto 1 administrado por vía oral en combinación con erlotinib oral o azacitidina oral en sujetos con NSCLC de estadio IIIB/IV que no han respondido al menos a una línea de terapia convencional. Es un estudio de aumento de la dosis y expansión de fase Ib que evalúa niveles de dosis en aumento del compuesto 1 en combinación con dos niveles de dosis de erlotinib (brazo A) o dos niveles de dosis de azacitidina oral administrados al mismo tiempo que el compuesto 1 (brazo B), o secuencialmente con el compuesto 1 (brazo C), seguido de la expansión de cada cohorte de combinación a una o más dosis seleccionadas.

En el brazo A, las cohortes recibirán dosis diarias continuamente en aumento (15 mg, 30 mg, y 45 mg) del compuesto 1 en cápsulas al mismo tiempo que al menos dos niveles de dosis diaria diferentes de comprimidos de erlotinib (100 mg y 150 mg) en ciclos de 28 días después de una única dosis inicial del compuesto 1 siete días antes, y una única dosis de erlotinib en el primer día del primer ciclo.

En el brazo B, las cohortes recibirán dosis diarias continuamente en aumento del compuesto 1 (15 mg, 30 mg, y 45 mg) al mismo tiempo que uno o más niveles de dosis diaria azacitidina oral (200 mg o 300 mg, en forma de dos o tres comprimidos de 100 mg) administradas en el día 1 a 21 de cada ciclo de 28 días después de una única dosis inicial del compuesto 1 siete días antes, y una única dosis de azacitidina oral en el primer día del primer ciclo.

En el brazo C, En el brazo B, las cohortes recibirán niveles de dosis diarias continuamente en aumento del compuesto 1 (15 mg, 30 mg, y 45 mg) administradas en el día 8 a 28 después de uno o más niveles de dosis de azacitidina oral (200 mg o 300 mg, en forma de dos o tres comprimidos de 100 mg) administradas en el día 1 a 7 de cada ciclo de 28 días después de una única dosis inicial del compuesto 1 siete días antes del primer ciclo.

Se emplea un diseño de aumento de la dosis "3 + 3" convencional para identificar la toxicidad inicial de cada combinación. Los sujetos se asignarán a los brazos de tratamiento del estudio basándose en la elección del investigador y las posiciones vacantes. Cohortes de 3 sujetos tomarán los fármacos del estudio en incrementos de dosis definidos y, en el caso de aparecer toxicidad limitante de la dosis ("dose-limiting toxicity", DLT) en 1 de 3 sujetos evaluables, las cohortes se expandirán hasta 6 sujetos.

Un sujeto evaluable para la DLT se define como un sujeto que ha recibido al menos 20 de las 27 dosis planeadas de compuesto 1, y 21 de las 28 dosis planeadas de erlotinib, durante el ciclo 1 en el brazo A; ha recibido al menos 20 de las 27 dosis planeadas de compuesto 1, y 14 de las 21 dosis planeadas de azacitidina oral, durante el ciclo 1 en el brazo B; ha recibido al menos 14 de las 21 dosis planeadas del compuesto 1, y 6 de las 7 dosis planeadas de azacitidina oral, durante el ciclo 1 en el brazo C; ha sufrido DLT relacionada con el fármaco del estudio después de recibir al menos una dosis.

Los sujetos no evaluables por una razón distinta a DLT serán reemplazados. Pueden alistarse otros sujetos dentro de cada cohorte de dosis a discreción del comité de análisis de la seguridad ("Safety Review Committee", SRC).

Se considera que una dosis es la NTD cuando 2 de los 6 sujetos evaluables en una cohorte sufren DLT relacionada con el fármaco en el ciclo 1. La MTD se define como el último nivel de dosis por debajo de la NTD con 0 o 1 de 6 sujetos evaluables que han sufrido DLT durante el ciclo 1. Si se observan 2 de 6 DLT al primer nivel de dosis con cualquier combinación, puede explorarse una combinación de dosis menor a discreción del SRC. Puede evaluarse una dosis intermedia del compuesto 1 (entre la NTD y el último nivel de dosis antes de la NTD) para determinar con precisión la MTD de la combinación.

Tras finalizar el aumento de la dosis, cada brazo de tratamiento de combinación se expandirá con aproximadamente 10 sujetos evaluables más. La expansión puede producirse en la MTD establecida en la fase de aumento de la dosis o en un nivel de dosis de combinación tolerable alternativo, basándose en el estudio de la seguridad y los datos de PK y PD.

La biopsia del tumor para el análisis de mutaciones genéticas y biomarcadores de la actividad del tratamiento es opcional en la fase de aumento de la dosis, pero es obligatoria durante la fase de expansión de la dosis. Serán necesarias biopsias de tumores apareadas para evaluar los biomarcadores tumorales de la actividad del compuesto 1, erlotinib y/o azacitidina oral en las cohortes de expansión.

La población de estudio consistirá en hombres y mujeres de 18 años o mayores, con NSCLC de estadio IIIB/IV, con un avance de la enfermedad después de al menos un régimen de tratamiento de primera línea convencional. El tratamiento de primera línea puede incluir quimioterapia o un inhibidor de EGFR.

Se espera que el alistamiento dure aproximadamente 15 meses (9 meses para el aumento de la dosis, 6 meses para la expansión). Se espera que la finalización del tratamiento activo y el seguimiento tras el tratamiento dure 6-12 meses más.

Los niveles de dosis que se van a estudiar en este estudio de fase Ib se muestran a continuación.

Nivel de dosis	Brazo A		Brazo B y C	
	Comp.1 (mg diarios)	Erlotinib (mg diarios)	Comp. 1 (mg), Brazo B: D-7, D2-28; Brazo C: D-7, D8-28	Azacitidina oral (mg), Brazo B: D1-21; Brazo C: D1-D7
1	15	100	15	200
2a	15	150	15	300
2b	30	100	30	200
3a	30	150	30	300
3b	45	100	45	200
4	45	150	45	300

Si se produce una toxicidad inaceptable al nivel de dosis 1, solo se permite una reducción de dosis para cada fármaco: compuesto 1 - 10 mg, erlotinib - 75 mg, y azacitidina oral - 100 mg.

Los niveles de dosis 2a y 2b y los niveles de dosis 3a y 3b tienen una intensidad de dosis comparable y pueden alistarse al mismo tiempo.

El tratamiento se administra en ciclos de 28 días. El compuesto 1 y el erlotinib se dosificarán a diario en el brazo A; la azacitidina oral se dosificará al mismo tiempo que el compuesto 1 diario durante los primeros 21 de los 28 días en el brazo B; la azacitidina oral se dosificará solo durante 7 días antes de dosificar con el compuesto 1 por sí solo durante 21 de los 28 días en el brazo C. Para ambas fases de aumento de la dosis y expansión, se producirán ligeras modificaciones en el programa de dosificación antes y durante el ciclo 1 para facilitar la evaluación de PK y PD de cada fármaco por sí solo y en combinación. La administración de los fármacos del estudio se describe a continuación:

• En el brazo A,B y C:

- Una semana (día -7) antes del ciclo 1, se administrará una sola dosis del compuesto 1, seguido de la toma de muestras de PK y PD.

• En el brazo A:

- Durante el ciclo 1, se administrará una única dosis oral de erlotinib en el día 1. La administración combinada con el compuesto 1 comenzará en el día 2 y continuará hasta el día 28.

- Comenzando con el ciclo 2 y después, ambos fármacos comenzarán en el día 1 y continuarán hasta el día 28.

• En el brazo B:

- Durante el ciclo 1, se administrará una única dosis de azacitidina oral en el día 1. La administración combinada con el compuesto 1 comenzará en el día 2. La azacitidina oral continuará hasta el día 21 y el compuesto 1 hasta el día 28.

- Comenzando con el ciclo 2 y después, ambos fármacos comenzarán en el día 1. La azacitidina oral continuará hasta el día 21 y el compuesto 1 hasta el día 28.

• En el brazo C:

- Durante todos los ciclos, la azacitidina oral se administrará en el día 1 hasta 7, y el compuesto 1 se administrará en el día 8 hasta 28.

Después de administrar la primera dosis en el día 1 en cualquier cohorte, los sujetos se observarán durante al menos 28 días antes de que pueda comenzar la siguiente cohorte de dosis especificada-protocolo superior. No se permite el aumento de la dosis de los fármacos de estudio dentro de los sujetos durante el ciclo 1, pero puede permitirse en ciclos más allá del ciclo 1 si lo aprueba el SRC. Se permite la reducción de la dosis y la interrupción temporal de uno o ambos fármacos debido a la toxicidad, pero la reducción de la dosis durante el ciclo 1 constituirá

DLT.

Los fármacos de estudio se toman junto aproximadamente al mismo tiempo cada mañana. Debido a la interacción significativa del erlotinib con los alimentos, los sujetos en el brazo A deben tomar los fármacos de estudio con el estómago vacío al menos 1 hora antes y 2 horas después de comer. No existen restricciones de alimentos para los sujetos que toman el compuesto 1 o la azacitidina oral en los brazos B y C.

El tratamiento del estudio puede detenerse si existen pruebas de avance de la enfermedad, toxicidad inaceptable o decisión del sujeto/médico de abandono. Los sujetos pueden continuar recibiendo fármacos del estudio más allá del avance de la enfermedad a discreción del investigador.

El número total calculado de sujetos que se van a alistar durante el aumento de la dosis es de 54 a 108, dependiendo del tamaño de la cohorte. Se evaluarán aproximadamente 30 sujetos más (10 por régimen) para determinar la seguridad, PK, PD y efectos antitumorales preliminares durante la fase de expansión.

Los sujetos se evaluarán para la eficacia después de cada 2 ciclos hasta el ciclo 6, y cada 3 ciclos después. Todos los sujetos tratados se incluirán en el análisis de la eficacia. La variable de eficacia principal es la tasa de respuesta tumoral y la supervivencia sin avance al final de 4 ciclos de tratamiento. La respuesta tumoral será determinada por el investigador, basándose en el criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", RECIST 1.1; Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., *et al.*, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), European J. Cancer, 2009 (45), 228-247)).

Los criterios de valoración secundarios y exploratorios incluyen la evaluación de biomarcadores de mTOR, EGFR, y azacitidina oral en sangre y/o tumor, y la exploración de las relaciones de PK, PD, toxicidad y actividad.

Las variables de seguridad para este estudio son los acontecimientos adversos ("adverse events", AE), variables de laboratorio clínicas de seguridad, electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG), evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda ("left ventricular ejection fraction", LVEF), exámenes físicos, signos vitales, exposición al tratamiento de estudio, evaluación de medicaciones concomitantes, y pruebas de embarazo para las mujeres fértiles ("females of child bearing potentials", FCBP).

Durante el aumento de la dosis, la decisión de evaluar un nivel de dosis mayor o de declarar una MTD será determinada por el SRC, basándose en su análisis de todos los datos de seguridad de laboratorio y clínicos disponibles para una cohorte de dosis concreta.

El SRC también seleccionará la dosis y el programa del compuesto 1 en combinación con erlotinib y azacitidina oral que sean apropiados para la expansión de la cohorte. Pueden seleccionarse uno o ambos programas del compuesto 1 y azacitidina oral para la expansión de la cohorte. El SRC continuará analizando los datos de seguridad de modo regular a lo largo del estudio y realizará recomendaciones acerca de la continuación del estudio y la modificación de la dosis, según sea apropiado.

Los perfiles de concentración-tiempo del compuesto 1, M1, erlotinib y azacitidina oral serán determinados a partir de muestras de sangre recolectadas en serie después de la administración de los fármacos del estudio como agentes individuales y después del tratamiento de combinación. La farmacocinética (PK) del compuesto 1 y la azacitidina se determinará después de la administración oral de cada fármaco como agente individual y después del tratamiento de combinación (compuesto 1/azacitidina oral) usando: (1) la concentración máxima observada en plasma (C_{max}), (2) el área bajo la curva de concentración-tiempo ("Area Under the Curve", AUC), (3) el tiempo hasta la concentración máxima (t_{max}), (4) la semivida terminal ($T_{1/2}$), (5) la eliminación del cuerpo total aparente (CL/F), y (6) el volumen de distribución aparente (Vz/F).

Se evaluará el efecto del erlotinib y la azacitidina oral sobre la PK del compuesto 1 y M1, así como el efecto del compuesto 1 sobre la PK del erlotinib y la azacitidina oral. La exposición sistémica del compuesto 1 después de la administración del compuesto 1 como agente individual y en combinación con erlotinib o azacitidina oral se correlacionará con los resultados de seguridad, PD y actividad. Los principales metabolitos del compuesto 1, que incluyen M1, se cuantificarán en plasma. Se caracterizará la PK del metabolito M1 después de la administración oral del compuesto 1 como agente individual y en combinación con erlotinib o azacitidina oral.

La evaluación de los biomarcadores incluirá el análisis de biomarcadores de la vía de mTOR y otras vías de señalización cuando sea posible, en sangre y en el tumor después del tratamiento como agente individual y en combinación. En algunos casos, los cambios de cada biomarcador se determinarán comparando los niveles de los biomarcadores en muestra antes y durante el tratamiento y, cuando sea posible, se correlacionarán con los descubrimientos de PK y de respuesta tumoral a lo largo del tiempo.

La evaluación de la metilación del ADN y del estado de expresión de los genes en sangre y en el tumor (cuando estén disponibles) se realizará en la línea de base y durante el tratamiento de combinación de fármacos en el brazo B y C para estudiar predictores potenciales de la sensibilidad a la combinación del compuesto 1 más azacitidina oral y el efecto del tratamiento de combinación sobre la metilación y la expresión del ADN.

Se realizará la secuenciación de los genes tumorales en la línea de base sobre biopsias tumorales de archivo o seleccionadas para ensayar múltiples anomalías genómicas.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: (1) hombres y mujeres, de 18 años o mayores, con cáncer de pulmón no microcítico de estado IIIB/IV histológica o citológicamente confirmado, con un avance del tumor después de al menos un régimen de tratamiento anterior (quimioterapia o un inhibidor de receptor del factor de crecimiento epidérmico para una enfermedad avanzada), (2) puntuación de actuación del grupo de oncología cooperativo oriental (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score) de 0 o 1, (3) los siguientes valores de laboratorio: recuento de neutrófilos absoluto ("Absolute Neutrophil Count", ANC) ≥ 1,0 x 10^9/l; hemoglobina (Hgb) ≥ 9 g/dl; plaquetas (plt) ≥ 100 x 10^9/l; potasio dentro de los límites normales o corregible con suplementos; AST/SGOT y ALT/SGPT ≤ 2,5 x límite superior del normal ("Upper Limit of Normal", ULN) o ≤ 5,0 x ULN si está presente un tumor hepático; bilirrubina en suero ≤ 1,5 x ULN; eliminación de creatinina en suero calculada de ≥ 60 ml/min/1,73m^2 usando la ecuación de Cockcroft-Gault; los sujetos que han completado el ciclo 1 deben cumplir los siguientes criterios hematológicos al inicio de cada ciclo posterior: ANC > 1,0 x 10^9/l; y plaquetas > 75 x 10^9/l; y si no se cumplen los criterios hematológicos, el inicio de la azacitidina oral en ciclos posteriores puede retrasarse hasta 7 días para permitir la recuperación. Si no se ha producido recuperación después de 7 días, eso se considera una DLT, (4) una anticoncepción adecuada (si resulta apropiado), (5) consentimiento para extraer tejido tumoral de archivo, y (6) consentimiento para biopsias tumorales repetidas (fase de expansión de la dosis).

Los criterios de exclusión del estudio fueron: (1) tratamientos dirigidos al cáncer sistémicos o fármacos en investigación anteriores en las últimas 4 semanas o 5 semividas, cualquiera que sea más corto, (2) metástasis del sistema nervioso central sintomática, (3) pancreatitis aguda o crónica conocida, (4) sujetos con diarrea o mala absorción ≥ NCI CTCAE de grado 2, a pesar de la tratamiento médico, (5) función cardíaca deteriorada o enfermedad cardíaca significativa, que incluye cualquiera de lo siguiente: LVEF < 45%, según se determina mediante MUGA o ECHO; bloqueo bifascicular o de rama izquierda completo; síndrome de QT largo congénito; arritmias ventriculares persistentes o clínicamente significativas; QTcF > 460 mseg en ECG de selección (promedio de registros por triplicado); angina de pecho inestable o infarto de miocardio ≤ 3 meses antes de comenzar con los fármacos del estudio; hipertensión incontrolada (presión sanguínea ≥ 160/95 mm Hg); (6) diabetes en tratamiento activo con cualquiera de lo siguiente: glucosa sanguínea en ayunas (“fasting blood glucose”, FBG) >126 mg/dl (7,0 mmol/l) o HbA1c ≥ 6,5%, (7) infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana, infección por el virus de la hepatitis B o C activa crónica, (8) tratamiento anterior con un inhibidor de TORC1/TORC2 dual, PI3K, o AKT en investigación, (9) cirugía mayor ≤ 2 semanas antes de comenzar con los fármacos del estudio; no se requiere una depuración específica para la radioterapia, Los sujetos deben haberse recuperado de cualquier efecto de una terapia reciente que pueda confundir la evaluación de la seguridad del fármaco del estudio, (10) las mujeres que están embarazadas o dando de mamar, los adultos fértiles que no empleen dos formas de control de la natalidad, y (11) una historia de cánceres secundarios concurrentes que requieran un tratamiento sistémico en curso.

En algunas realizaciones, los pacientes que se están sometiendo al protocolo clínico proporcionado en la presente 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 están sometiendo al protocolo clínico proporcionado en la presente lograrán un criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (por ejemplo, RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable después de la administración de una cantidad eficaz del compuesto 1 en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina oral. En ciertas realizaciones, los pacientes que se están sometiendo al protocolo clínico proporcionado en la presente mostrarán una mayor supervivencia sin avance del tumor. En algunas realizaciones, los pacientes que se están sometiendo al protocolo clínico proporcionado en la presente mostrarán la inhibición del avance de la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, la reducción del tumor primario, el alivio de los síntomas relacionados con el tumor, la inhibición de factores segregados por el tumor (que incluyen hormonas segregadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), la aparición retrasada de tumores primarios o secundarios, un freno en el desarrollo de tumores primarios o secundarios, una disminución en la aparición de tumores primarios o secundarios, gravedad frenada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento del tumor y regresión de los tumores, aumento del tiempo hasta el avance ("Time To Progression", TTP), aumento de la supervivencia sin avance ("Progression Free Survival", PFS) y/o aumento de la supervivencia global ("Overall Survival", OS), entre otros.

6.6 Formulaciones del compuesto 1

Se presentan ejemplos de formulaciones del compuesto 1 útiles en los métodos proporcionados en la presente en las siguientes tablas 7 y 8.

Tabla 7

Ingredientes	Cantidades	
	mg	%
Compuesto 1	20,0	15,38
Lactosa monohidrato, NF (Fast Flo 316)	63,98	49,22
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmelosa sodio, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Ácido esteárico, NF	0,52	0,40
Estearato de magnesio, NF	1,30	1,00
Total	130,0	100
Opadry amarillo 03K12429	4% de ganancia de peso	

Tabla 8

Ingredientes	Cantidades	
	mg	%
Compuesto 1	5,0	3,80
Lactosa monohidrato, NF (Fast Flo 316)	78,98	60,70
Celulosa microcristalina, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmelosa sodio, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Ácido esteárico, NF	0,52	0,40
Estearato de magnesio, NF	1,30	1,00
Total	130,0	100
Opadry II rosa 85F94211	5,2	4% de ganancia de peso

REIVINDICACIONES

1.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, para su uso en un método para tratar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

2.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 1, comprendiendo dicho método la administración de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

3.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 1, comprendiendo dicho método la administración de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

4.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 3, en el que la azacitidina es azacitidina oral.

5.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, para su uso en un método para lograr un criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a dicho paciente.

6.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 5, comprendiendo dicho método la administración de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

7.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 5, comprendiendo dicho método la administración de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

8.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 7, en el que la azacitidina es azacitidina oral.

9.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, para su uso en un método para aumentar la supervivencia sin avance del tumor de un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib o azacitidina a dicho paciente.

10.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 9, comprendiendo dicho método la administración de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de erlotinib a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

11.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 9, comprendiendo dicho método la administración de 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros, en combinación con una cantidad eficaz de azacitidina a un paciente que padece cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

12.- La 7-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2-(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o tautómeros para el uso de la reivindicación 11, en el que la azacitidina es azacitidina oral.

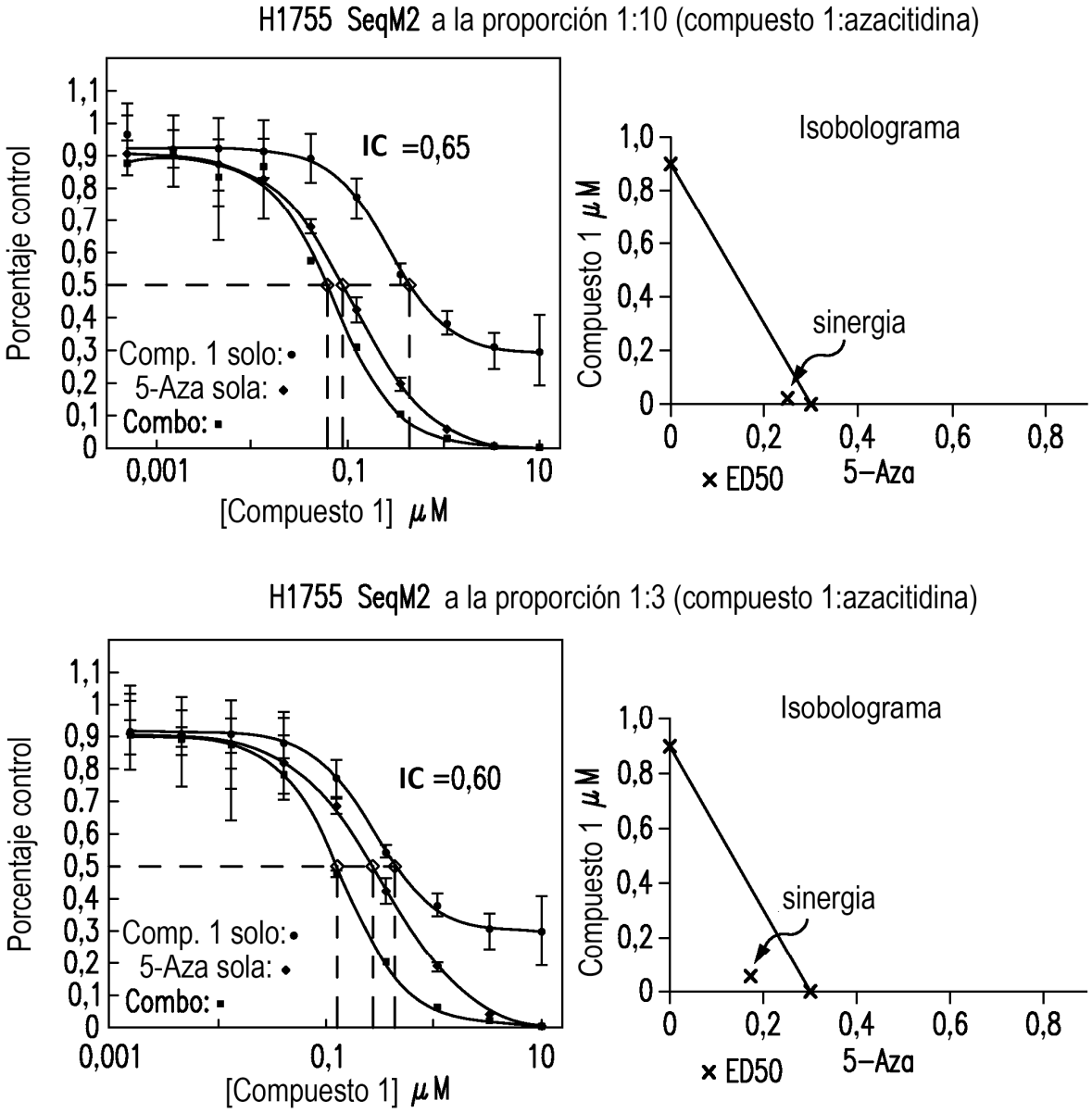

H1755 SeqM2 a la proporción 1:10 (compuesto 1:azacitidina)
Porcentaje control
IC =0,65
Comp. 1 solo:
5-Aza sola:
Combo:
[Compuesto 1] μM
Isobolograma
Compuesto 1 μM
sinergia
× ED50
5-Aza
H1755 SeqM2 a la proporción 1:3 (compuesto 1:azacitidina)
Porcentaje control
IC =0,60
Comp. 1 solo:
5-Aza sola:
Combo:
[Compuesto 1] μM
Isobolograma
Compuesto 1 μM
sinergia
× ED50
5-Aza

FIG. 1

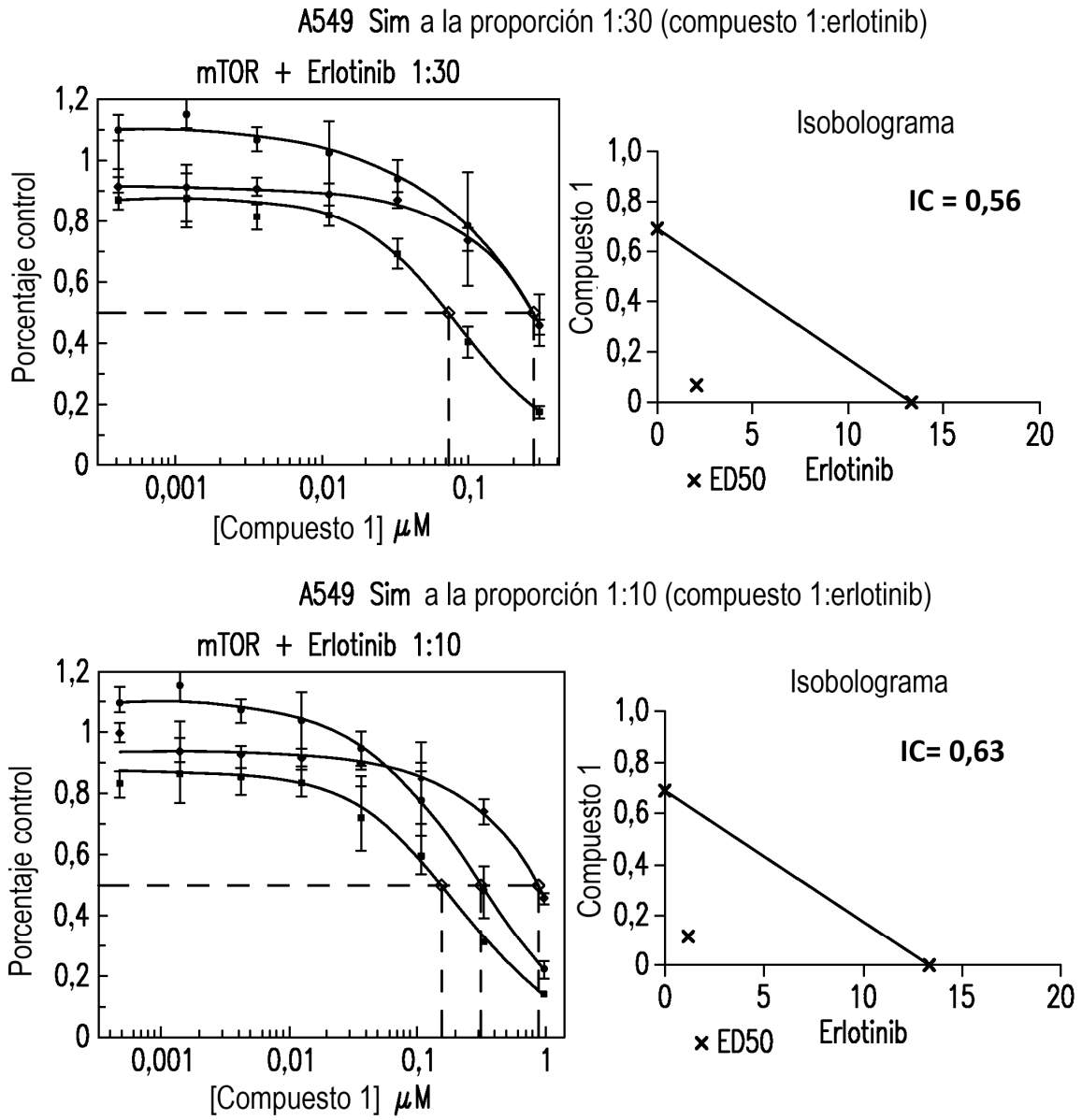

A549 Sim a la proporción 1:30 (compuesto 1:erlotinib)
mTOR + Erlotinib 1:30
Porcentaje control
[Compuesto 1] μM
Isobolograma
IC = 0,56
Compuesto 1
Erlotinib
× ED50
A549 Sim a la proporción 1:10 (compuesto 1:erlotinib)
mTOR + Erlotinib 1:10
Porcentaje control
[Compuesto 1] μM
Isobolograma
IC= 0,63
Compuesto 1
Erlotinib
× ED50

FIG. 2

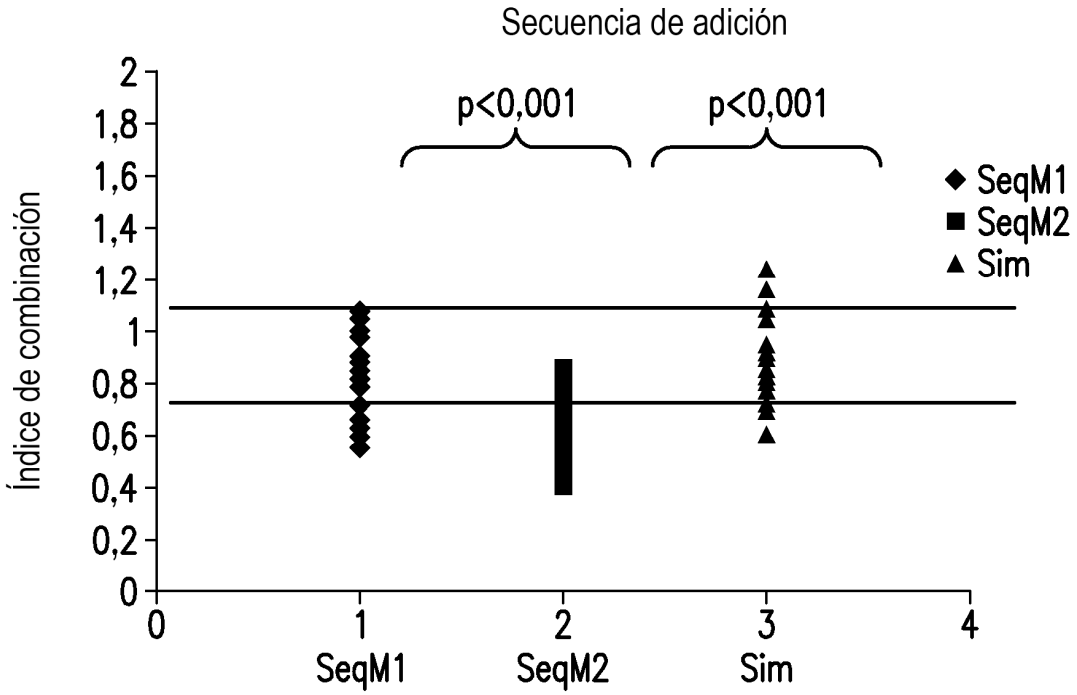

Secuencia de adición
Índice de combinación
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
p<0,001
p<0,001
SeqM1
SeqM2
Sim
0
1
2
3
4
SeqM1
SeqM2
Sim

FIG. 3A

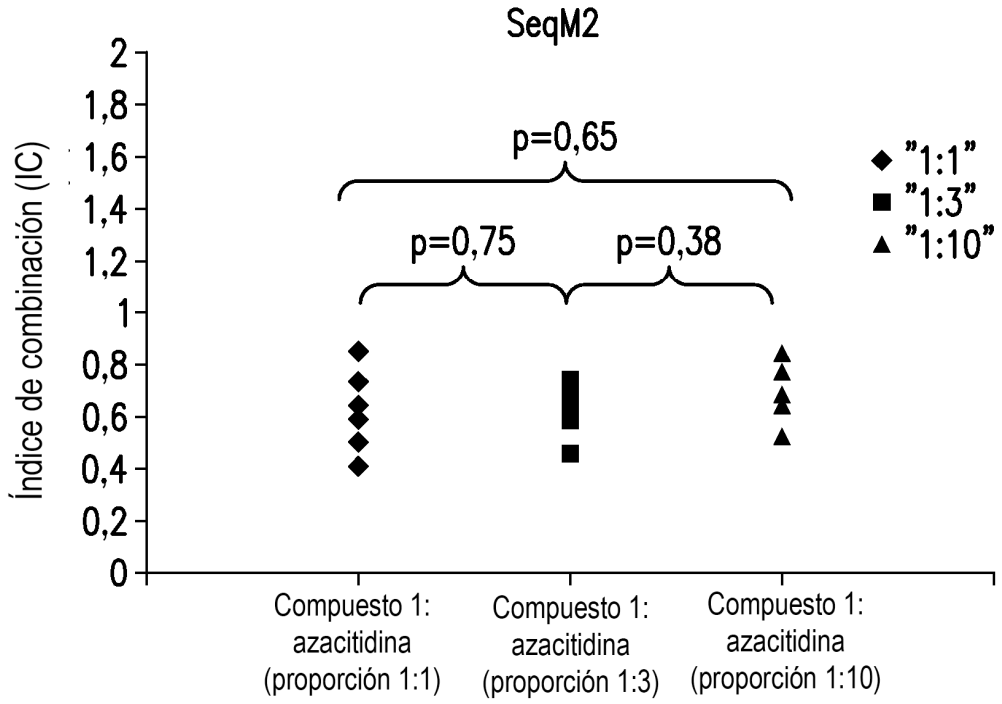

SeqM2
Índice de combinación (IC)
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
p=0,65
p=0,75
p=0,38
"1:1"
"1:3"
"1:10"
Compuesto 1: azacitidina (proporción 1:1)
Compuesto 1: azacitidina (proporción 1:3)
Compuesto 1: azacitidina (proporción 1:10)

FIG. 3B

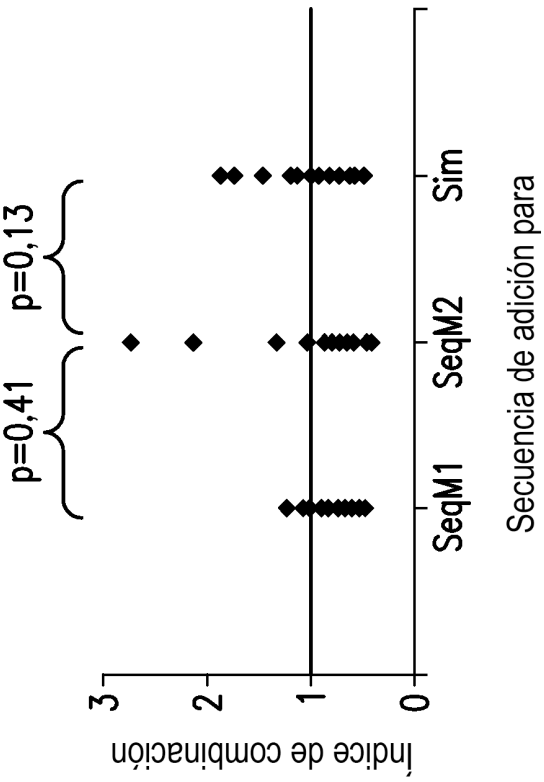

p=0,41
p=0,13
3
2
1
0
índice de combinación
SeqM1
SeqM2
Sim
Secuencia de adición para
comp. 1 + erlotinib

FIG. 4A

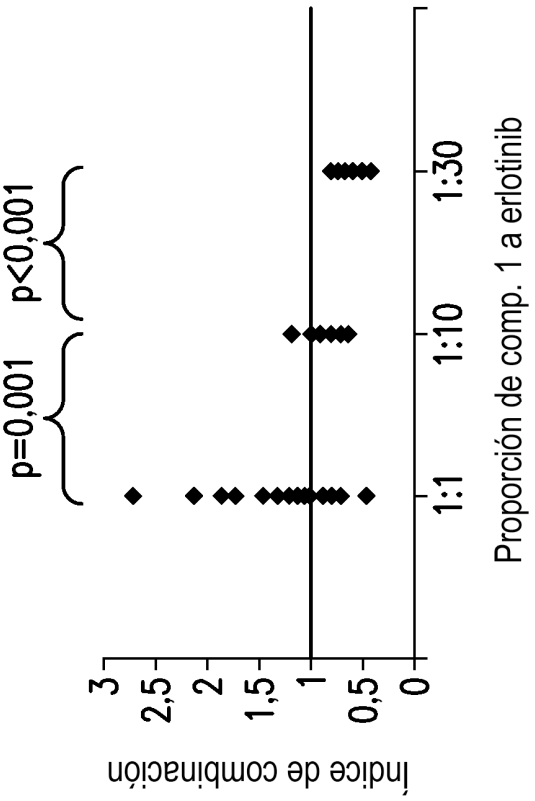

p=0,001
p<0,001
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
índice de combinación
1:1
1:10
1:30
Proporción de comp. 1 a erlotinib

FIG. 4B

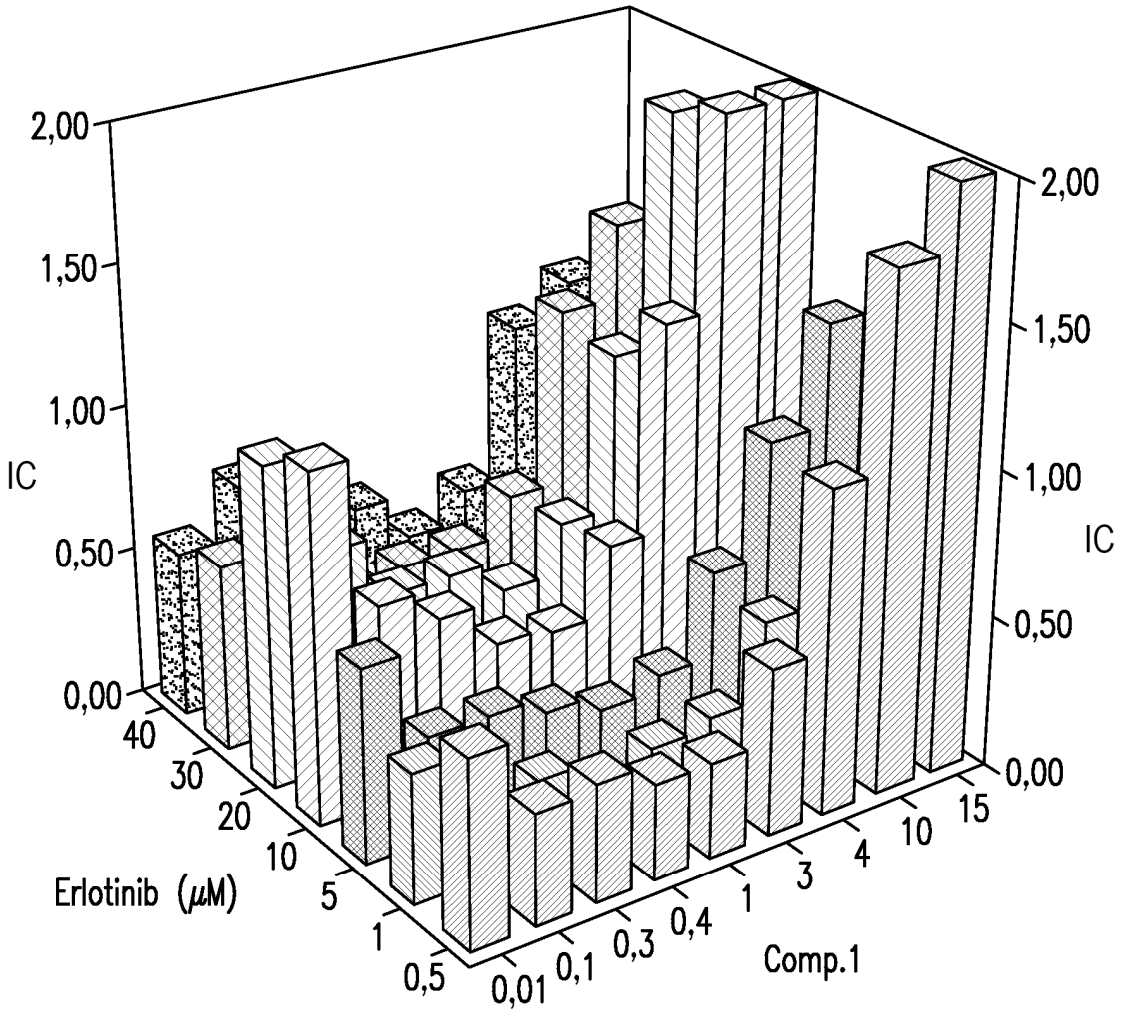

2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00
40
30
20
10
5
1
0,5
Erlotinib (μM)
0,01
0,1
0,3
0,4
1
3
4
10
15
Comp.1
2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00

FIG. 5A

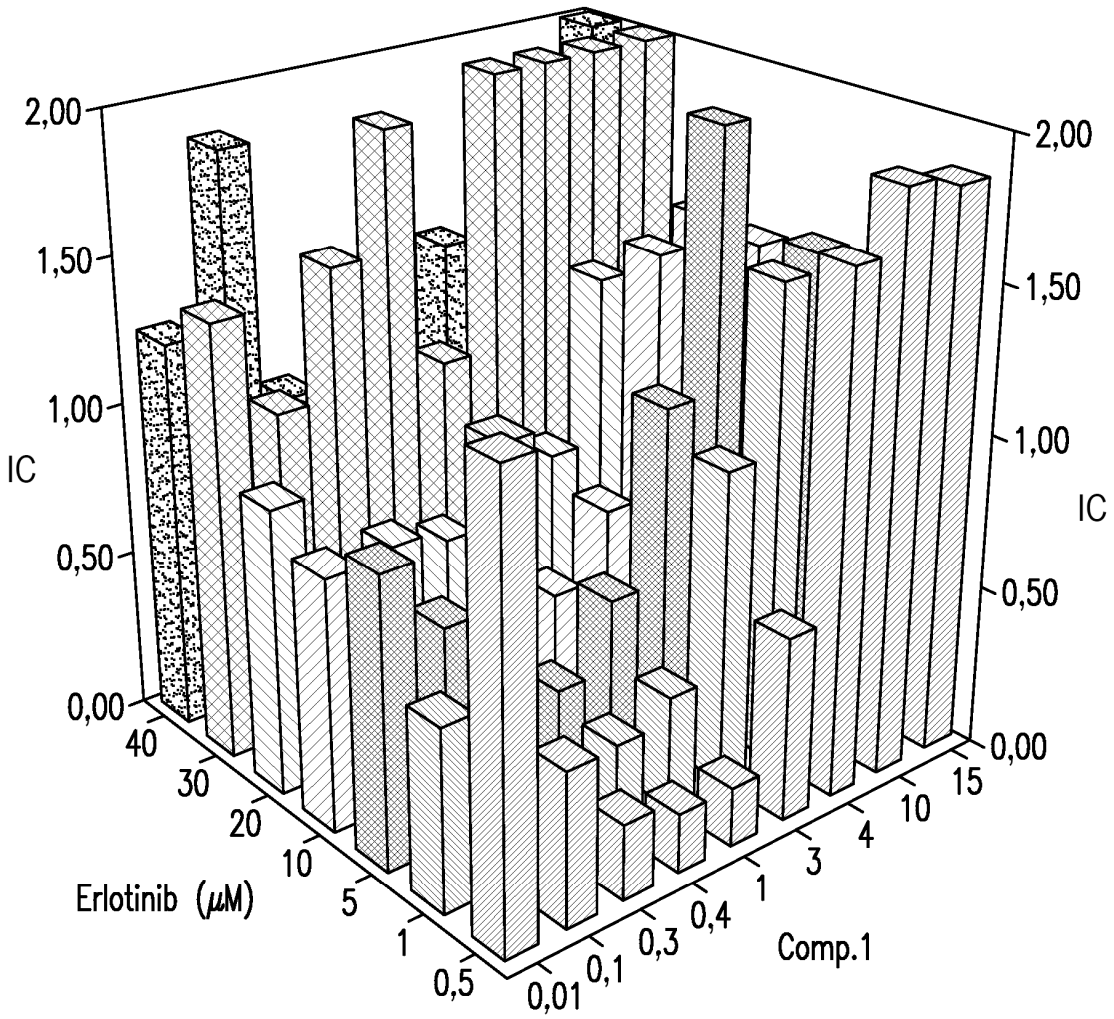

2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00
40
30
20
10
5
1
0,5
Erlotinib (μM)
0,01
0,1
0,3
0,4
1
3
4
10
15
Comp.1
2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00

FIG. 5B

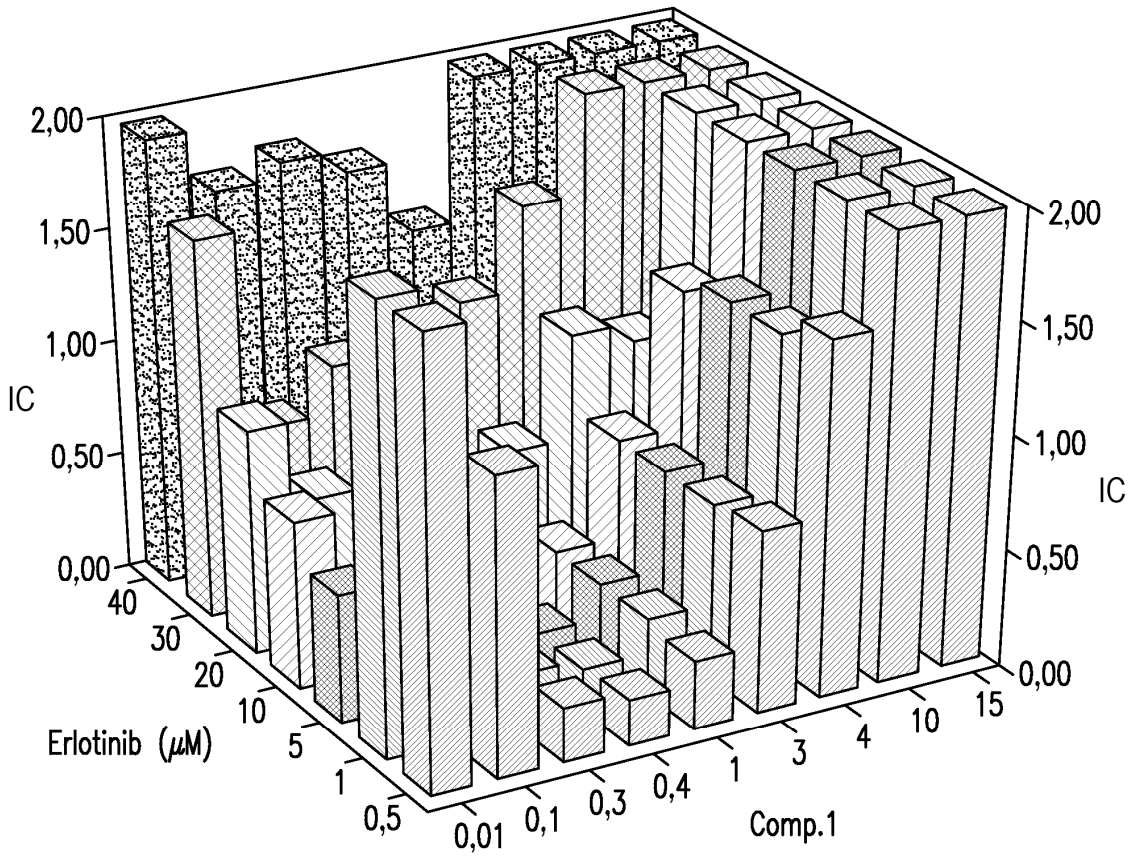

2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00
40
30
20
10
5
1
0,5
Erlotinib (μM)
0,01
0,1
0,3
0,4
1
3
4
10
15
Comp.1
2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00

FIG. 5C

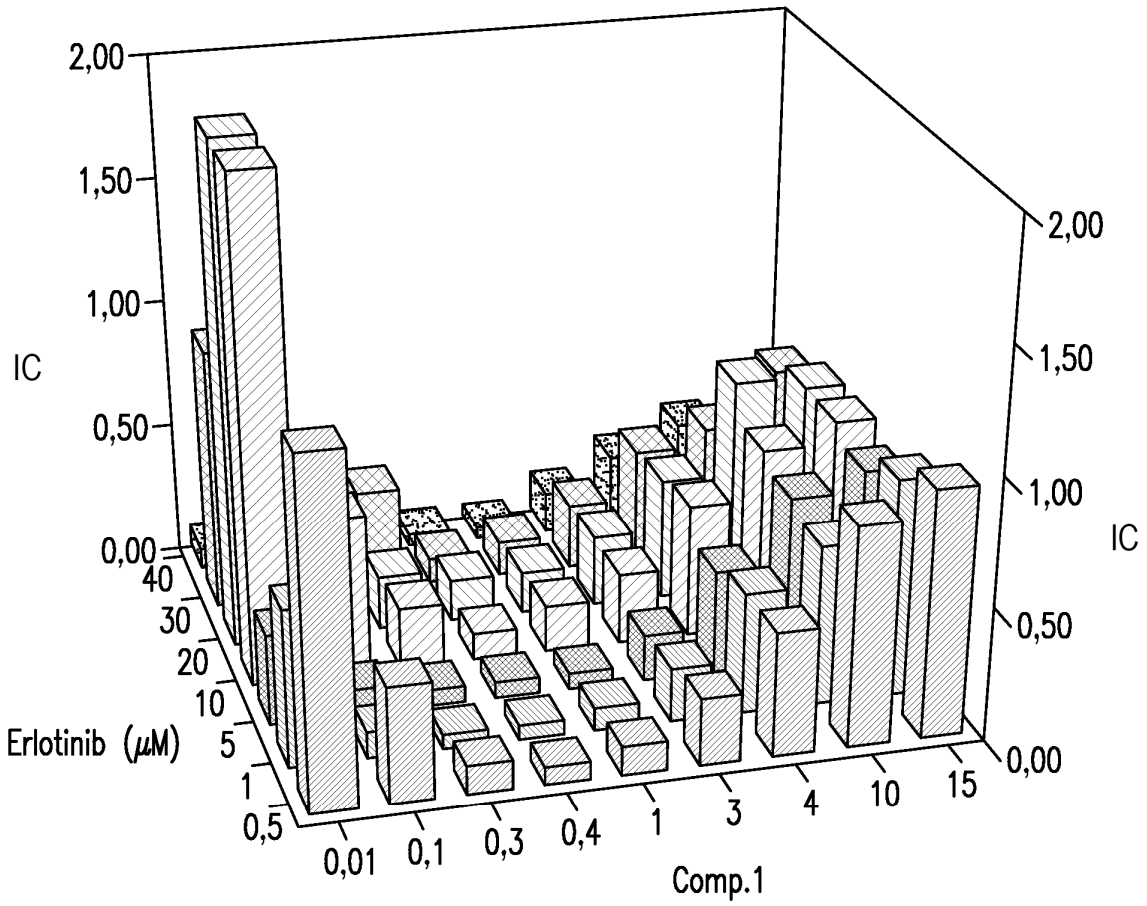

2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00
40
30
20
10
Erlotinib (μM)
5
1
0,5
0,01
0,1
0,3
0,4
1
3
4
10
15
Comp.1
2,00
1,50
1,00
IC
0,50
0,00

FIG. 5D

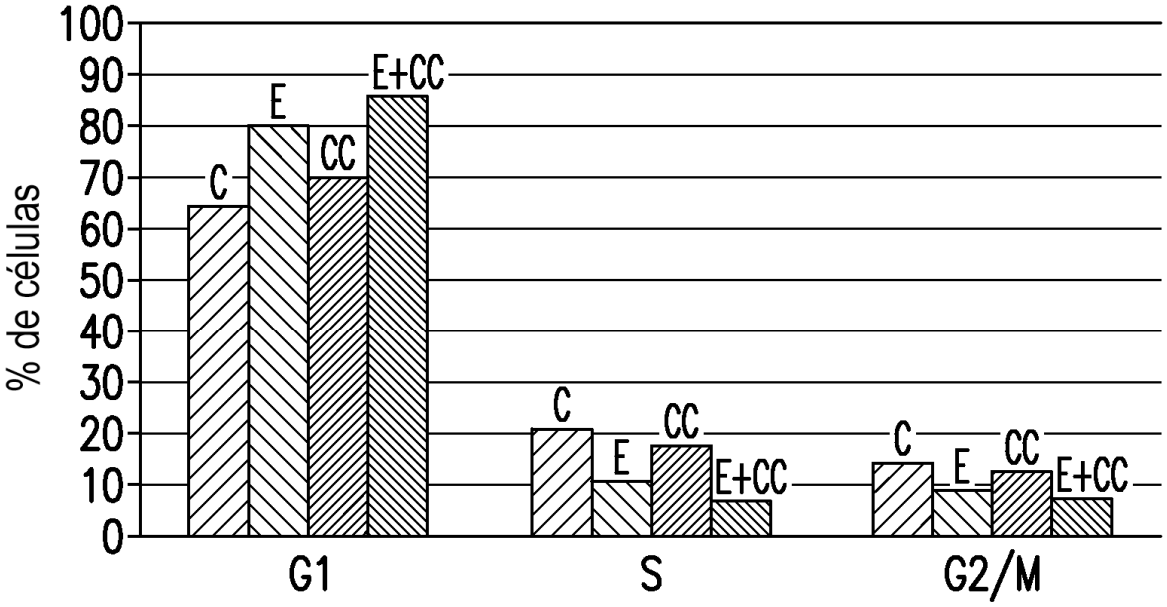

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% de células
C
E
CC
E+CC
C
E
CC
E+CC
C
E
CC
E+CC
G1
S
G2/M

FIG. 6

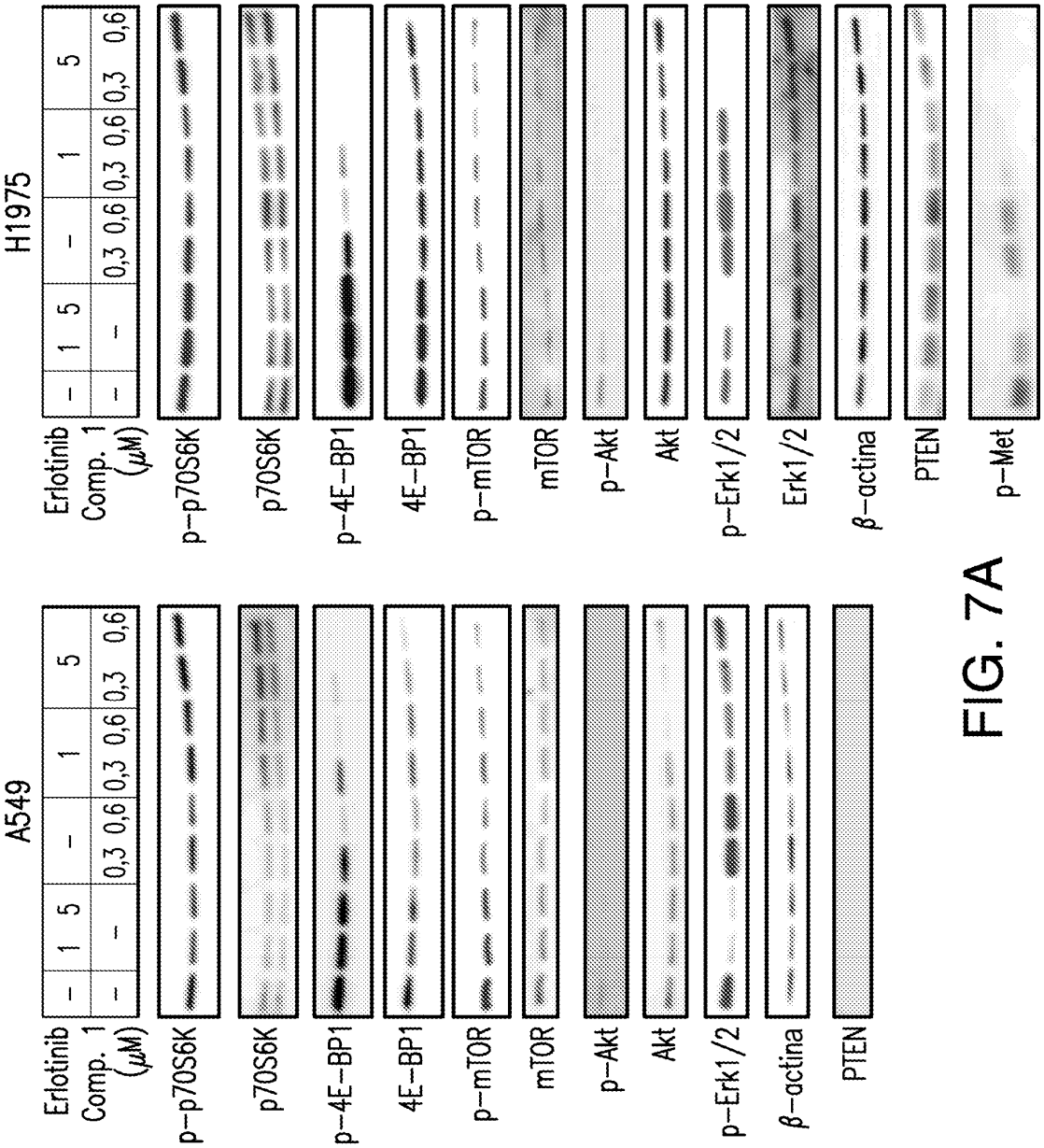

A549
Erlotinib
Comp. 1 (μM)
– 1 5 – 1 5
– – 0,3 0,6 0,3 0,6 0,3 0,6
p–p70S6K
p70S6K
p–4E–BP1
4E–BP1
p–mTOR
mTOR
p–Akt
Akt
p–Erk1/2
β–actina
PTEN
H1975
Erlotinib
Comp. 1 (μM)
– 1 5 – 1 5
– – 0,3 0,6 0,3 0,6 0,3 0,6
p–p70S6K
p70S6K
p–4E–BP1
4E–BP1
p–mTOR
mTOR
p–Akt
Akt
p–Erk1/2
Erk1/2
β–actina
PTEN
p–Met

FIG. 7A

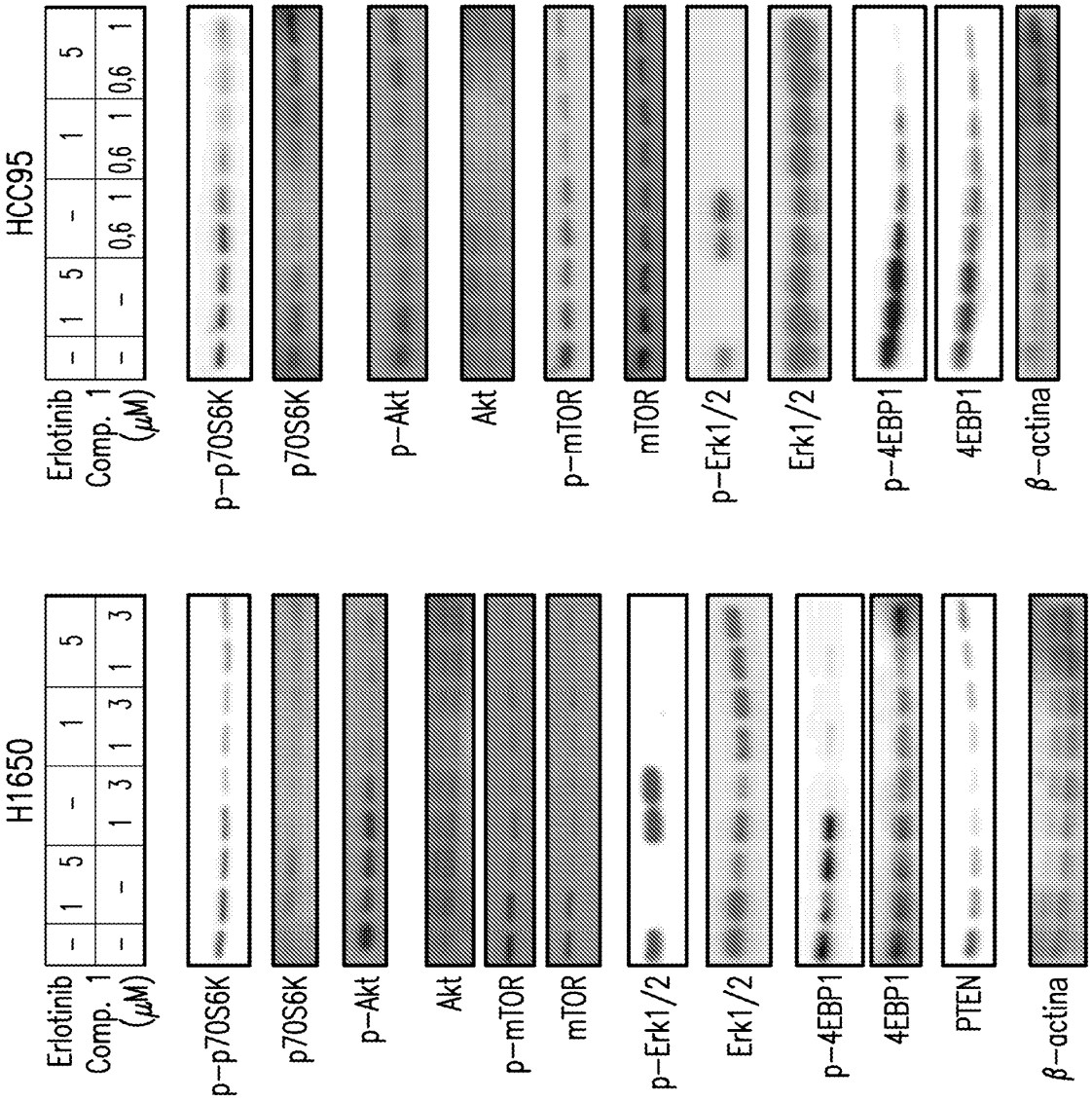

H1650
Erlotinib
Comp. 1 (μM)
– 1 5 – 1 5
– – 1 3 1 3 1 3
p–p70S6K
p70S6K
p–Akt
Akt
p–mTOR
mTOR
p–Erk1/2
Erk1/2
p–4EBP1
4EBP1
PTEN
β–actina
HCC95
Erlotinib
Comp. 1 (μM)
– 1 5 – 1 5
– – 0,6 1 0,6 1 0,6 1
p–p70S6K
p70S6K
p–Akt
Akt
p–mTOR
mTOR
p–Erk1/2
Erk1/2
p–4EBP1
4EBP1
β–actina

FIG. 7B

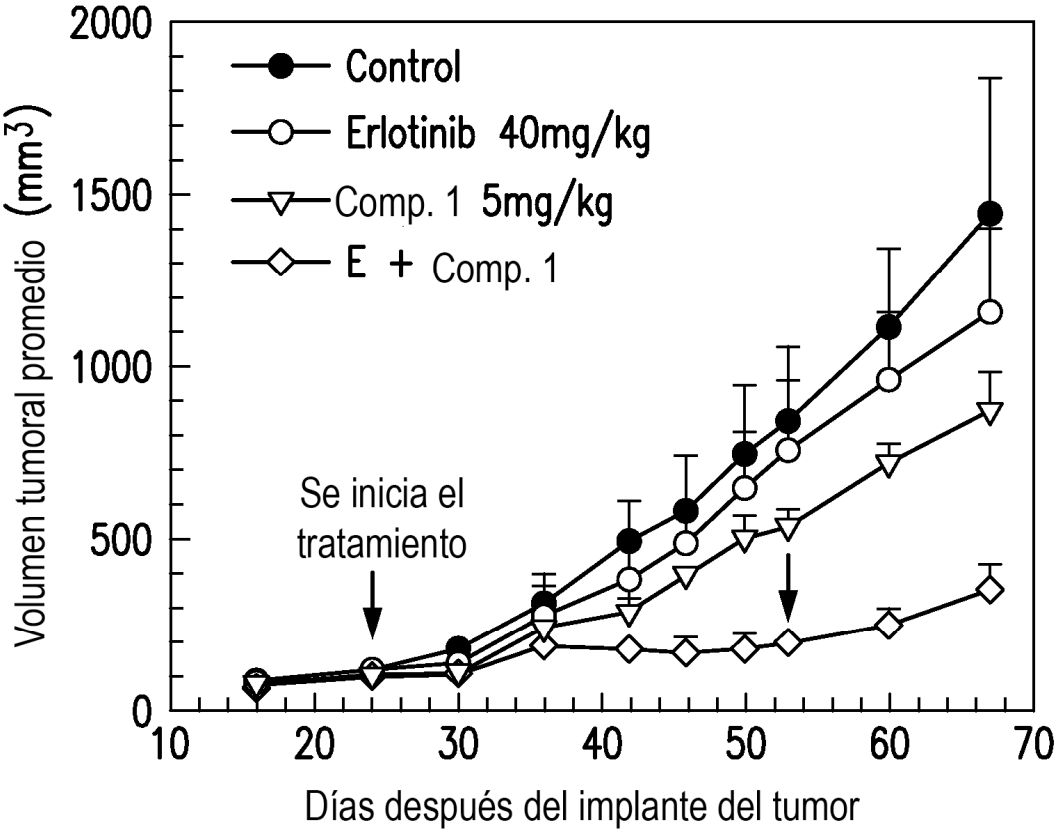

Control
Erlotinib 40mg/kg
Comp. 1 5mg/kg
E + Comp. 1
Se inicia el tratamiento
Volumen tumoral promedio (mm3)
Días después del implante del tumor
0
500
1000
1500
2000
10
20
30
40
50
60
70

FIG. 8

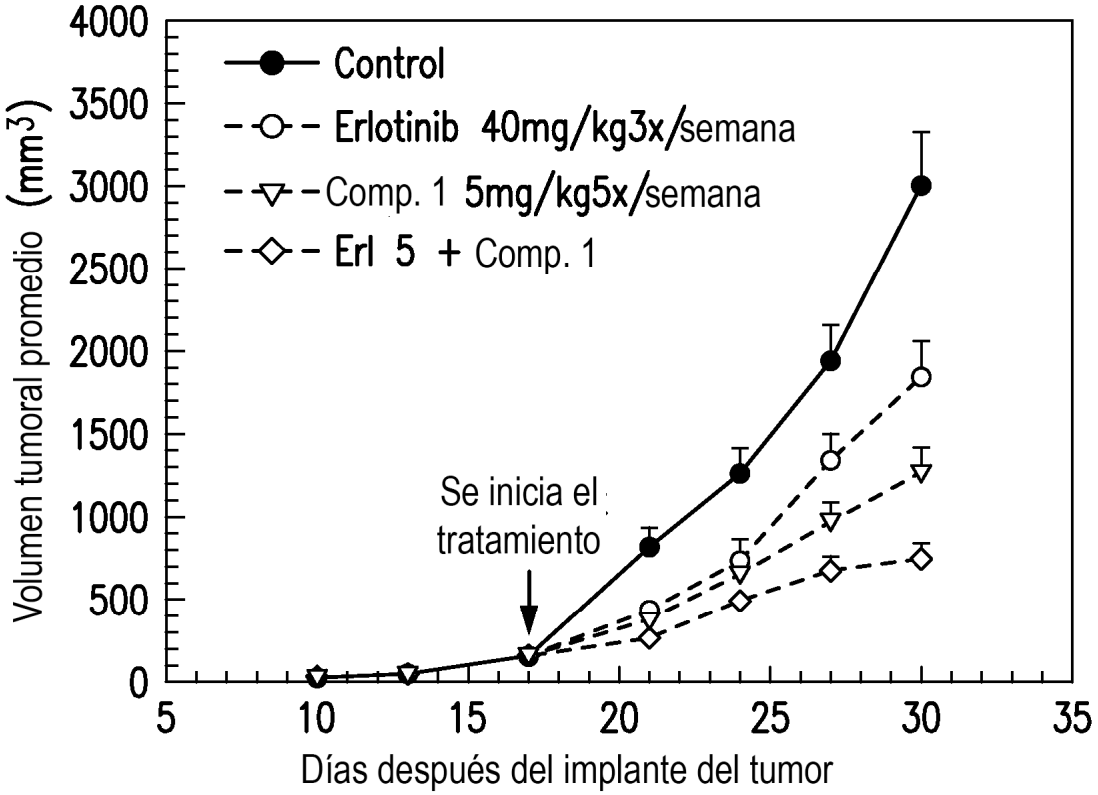

Control
Erlotinib 40mg/kg3x/semana
Comp. 1 5mg/kg5x/semana
Erl 5 + Comp. 1
Volumen tumoral promedio (mm3)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Días después del implante del tumor
Se inicia el tratamiento

FIG. 9