

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 958**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2012 E 18207204 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3466423**

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

30 Prioridad:

19.10.2011 US 201161549034 P
27.01.2012 US 201261591401 P
15.05.2012 US 201261647233 P
31.05.2012 US 201261653436 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2022

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;
LOPEZ-GIRONA, ANTONIA;
RAYMON, HEATHER;
NARLA, RAMA K. y
CHOPRA, RAJESH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 894 958 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer con inhibidores de la quinasa TOR

1. CAMPO

5 Se proporciona en el presente documento 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en métodos para tratar o prevenir el carcinoma hepatocelular en un paciente, donde los métodos comprenden administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto a dicho paciente.

2. ANTECEDENTES

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

Las proteínas quinasas son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y desempeñan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos regulatorios positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteínas quinasas están implicadas en vías de señalización específicas que regulan funciones celulares tales como, pero sin limitarse a, metabolismo, progresión del
20 ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis, y angiogénesis. El mal funcionamiento de la señalización celular se ha asociado con muchas enfermedades, la mayoría de las cuales caracterizadas por incluir cáncer y diabetes. La regulación de la transducción de la señal por citoquinas y la asociación de moléculas señalizadoras con protooncogenes y genes supresores de tumores está bien documentada. De forma similar, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas, y los niveles desregulados de proteínas quinasas. Véase, por
25 ejemplo, Sridhar y col. Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas con las mismas también se han asociado con la regulación de proteínas quinasas. Park y col. Cell 101 (7): 777-787 (2000).

Como las proteínas quinasas regulan casi cada proceso celular, incluyendo el metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular, y supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para varios
30 estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteínas quinasas desempeñan un papel central son procesos celulares asociados con numerosas afecciones patológicas tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

Las proteínas quinasas se han convertido en dianas atractivas para el tratamiento de cánceres. Fabbro y col.,
35 Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002). Se ha propuesto que la implicación de las proteínas quinasas en el desarrollo de malignidades humanas puede ocurrir por:

(1) reorganizaciones genómicas (*p. ej.*, BCR-ABL en leucemia mielógena crónica),

(2) mutaciones que conducen a una actividad quinasa constitutivamente activa como leucemia mielógena aguda y tumores gastrointestinales, (3) desregulación de la actividad quinasa por activación de oncogenes o pérdida de
40 funciones supresoras de tumores, como en cánceres con RAS oncogénico, (4) desregulación de la actividad quinasa por sobreexpresión, como en el caso de EGFR y

(5) expresión ectópica de factores de crecimiento que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento del fenotipo neoplásico. Fabbro y col., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002).

La elucidación de la complejidad de las rutas de proteína quinasa y la complejidad de la relación e interacción entre
45 las diversas proteínas quinasas y las rutas de la quinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos que puedan actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de la proteína quinasa que tengan actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de la quinasa. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de nuevos moduladores de quinasa.

La proteína denominada mTOR (diana de rapamicina en mamíferos), que también se denomina FRAP, RAFTI o
50 RAPT1), es una proteína quinasa Ser/Thr de 2549 aminoácidos, que se ha mostrado que es una de las proteínas más críticas en la ruta mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento y proliferación celular. Georgakis y Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006). mTOR existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2. Mientras mTORC1 es sensible a análogos de rapamicina (tales como temsirolimus o everolimus), mTORC2 es en gran medida insensible a la rapamicina. Notablemente, la rapamicina no es un inhibidor de la quinasa TOR. Varios inhibidores de mTOR han
55 sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. El temsirolimus se aprobó para uso

en carcinoma de células renales en 2007 y el sirolimus se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. El everolimus se aprobó en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que habían progresado a inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial, en 2010 para astrocitoma de células gigantes subependimario (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TS) en pacientes que requieren terapia pero son no candidatos para resección quirúrgica, y en 2011 para tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (PNET) en pacientes con enfermedad no reseccionable, localmente avanzada o metastásica. Permanece una necesidad de inhibidores de la quinasa TOR que inhiban ambos complejos, mTORC1 y mTORC2.

El documento WO 2011/097333 A1 describe inhibidores de la quinasa TOR para el tratamiento de NSCLC o cáncer de cuello uterino. El documento WO 2010/062571 A1 y el documento WO 2011/053518 A1, respectivamente, describen inhibidores de la quinasa mTOR para uso en la terapia del cáncer. Se tratan enfermedades tales como cáncer de mama, mieloma múltiple, linfoma de células B grandes difuso o linfoma no de Hodgkin. La mención o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia sea técnica anterior a la presente solicitud.

3. RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un paciente, donde dicho compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto a dicho paciente.

En una realización, el paciente es un paciente previamente tratado por carcinoma hepatocelular.

En una realización, el carcinoma hepatocelular es carcinoma hepatocelular avanzado.

En una realización, el tratamiento da como resultado una reducción de la actividad metabólica del tumor medida por la formación de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET).

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para conseguir una respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable según lo determinado por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para aumentar el tiempo hasta la progresión (TTP), la supervivencia libre de progresión (PFS) o la supervivencia global (SG) en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para mejorar una afección de acuerdo con el Grupo de Trabajo del Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) para el carcinoma hepatocelular en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de lo anterior, dicho compuesto se administra en una dosis de 15 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día o 60 mg/día a un paciente que lo necesite.

El inhibidor de la quinasa TOR de la presente invención es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo (también denominado "compuesto de la invención"). Otros compuestos se divulgan en esta invención solo con fines de referencia.

Asimismo, según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular. Otros cánceres se divulgan en esta invención solo con fines de referencia.

En determinadas realizaciones, se proporciona en esta invención un compuesto de la invención para su uso en métodos para conseguir un Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable o para mejorar el Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), donde los métodos comprenden administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención a un paciente que tiene carcinoma hepatocelular.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse de manera más completa por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 DEFINICIONES

El inhibidor de la quinasa TOR de la presente invención es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma (también referido como "compuesto de la invención"). Según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular. Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunos ejemplos, de 1 a 6, de 1 a 4, o de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil y -n-hexil; mientras los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropil, -*sec*-butil, -isobutil, -*tert*-butil, -isopentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 2,3-dimetilbutil y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C=CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. En determinados ejemplos, cuando se dice que los grupos alquilo descritos en esta invención están "sustituídos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos ejemplares y realizaciones divulgadas en esta invención, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); hidroxilo; alcoxi; alcoxilalquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂, u O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo "alqueno" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos(C₂-C₈) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinil, -alil, -1-butenil, -2-butenil, -isobutenil, -1-pentenil, -2-pentenil, -3-metil-1-butenil, -2-metil-2-butenil, -2,3-dimetil-2-butenil, -1-hexenil, -2-hexenil, -3-hexenil, -1-heptenil, -2-heptenil, -3-heptenil, -1-octenil, -2-octenil, -3-octenil y similares. El doble enlace de un grupo alqueno puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede no estar sustituido o estar sustituido.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o con puente que puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 grupos alquilo. En algunos ejemplos, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otros ejemplos el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples o con 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. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo ciclohexanona y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (*por ejemplo*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo o antrilo). En algunos ejemplos, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12 o incluso 6 a 10 átomos de carbono en las partes de anillo de los grupos. Los arilos particulares 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 fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillos arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos en el anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunos ejemplos, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, y en otros de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las partes de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinados ejemplos, el sistema de anillos heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo (por ejemplo, isobenzofuran-1,3-diimina), indolilo, azaindolilo (por ejemplo, pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 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 en el anillo están reemplazados, de forma independiente, con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunos ejemplos, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (*es decir*, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclilalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo engloban sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, los grupos imidazolilo,

imidazolinilo e imidazolidinilo. La expresión heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos enlazados por puentes que contienen un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabencimidazolilo; por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, o 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, los grupos piridilo o morfolinilo, que son sustituidos en posiciones 2, 3, 4, 5, o 6, o disustituidos con varios sustituyentes tales como los enumerados más adelante.

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

Un grupo "heterocicilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, donde alquilo y heterociclilo se han definido anteriormente. Los grupos heterocicilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo, o tanto en las porciones alquilo como heterociclilo del grupo. Los grupos heterocicilalquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-ilo metil, piridin-3-il metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)octilo, tetrahidrofuran-2-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo, e indol-2-il propilo.

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

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

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), donde alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), donde alquilo es como se ha definido anteriormente.

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

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquil)₂, donde cada alquilo es, de forma independiente, como se ha definido anteriormente.

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

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) o -C(O)NH₂, donde cada R[#] es, de forma independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterocicililo, sustituido o no sustituido, como se ha definido en esta invención.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R[#]) o -N(alquil)C(O)(R[#]), donde cada alquilo y R[#] son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

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

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: -N(alquil)C(O)N(R[#])₂, -N(alquil)C(O)NH(R[#]), -N(alquil)C(O)NH₂, -

NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]), o -NH(CO)NHR[#], donde cada alquilo y R[#] son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

5 Cuando se dice que los grupos descritos en esta invención, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares divulgados en esta solicitud, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxiálquilo; 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 fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo), ariloxi; aralquiloxi; heterociclioxi; y heterocicliálcoxi.

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

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

40 Como se usa en esta invención y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un inhibidor de la quinasa TOR, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En una realización, el solvato es un hidrato.

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

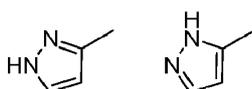
50 Como se usa en esta invención, y a no ser que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un inhibidor de la quinasa TOR que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo,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

55 Como se usa en esta invención y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un inhibidor de la quinasa TOR que carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de los otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de

aproximadamente el 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los inhibidores de la quinasa TOR pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas están incluidas en las realizaciones divulgadas en esta invención, incluyendo mezclas de las mismas. El uso de formas estereoméricamente puras de dichos inhibidores de la quinasa TOR, así como el uso de mezclas de estas formas, se encuentra englobado por las realizaciones divulgadas en esta invención. Por ejemplo, pueden utilizarse mezclas que comprendan cantidades iguales o dispares de los enantiómeros de un inhibidor de la quinasa TOR particular en los métodos y las composiciones divulgados en esta invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse de manera asimétrica mediante el uso de técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, *p. ej.*, Jacques, J., y col., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., y col., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Debería indicarse que los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En otras realizaciones, los inhibidores de la quinasa TOR se aíslan tanto como isómero cis o trans. En otras realizaciones, los inhibidores de la quinasa TOR son una mezcla de los isómeros cis y trans.

"Tautómeros" se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden diferir dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en disolución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros unos de otros:



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

También debería indicarse que los inhibidores de la quinasa TOR pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o pueden enriquecerse isotópicamente, tales como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en esta invención, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayos de unión y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los inhibidores de la quinasa TOR como se describen en esta invención, ya sean radioactivas o no, se encuentren englobadas en el alcance de las realizaciones que se proporcionan en esta invención. En algunos ejemplos, se proporcionan isotopólogos de los inhibidores de la quinasa TOR, por ejemplo, los isotopólogos son inhibidores de la quinasa TOR enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

Según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular. Un "tumor sólido avanzado", como se usa en esta invención, significa un tumor sólido que se ha diseminado localmente o que ha metastatizado o se ha diseminado a otra parte del cuerpo.

"Tratar", como se usa en esta invención, significa un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad (*p. ej.*, un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple), o ralentizar, o parar la progresión o empeoramiento adicional de estos síntomas. En otro ejemplo, el tumor sólido es cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma.

"Prevenir", como se usa en esta invención, significa la prevención del inicio, recurrencia o diseminación, en todo o en parte, de la enfermedad o trastorno (*p. ej.*, un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple),

o un síntoma de los mismos. En otro ejemplo, el tumor sólido es cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma.

La expresión "cantidad efectiva" en relación con un inhibidor de la quinasa TOR significa una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple, o ralentizar o parar la progresión o empeoramiento adicional de estos síntomas, o tratar o prevenir un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple en un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un tumor sólido, linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple. En otro ejemplo, el tumor sólido es cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un paciente en una dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral. Como será evidente para los expertos en la técnica, se espera que la cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR divulgado en esta invención puede variar dependiendo de la gravedad de la indicación que se está tratando.

Los términos "paciente" y "sujeto", como se usan en esta invención, incluyen un animal, incluyendo, pero sin limitarse 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 tiene carcinoma hepatocelular. En una realización, un paciente es un ser humano que tiene carcinoma hepatocelular confirmado histológicamente o citológicamente, incluyendo sujetos que han progresado en (o que no han sido capaces de tolerar) la terapia anticancerígena estándar o para los que no existe terapia anticancerígena estándar. Por ejemplo, un "paciente" o "sujeto" es un paciente con cáncer de mama que ha sido sometido previamente a una mastectomía o que ha sido sometido previamente a una o más de las siguientes terapias: quimioterapia (incluyendo quimioterapia adyuvante (AC)) (por ejemplo, doxorubicina, amrubicina, ciclofosfamida, vinorelbina, metotrexato, o 5-fluorouracilo), terapia con taxanos (por ejemplo, docetaxel o paclitaxel), terapia con moduladores del receptor ER (por ejemplo, tamoxifeno o fulvestrant), terapia con agonistas de la hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) (por ejemplo, Lupron®); terapia con anticuerpos dirigidos frente al receptor HER2/neu (por ejemplo, trastuzumab), terapia con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular A (por ejemplo, bevacizumab), terapia con inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, o exemestano), terapia con mAb anti-IGFR, terapia con inhibidores de PI3K, terapia con gemcitabina, terapia con inhibidores de Mek, terapia con inhibidores de cMet (por ejemplo, ARC 197), terapia con inhibidores de PI3K/mTor (por ejemplo, XL765), terapia con capecitabina, o radioterapia con haz externo de mama completa (WB XRT).

En el contexto de un tumor sólido (por ejemplo un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple, el tratamiento puede evaluarse por la inhibición o retraso de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral o regresión de tumor o tumores primarios y/o secundarios, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, mejora en la calidad de vida, inhibición de factores secretados por el tumor (incluyendo hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), reducciones de los marcadores de hormonas endocrinas (por ejemplo, cromogranina, gastrina, serotonina, y/o glucagón), aparición o recurrencia retardada del tumor o tumores primarios y/o secundarios, desarrollo ralentizado del tumor o tumores primarios y/o secundarios, aparición disminuida del tumor o tumores primarios y/o secundarios, gravedad menor o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento tumoral parado y/o regresión de los tumores, Tiempo De Progresión (TTP) incrementado, Supervivencia sin Progresión (PFS) incrementada, Supervivencia Global (OS) incrementada, entre otros. Como se usa en esta invención, OS significa el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y se mide en la población de intención de tratar. Como se usa en esta invención, TTP significa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor diana; TTP no incluye las muertes. Como se usa en esta invención, PFS significa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor diana o la muerte. En una realización, las tasas de PFS se computarán usando las estimaciones de Kaplan-Meier. En otro ejemplo, el tumor sólido es cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma.

En determinadas realizaciones, el tratamiento de carcinoma hepatocelular puede evaluarse por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (véase Thereasse P., y col. 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., y col. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (versión 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 como sigue:

Lesiones diana	Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global
CR	CR	No	CR
CR	Respuesta incompleta/SD	No	PR
PR	No PD	No	PR
SD	No PD	No	SD
PD	Cualquiera	Sí o no	PD
Cualquiera	PD	Sí o no	PD
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PD

CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; SD = enfermedad estable; y PD = enfermedad progresiva.

- 5 Con respecto a la evaluación de lesiones diana, la respuesta completa (CR) es la desaparición de todas las lesiones diana, la respuesta parcial (PR) es una disminución de al menos el 30% de la suma del diámetro más largo de las lesiones diana, tomando como referencia la suma del diámetro más largo en la línea de base, la enfermedad progresiva (PD) es un incremento de al menos el 20% de la suma del diámetro más largo de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña del diámetro más largo registrada desde que empezó el tratamiento o la aparición de una o más nuevas lesiones y la enfermedad estable (SD) es un encogimiento no suficiente para cualificar la respuesta parcial ni suficiente para cualificar la enfermedad progresiva, tomando como referencia la suma más pequeña del diámetro más largo desde que empezó el tratamiento.
- 10 Con respecto a la evaluación de lesiones no diana, la respuesta completa (CR) es la desaparición de todas las lesiones no diana y la normalización del nivel de los marcadores tumorales; la respuesta incompleta/enfermedad estable (SD) es la persistencia de una o más lesiones no diana y/o el mantenimiento del nivel de los marcadores tumorales por encima de los límites normales, y la enfermedad progresiva (PD) es la aparición de una o más nuevas lesiones y/o la progresión inequívoca de lesiones no diana existentes.
- 15 En algunos ejemplos, el tratamiento del linfoma puede evaluarse por los Criterios de Trabajo internacional (IWC) para linfoma no de Hodgkin (NHL) (véase Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, y col. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), usando las definiciones de respuesta y punto final mostradas a continuación:

Respuesta	Definición	Masas Nodales	Bazo, hígado	Médula Ósea
CR	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	(a) FDG ávido o PET positivo antes de la terapia; se permite la masa de cualquier tamaño si PET es negativo (b) FDG ávido variable o PET negativo; regresión a tamaño normal en CT	No palpable, los nódulos desaparecen	Infiltrado aclarado en biopsia repetida; si es indeterminado por morfología, la inmunohistoquímica debería ser negativa

Respuesta	Definición	Masas Nodales	Bazo, hígado	Médula Ósea
PR	Regresión de enfermedad medible y sin nuevos sitios	Disminución del $\geq 50\%$ en SPD de hasta 6 masas dominantes más grandes; sin incremento en el tamaño de otros ganglios (a) FDG ávido o PET positivo antes de la terapia; uno o más PET positivos en el sitio previamente implicado (b) FDG ávido variable o PET negativo; regresión en CT	Disminución del $\geq 50\%$ en SPD de nódulos (para nódulo único en el diámetro transversal mayor); sin incremento en el tamaño del hígado o bazo	Irrelevante si es positivo antes de la terapia; debe especificarse el tipo de célula
SD	Fracaso para conseguir CR/PR o PD	(a) FDG ávido o PET positivo antes de la terapia; PET positivo en sitios anteriores de la enfermedad y sin nuevos sitios en CT o PET (b) FDG ávido variable o PET negativo; sin cambio en el tamaño de lesiones previas en CT		
PD o enfermedad en recaída	Cualquier nueva lesión o incremento de $\geq 50\%$ de sitios previamente implicados de nadir	Aparición de una(s) nueva(s) lesión(es) $\geq 1,5$ cm en cualquier eje, o $\geq 50\%$ de aumento en SPD de más de un ganglio, o $\geq 50\%$ de aumento en el diámetro más largo de un ganglio previamente identificado ≥ 1 cm en lesiones de eje corto PET positivo si el linfoma es FDG ávido o PET positivo antes de la terapia	Incremento de $\geq 50\%$ de nadir en SPD de cualesquier lesión previa	Implicación nueva o recurrente

Abreviaturas: CR, remisión completa; FDG, [¹⁸F] fluorodesoxiglucosa; PET, tomografía de emisión de positrones; CT, tomografía computarizada; PR, remisión parcial; SPD, suma del producto de los diámetros; SD, enfermedad estable; PD, enfermedad progresiva.

5

Criterio de valoración	Pacientes	Definición	Medido a partir de
Primario			
Supervivencia promedio	Todos	Muerte como resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Supervivencia libre de progresión	Todos	Progresión de la enfermedad o muerte como resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
Secundario			
Supervivencia sin eventos	Todos	Fracaso del tratamiento o muerte como resultado de cualquier causa	Entrada en el estudio
	Todos		

Criterio de valoración	Pacientes	Definición	Medido a partir de
Primario			
Tiempo hasta progresión	En CR	Tiempo hasta la progresión o muerte como resultado de linfoma	Entrada en el estudio
Supervivencia enfermedad sin	En CR o PR	Tiempo hasta la recaída o muerte como resultado de linfoma o toxicidad aguda del tratamiento	Documentación de respuesta
Duración de la respuesta	Todos	Tiempo hasta la recaída o progresión	Documentación de respuesta
Supervivencia específica del linfoma	Todos	Tiempo hasta la muerte como resultado de linfoma	Entrada en el estudio
		Tiempo hasta nuevo tratamiento	Final de primario
Tiempo para el siguiente tratamiento			tratamiento
Abreviaturas: CR: remisión completa; PR: remisión parcial.			

5 En un ejemplo, el criterio de valoración para el linfoma es evidencia de beneficios clínicos. El beneficio clínico puede reflejar una mejora de la calidad de vida, o reducción de los síntomas del paciente, requerimientos de transfusión, infecciones frecuentes, u otros parámetros. El tiempo hasta la reaparición o progresión de los síntomas relacionados con el linfoma también puede usarse en este criterio de valoración.

En algunos ejemplos, el tratamiento del mieloma múltiple puede evaluarse por los Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC) (véase Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, y col. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), usando las definiciones de respuesta y criterio de valoración mostrados a continuación:

10

Subcategoría de Respuesta	Criterios de Respuesta ^a
sCR	CR como se define más adelante más relación normal de FLC y ausencia de células clonales en la médula ósea ^b mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia ^c
CR	Inmunofijación negativa en el suero y orina y desaparición de cualesquiera plasmacitomas en tejido blando y <5% de células plasmáticas en la médula ósea ^b
VGPR	Proteína M detectable en suero y orina por inmunofijación pero no en electroforesis o reducción del 90% o mayor en el nivel de la proteína M en suero más proteína M en orina <100 mg por 24 h
PR	Reducción de ≥50% de la proteína M en suero y reducción de la proteína M en orina en 24 h en ≥90% o a <200mg por 24 h si la proteína M en suero y orina no es medible; ^d ase requiere una disminución de ≥50% en la diferencia entre los niveles de FLC implicado y no implicado en lugar de los criterios de la proteína M

Subcategoría de Respuesta	Criterios de Respuesta ^a
	Si la proteína M en suero y orina no es cuantificable, y
Subcategoría de Respuesta	Criterios de Respuesta ^a
	Si el ensayo de cadenas ligeras libres tampoco es medible, se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje de las células plasmáticas en la médula ósea en el inicio del estudio sea $\geq 30\%$
	Además de los criterios listados anteriormente, si está presente en el inicio del estudio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmacitomas de tejido blando
SD (no recomendado para uso como un indicador de respuesta; la estabilidad de la enfermedad se describe mejor proporcionando las estimaciones del tiempo hasta la progresión)	No cumple con los criterios para CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva

Abreviaturas: CR, respuesta completa; FLC, cadena ligera libre; PR, respuesta parcial; SD, enfermedad estable; sCR, respuesta completa estricta; VGPR, respuesta parcial muy buena; ^aTodas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas hechas en cualquier momento antes de la institución de cualquier terapia nueva; todas las categorías también requieren ausencia de evidencia conocida de lesiones óseas progresivas o nuevas si se realizaran estudios radiográficos. Los estudios radiográficos no se requieren para satisfacer estos requerimientos de respuesta; ^bConfirmación con repetición de biopsia de la médula ósea no necesaria; ^cLa presencia/ausencia de células clonales se basa en la relación κ/λ . Una relación κ/λ anormal por inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Una relación anormal que refleja la presencia de un clon anormal es κ/λ de $>4:1$ o $< 1:2$. ^dEnfermedad medible definida por al menos una de las siguientes mediciones: Células plasmáticas de la médula ósea $\geq 30\%$; Proteína M en suero ≥ 1 g/dl (≥ 10 gm/l)[10 g/l]; Proteína M en orina ≥ 200 mg/24 h; Ensayo de FLC en suero: nivel de FLC implicado ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l); siempre que la relación de FLC en suero sea anormal.

Los procedimientos, convenciones y definiciones descritos más adelante proporcionan una guía para implementar las recomendaciones de la Evaluación de Respuesta para el Grupo de Trabajo para Neuro-Oncología (RANO) respecto a los criterios de respuesta para gliomas de grado alto (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., y col. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972). Las modificaciones primarias a los criterios de RANO para los Criterios para Respuestas de Punto Temporal (TPR) pueden incluir la adición de convenciones operativas para definir cambios en la dosis de glucocorticoides, y la retirada del componente de deterioro clínico de los sujetos para centrarse en las evaluaciones radiológicas objetivas. El escaneo de MRI basal se define como la evaluación realizada al final del periodo de descanso posterior a la cirugía, antes de reiniciar el tratamiento con el compuesto. El MRI basal se usa como la referencia para evaluar la respuesta completa (CR) y la respuesta parcial (PR). Mientras, la SPD más pequeña (suma de los productos de los diámetros perpendiculares) obtenida bien en el inicio del estudio o en evaluaciones posteriores se designará como la evaluación nadir y se utilizará como la referencia para determinar la progresión. Durante los 5 días que preceden a cualquier escaneo MRI definido por el protocolo, los sujetos bien no reciben glucocorticoides o están en una dosis estable de glucocorticoides. Una dosis estable se define como la misma dosis diaria durante los 5 días consecutivos que preceden al escaneo MRI. Si la dosis prescrita de glucocorticoides se cambia en los 5 días anteriores al escaneo basal, se requiere un nuevo escaneo en el inicio del estudio con el uso de glucocorticoides cumpliendo los criterios descritos anteriormente. Se usarán las siguientes definiciones.

Lesiones medibles: Las lesiones medibles son lesiones que aumentan el contraste que pueden medirse bidimensionalmente. Se hace una medición del diámetro tumoral con un aumento máximo (también conocido como el diámetro más largo, LD). El mayor diámetro perpendicular se mide en la misma imagen. Las guías centrales de las mediciones bidimensionales deben cruzarse y se calculará el producto de estos diámetros.

Diámetro mínimo: Imagen ponderada en T1 en la que las secciones trazan un arco de 5 mm con un salto de 1 mm. El LD mínimo de una lesión medible se establece en 5 mm por 5 mm. Pueden requerirse diámetros mayores para la inclusión y/o designación como lesiones diana. Después del inicio del estudio, las lesiones diana que se vuelven más pequeñas que el mínimo requerimiento para la medición o que ya no son susceptibles de medición bidimensional se registrarán en el valor por defecto de 5 mm para cada diámetro menor de 5 mm. Las lesiones que desaparecen se

registrarán como 0 mm por 0 mm.

Lesiones multicéntricas: Las lesiones que se consideran multicéntricas (al contrario que continuas) son lesiones en las que hay tejido cerebral interviniente normal entre las dos (o más) lesiones. Para las lesiones multicéntricas que son focos discretos de mejora, la estrategia es medir separadamente cada lesión mejorada que cumple los criterios de inclusión. Si no hay tejido cerebral normal entre dos (o más) lesiones, se considerarán la misma lesión.

Lesiones no medibles: Todas las lesiones que no cumplan los criterios para enfermedad medible como se ha definido anteriormente, se considerarán lesiones no medibles, así como todas las lesiones no mejoradas y otras verdaderamente no medibles. Las lesiones no mensurables incluyen focos realizados con contraste que son menores que el diámetro más pequeño especificado (es decir, menores de 5 mm por 5 mm), lesiones no realizadas con contraste (p. ej., observadas posteriormente al contraste ponderado en T1, ponderado en T2, o imágenes de recuperación de inversión atenuada de fluido [FLAIR]), lesiones hemorrágicas o predominantemente quísticas o necróticas, y tumor leptomeníngeo. Las lesiones hemorrágicas tienen frecuentemente hipersensibilidad intrínseca ponderada en T1 que podría malinterpretarse como tumor mejorado, y por esta razón, la imagen ponderada en T1 anterior al contraste puede examinarse para excluir la hemorragia en el inicio del estudio o subaguda a intervalos.

En el inicio del estudio, las lesiones se clasificarán de la siguiente manera: lesiones diana: se pueden seleccionar hasta 5 lesiones medibles como lesiones diana, cada una de las cuales mide al menos 10 mm por 5 mm, representativas de la enfermedad del sujeto; lesiones no diana: todas las demás lesiones, incluyendo todas las lesiones no medibles (incluyendo los efectos de masa y hallazgos T2/FLAIR) y cualquier lesión medible no seleccionada como lesión diana. En el inicio del estudio, las lesiones diana deben medirse como se describe en la definición para lesiones medibles y debe determinarse el SPD de todas las lesiones diana. Debe documentarse la presencia de todas las demás lesiones. En todas las evaluaciones posteriores al tratamiento, la clasificación en el inicio del estudio de lesiones como lesiones diana y no diana se mantendrá y las lesiones se documentarán y describirán de una forma consistente en el tiempo (p. ej., se registrarán en el mismo orden en documentos fuente y eCRF). Todas las lesiones medibles y no medibles deben evaluarse usando la misma técnica que en el inicio del estudio (p. ej., los sujetos deben someterse a imagenología en el mismo escáner MRI o al menos con la misma fuerza magnética) durante la duración del estudio para reducir las dificultades en la interpretación de los cambios. En cada evaluación, las lesiones diana se medirán y se calculará el SPD. Las lesiones no diana se evaluarán cualitativamente y las nuevas lesiones, si existen, se documentarán separadamente. En cada evaluación, se determinará una respuesta de punto temporal para las lesiones diana, lesiones no diana, y nueva lesión. La progresión tumoral puede establecerse incluso si solo se evalúa un subconjunto de lesiones. Sin embargo, a no ser que se observe progresión, el estado objetivo (enfermedad estable, PR o CR) solo puede determinarse cuando se evalúan todas las lesiones.

Las evaluaciones de confirmación para respuestas en punto temporal global de CR y PR se realizarán en la siguiente evaluación programada, pero la confirmación puede no ocurrir si los escaneos tienen un intervalo de < 28 días. La mejor respuesta, que incorpora los requerimientos de confirmación, se derivará de la serie de puntos temporales.

En determinadas realizaciones, el tratamiento de un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular o cáncer de mama) puede evaluarse por la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y AKT en la sangre circulante y/o en las células tumorales y/o en biopsias de piel o biopsias/aspirados tumorales, antes, durante y/o después del tratamiento con un inhibidor de la quinasa TOR. Por ejemplo, la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT se evalúa en células B, células T y/o monocitos. En otros ejemplos, el tratamiento de un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal) puede evaluarse por la inhibición de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en muestras de piel y/o biopsias/aspirados tumorales, tal como por la evaluación de la cantidad de pADN-PK S2056 como un biomarcador para rutas de daño en el ADN, antes, durante y/o después del tratamiento con un inhibidor de la quinasa TOR. En otro ejemplo, el tumor sólido es cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. En un ejemplo, la muestra de piel se irradia con luz UV. En el extremo, la inhibición completa hace referencia en el presente documento a la prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye bien prevenir el inicio de un tumor sólido clínicamente evidente totalmente o prevenir el inicio de un estadio clínicamente evidente de un tumor sólido. También se pretende que esté englobada por esta definición la prevención de la transformación en células malignas o parar o revertir la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal). En otro ejemplo, el tumor sólido es cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma.

4.2 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 proporciona valores GI_{50} del Compuesto 1 (FIG. 1A) y del Compuesto 2 (FIG. 1B) frente a determinadas líneas celulares NHL.

La FIG. 2 representa los efectos del Compuesto 1 y del Compuesto 2 en la apoptosis de determinadas líneas celulares

NHL.

La FIG. 3 representa los efectos del Compuesto 2 en la proliferación (A) y viabilidad (B) de determinadas líneas celulares de mieloma múltiple.

5 La FIG. 4 representa los efectos del Compuesto 1 en la proliferación (A) y viabilidad (B) de determinadas líneas celulares de mieloma múltiple.

La FIG. 5 representa los efectos del Compuesto 2 en la proliferación (A) y viabilidad (B) de determinadas líneas celulares de mieloma múltiple.

La FIG. 6 representa los efectos del Compuesto 1 en la proliferación (A) y viabilidad (B) de determinadas líneas celulares de mieloma múltiple.

10 La FIG. 7A representa la potencia del Compuesto 1 en diferentes subtipos (ER+/Her2-, ER+/Her2+, ER-/Her2+ y triple negativo (TN)) de líneas celulares de cáncer de mama. La FIG. 7B representa la correlación de la sensibilidad del Compuesto 1 al estado ER, HER, PIK3CA, y TP53 en líneas celulares de cáncer de mama.

La FIG. 8 representa los efectos del Compuesto 1 en la proliferación de líneas celulares con sensibilidad variada a rapamicina.

15 La FIG. 9 representa la actividad antitumoral del Compuesto 1 en un modelo de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H441.

20 Las FIGS. 10A y 10B representan la actividad antitumoral del Compuesto 1 en un modelo de xenoinjerto de glioblastoma humano U87MG, usando diferentes paradigmas de dosificación. La FIG. 10C representa la cuantificación de células apoptóticas en tumores U87MG por tinción TUNEL. Las FIGS. 10D y 10E representan la cuantificación de Ki67 y CD31, respectivamente, en tumores U87MG.

La FIG. 11 representa el cambio en el peso corporal de ratones en el modelo de xenoinjerto de glioblastoma humano U87MG.

La FIG. 12 representa la actividad antitumoral del Compuesto 2 en un modelo de xenoinjerto de glioblastoma humano U87MG con paradigmas de dosificación de una vez al día.

25 La FIG. 13 representa la actividad antitumoral del Compuesto 2 en un modelo de xenoinjerto de glioblastoma humano U87MG, con una dosificación de dos veces al día.

La FIG. 14 representa la gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier para el Compuesto 1 en un modelo de glioblastoma intracraneal U87MG.

30 La FIG. 15 representa la actividad antitumoral del Compuesto 1 en un modelo de glioblastoma intracraneal derivado de células madre del cáncer G144.

La FIG. 16 representa la gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier para el Compuesto 2 en un modelo de glioblastoma intracraneal U87MG.

La FIG. 17 representa la eficacia del Compuesto 1 en el modelo de hígado ortotópico Hep3B2.1-7.

35 La FIG. 18 representa el efecto del Compuesto 1 en el tamaño tumoral en el modelo de hígado ortotópico Hep3B2.1-7.

La FIG. 19 representa la eficacia del Compuesto 1 en el modelo de xenoinjerto de células plasmáticas de mieloma humano NCI-H929 en ratones SCID.

La FIG. 20 representa la actividad antitumoral del Compuesto 1 en un modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal humano HCT-116 en ratones SCID.

40 La FIG. 21 representa las características en el inicio del estudio de los sujetos de la Parte A.

La FIG. 22 representa el diseño de incremento escalonado de la dosis acelerada de la Parte A (1 + 5) y la definición de DLT.

La FIG. 23 representa los eventos adversos más frecuentes relacionados con el Compuesto 1 (frecuencia global > 20%) y todos los eventos de grado 3/4 relacionados (N=28).

45 La FIG. 24 representa las elevaciones de insulina y de péptido C asociadas con hiperglicemia.

La FIG. 25 representa las concentraciones medias en estado estacionario (\pm SD) para el Compuesto 1 en el día 15 en sujetos humanos.

La FIG. 26 representa la inhibición de la ruta TOR relacionada con la dosis en la sangre de sujetos humanos.

La FIG. 27 representa la respuesta radiológica para un paciente que tiene cáncer de mama ER+/Her2. Este sujeto demostró una reducción del 30% en las lesiones diana en la primera re-estadificación después de 2 ciclos de terapia.

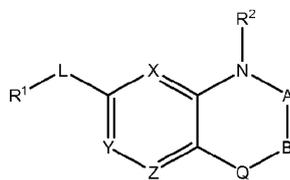
5 La FIG. 28 representa las mejores Respuestas de las Lesiones Diana (n = 19; 9 sujetos sin re-estadificación (7 abandono temprano/PD; 1 no elegible; 1 mieloma)).

La FIG. 29 representa el Nivel de dosis, Duración del tratamiento y Mejor respuesta global (n=27*).

4.3 INHIBIDORES DE LA QUINASA TOR

10 El inhibidor de la quinasa TOR de la presente invención es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma (también referido como "compuesto de la invención"). Otros compuestos se divulgan en esta invención solo con fines de referencia.

Como se divulga en esta solicitud como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

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

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

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

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

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -CH₂C(O)NH-.

35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)CH₂NH-.

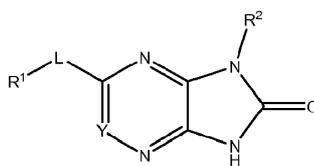
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -CH₂C(O)O-.

40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)CH₂O-.

- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)O-.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NR³-.
- 5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde Y es CR³.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde X y Z son N e Y es CR³.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde X y Z son N e Y es CH.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde X y Z son CH e Y es N.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde Y y Z son CH y X es N.
- 10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde X e Y son CH y Z es N.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.
- 15 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R¹ es H.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.
- 20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde R² es H.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.
- 30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.
- 35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, hidroxilo, cicloalquilo, o heterociclilalquilo.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden ser aquellos donde -A-B-Q- tomados conjuntamente forman -C(O)NH-, X y Z son N e Y es CH, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido, L es un enlace directo, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 45

- 5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.
- 10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo, naftilo, indanilo o bifenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, amino, aminoalquilo C₁₋₁₂, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, -CF₃, alcoxi C₁₋₁₂, ariloxi, arilalcoxi C₁₋₁₂, -CN, -OCF₃, -COR₉, -COOR₉, -CONR₉R_h, -NR₉COR_h, -SO₂R₉, -SO₃R₉ o -SO₂NR₉R_h, donde cada R₉ y R_h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆; o A es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, este anillo heteroaromático monocíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo C₁₋₁₂, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₂, ariloxi, arilalcoxi C₁₋₁₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_i, -COOR_i, -CONR_iR_j, -NR_iCOR_j, -NR_iSO₂R_j, -SO₂R_i, -SO₃R_i o -SO₂NR_iR_j, donde cada R_i y R_j se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆; o A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros de uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo C₁₋₁₂, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₂, ariloxi, arilalcoxi C₁₋₁₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -COR_k, -COOR_k, -CONR_kR_l, -NR_kCOR_l, -NR_kSO₂R_l, -SO₂R_k, -SO₃R_k o -SO₂NR_kR_l, donde cada R_k y R_l se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, y R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 15
- 20
- 25
- 30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X e Y son ambos N y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es metilo sustituido o no sustituido, etilo no sustituido, propilo no sustituido, o una acetamida.
- 30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) no incluyen compuestos donde X e Y son ambos N y Z es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R² es una acetamida.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X es N e Y y Z son ambos CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es una (2,5'-Bi-1H-bencimidazol)-5-carboxamida, y R² es H.
- 35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde uno de X y Z es CH y el otro es N, Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, L es un enlace directo, R¹ es piridina no sustituida, y R² es H, metilo o etilo sustituido.
- Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NH-, R¹ es H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, arilo o cicloalquilo, y L es NH.
- 40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde X y Z son ambos N e Y es CH, -A-B-Q- es -C(O)NR³, R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o 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 la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir compuestos donde R¹ es una oxazolidinona sustituida o no sustituida.
- 45 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) pueden no incluir uno o más de los siguientes compuestos: 1,7-dihidro-2-fenil-8H-purin-8-ona, 1,2-dihidro-3-fenil-6H-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-6-ona, 1,3-dihidro-6-(4-piridinil)-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-1-[(1S)-1-feniletíl]-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, 3-[2,3-dihidro-2-oxo-3-(4-piridinilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]-benzamida, 1-[2-(dimetilamino)etil]-1,3-dihidro-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona, N-[5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxifenil]-N'-[4-(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-purina-9-acético.
- 50
- 55 Como se divulga en esta solicitud como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

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

L es un enlace directo, NH u O;

5 Y es N o CR³;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

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

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

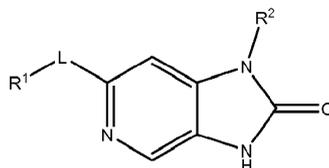
35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

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

40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ia) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

- 5 Como se divulga en esta solicitud como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

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

L es un enlace directo, NH u O;

- 10 R¹ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; y
- R² es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

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

- 20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

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

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

- 25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

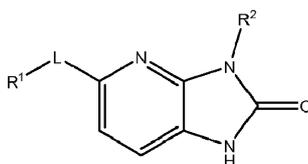
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ib) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

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

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

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

- 40 Como se divulga en esta invención, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ic):



(Ic)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

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

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

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

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

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

- 20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

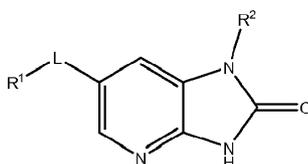
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ic) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

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

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

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

- 35 Como se divulga en esta invención, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Id):



(Id)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

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

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

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

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

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

20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

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

25 Los compuestos heteroarilo de fórmula (Id) pueden ser aquellos donde R² es H.

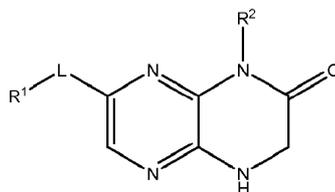
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Id) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

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

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

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

35 Como se divulga en esta solicitud como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ie):



(Ie)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

o no sustituido; y

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

5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

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

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

15 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

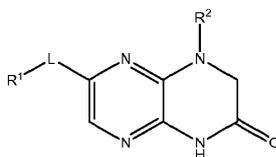
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ie) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

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

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

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

30 Como se divulga en esta solicitud como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (If):



(If)

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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido.

5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como quinolina sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, pirimidina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, o tiofeno sustituido o no sustituido.

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

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

10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

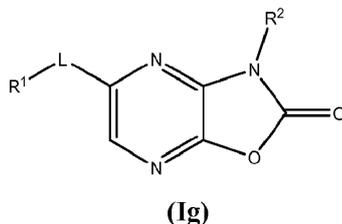
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (If) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido y R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 Como se divulga en esta solicitud como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ig):



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

L es un enlace directo, NH u O;

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

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

35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

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

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

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos donde R² es metilo o etilo sustituido con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

- 5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

- 10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (Ig) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

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

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

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (I) representativos pueden incluir compuestos de la Tabla A.

Tabla A (como referencia)

- 20 (S)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; 1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-6-(naftalen-1-il)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; 1-(3-metoxibencil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; (S)-1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; 6-(4-hidroxifenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 (S)-6-(naftalen-1-il)-1-(1-feniletíl)-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-feniletíl)-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;
- 30 (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-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 (S)-1-(1-feniletíl)-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;
- 40 6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (R)-1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona;
- (S)-1-(1-feniletíl)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona;
- 3-(1-feniletíl)-5-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona; (R)-3-(1-feniletíl)-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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 (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;

ES 2 894 958 T3

- 1-(1-(4-clorofenil)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(1-(4-metilsulfonyl)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 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;
- 10 1-(piperidin-4-ilmetil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(1-(piridin-2-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(1-(piridin-3-il)etil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- N-(4-(2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
- 15 6-(3-metilsulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(3-aminofenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(3-(dimetilamino)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-fenil-6-(quinolin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(1-feniletil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 N-(3-(2-oxo-3-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenil)metanosulfonamida;
- 6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 3-(1-feniletil)-5-(quinolin-5-il)oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(ciclopentilmetil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona
- 6-(4-hidroxifenil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 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-metil benzamida;
- 30 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;
- 35 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;

ES 2 894 958 T3

- 3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzotrilo;
- 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;
- 5 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)benzotrilo;
- 10 1-((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(piridin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 4-(3-(Ciclohexilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)-N-etilbenzamida;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 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;
- 20 6-(4-Hidroxifenil)-1-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-fenil-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(1H-pirazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 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;
- 30 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-Hidroxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-Hidroxifenil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 35 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-metil benzoico;
- N-Metil-4-(2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)benzamida;
- 5 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-Hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(1H-indol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 6-(1H-Benzo[d]imidazol-3-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;
- 15 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)-1 H-imidazo [4,5 -b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 6-(4-(2-Hidroxiopropan-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;
- 25 Hidrocloruro de 6-(4-(5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(5-trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-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;
- 30 1-((1r,4r)-4-(Hidroxi)metil)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;
- 35 6-(4-Hidroxifenil)-1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-(((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)metil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Hidrocloruro de 6-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 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;
- Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 5 1-(Ciclohexilmetil)-6-(4-(oxazol-5-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; hidrocloruro de 6-(2-Metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-(Metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 1-((1s,4s)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 10 6-(3-Metil-1H-piraxol-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;
- Dihidrocloruro de 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 15 6-(4-(5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-(Isopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Hidrocloruro de 4-(2-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;
- 4-(1-((1s,4s)-4-Hidroxiciclohexil)-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)benzamida;
- 6-(4-Hidroxifenil)-1-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 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;
- 25 Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(5-(Hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Hidrocloruro de 6-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-Hidroxifenil)-1-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 30 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;
- 35 6-(4-(5-((Dimetilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Hidrocloruro de 6-(4-hidroxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- Dihidrocloruro de 6-(2-aminobencimidazol-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-4-imidazolino[4,5-b]pirazin-2-ona;
- 6-(2-(Dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 40

- 6-(4-Hidroxifenil)-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-imidazo [4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; hidrocloreto 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 6-(4-(5-(Aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(5-(Hidroximetil)tiófen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- (1r,4r)-4-(6-(4-Hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
- (1s,4s)-4-(6-(4-Hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
- 6-(4-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 20 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)tiófen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(5-(2-Hidroxietil)tiófen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(Hidroximetil)tiófen-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-1-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
- 6-(4-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-1-(2-morfolinoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;

- 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona;
 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (1r,4r)-4-(6-(4-(2-Hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)ciclohexanocarboxamida
 6-(3-Metil-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 10 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;
 15 6-(2-Aminopirimidin-5-il)-1-(ciclohexilmetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; hidrocloreuro de 6-(4-Hidroxifenil)-
 1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(3-Metil-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 1-(Ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 6-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 20 6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (R)-6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 (S)-6-(4-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona;
 25 (1r,4r)-4-(6-(4-(2-Hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-
 il)ciclohexanocarboxamida; y
 6-(4-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona,
 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los
 mismos.

30 Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

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

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

-X-A-B-Y- tomados en conjunto 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;

5 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 la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)CH_2C(O)NH-$.

10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C(O)CH_2NH-$.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C(O)NH-$.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-N(R^2)C=N-$.

15 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -X-A-B-Y- tomados conjuntamente forman $-C(R^2)=CHNH-$.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde L es un enlace directo.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde 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 la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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 la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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.

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

35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

45 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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 la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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.

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

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

10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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.

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

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

20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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 la quinasa TOR de fórmula (II) pueden ser aquellos donde -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.

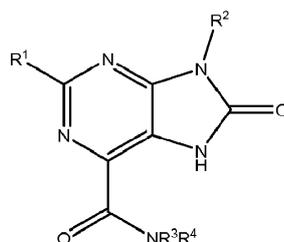
25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-(4-metoxifenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 2-metil-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis((benzoiloxi)metil)ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida o 2-metil-9- β -D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida.

35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir compuestos donde R^2 es un furanósido sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) pueden no incluir compuestos donde R^2 es un furanósido sustituido o no sustituido.

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

40 Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIa):



(IIa)

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

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;

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

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

- 5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

- 10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos donde R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

- 15 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos donde R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

- 20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

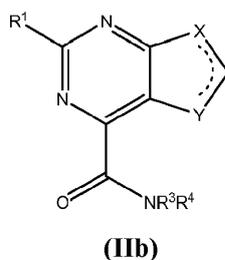
- 25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIa) pueden no incluir 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 8,9-dihidro-8-oxo-9-fenil-2-(3-piridinil)-7H-purina-6-carboxamida, 2-(4-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida,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

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

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

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

- 35 Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIb):



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



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;

5 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 la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde 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 la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde R^2 es alquilo C_{1-8} no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde R^2 es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde



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

30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde



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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden ser aquellos donde R^1 es arilo sustituido, tal como fenilo, y R^2 es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir 9-bencil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 9-[2,3-bis[(benzoiloxi)metil]ciclobutil]-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-bencil-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-(prop-1-enil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-metil-9H-purina-6-carboxamida, 9-(3-hidroxi-propil)-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-carboxamida, 9-fenilmetil-9H-purina-2,6-dicarboxamida, 2-metil-9-fenilmetil-9H-purina-6-carboxamida o 2-metil-9-β-D-ribofuranosil-9H-purina-6-carboxamida.

40 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos donde R^2 es ciclobutilo sustituido cuando



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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos donde R² es un furanósido sustituido cuando



es -N(R²)-CH=N-.

5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos donde R² es pirimidina sustituida cuando



es -C(R²)=CH-NH-.

10 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos donde R² es oxetano sustituido cuando



es -N(R²)-CH=N-.

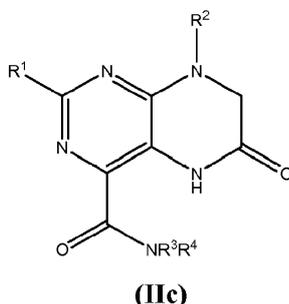
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIb) pueden no incluir compuestos donde R² es ciclopentilo sustituido o un heterociclopentilo cuando

15



es -N(R²)-CH-N-.

Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIc):



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

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

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

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

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

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos donde R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos donde R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

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

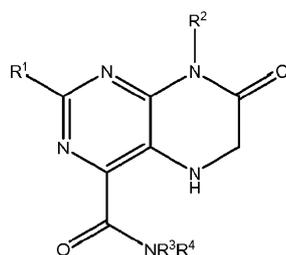
Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido con halo, haloalquilo o alcoxi.

- 5 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIc) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

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

- 10 Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IIId):



(IIId)

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

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

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

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

- 20 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos donde R¹ es arilo sustituido, tal como fenilo sustituido.

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

- 25 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos donde R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclopentilo sustituido o no sustituido.

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

- 30 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos donde R² es alquilo C₁₋₈ no sustituido, tal como metilo no sustituido.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos donde R² es arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo sustituido o no sustituido.

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

- 35 Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos donde R² es cicloalquilo sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo sustituido o no sustituido o cicloheptilo sustituido o no sustituido.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IIId) pueden ser aquellos donde R³ y R⁴ son H.

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (II) representativos pueden incluir compuestos de la Tabla B.

Tabla B. (como referencia)

- 9-bencil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 N-metil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 5 8-oxo-9-fenil-2-(piridin-2-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(2-cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(2-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 N,N-dimetil-8-oxo-9-fenil-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-metil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 10 2-(4-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-o-tolil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-indol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-indol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-9-(4-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 15 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-clorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2,6-difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-cicloheptil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 20 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(quinolin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-ciclopentil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(4-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 25 9-bencil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2,4-diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-cianofenil)-8-oxo-9-fenil-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 30 9-(3-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 4-(6-carbamoil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo;
- 35 9-ciclohexil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-8-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-fenil-2-(piridin-3-il)-9H-purina-6-carboxamida;

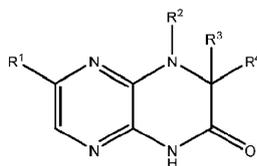
- 6-oxo-8-fenil-2-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxamida;
6-oxo-8-fenil-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydropteridina-4-carboxamida;
2-(3-aminofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida;
- 5 9-Ciclopentil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-terc-Butil-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
[2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N-metilcarboxamida;
2-fenil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina-4-carboxamida;
[2-(3-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo(7-hidropurin-6-il)]-N,N-dimetil carboxamida;
- 10 2-(3-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 15 9-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-9H-purina-6-carboxamida; 9-isopropil-2-(3-hidroxi-fenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il) benzoato de metilo;
2-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 20 2-(3-Cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(2-Hidroxifenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-9-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
2-(4-Cianofenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 25 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-purina-6-carboxamida;
2-(1H-indazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 30 2-(4-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2-Etilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2,5-Diclorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
2-(3-Carbamoilfenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
9-(2,6-Diclorofenil)-2-(3-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 35 2-(2-Hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)purina-6-carboxamida;
2-(1H-indazol-5-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
9-(2,3-Diclorofenil)-2-(3-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;

- 2-[4-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[3-(Hidroximetil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 5 2-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[4-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[3-(1-Hidroxi-isopropil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 10 9-(2-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2,4-Difluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Clorofenil)-8-oxo-2-(3-piridil)-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 15 8-Oxo-2-(3-piridil)-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2,3,4-Trifluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 20 2-[3-(Acetilamino)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(3-hidroxifenil)-8-(2-metoxifenil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridina-4-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-4-il-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-pirazol-3-il-7-hidropurina-6-carboxamida;
 9-(4-Aminociclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 25 2-[3-(Difluorometil)fenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-[5-(Difluorometil)-2-fluorofenil]-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(6-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 30 2-Bencimidazol-6-il-8-oxo-9-[2-(trifluorometil)fenil]-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(5-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 Carbamato de trans-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexilo;
 (R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 35 Carbamato de (cis)-4-(6-Carbamoil-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-ilamino) ciclohexilo;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-Cloropiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

- 2-(cis-4-Hidroxiciclohexilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 (R)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 5 (S)-9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(2-Hidroxietilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-8-oxo-2-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
- 10 9-(Bifenil-2-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida; 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-9-(2-fluorofenil)-8-oxo-7-hidropurina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 15 2-(2-Hidroximetil)fenilamino)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-terc-Butilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(2-fenoxifenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-indazol-4-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 20 2-(2-Hidroxipiridin-3-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Ciclohexilfenil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-Imidazol-2-il)fenil)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 25 2-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-9-(2-metoxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Isopropilfenil)-8-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(1H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-8-oxo-9-(2-(trifluorometil)fenil)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2-Metoxifenil)-2-(2-metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 30 2-(1H-indol-5-il)-9-(2-isopropilfenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(Ciclohexilmetil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-9-isobutil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 9-(trans-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
- 35 9-(cis-4-Metoxiciclohexil)-2-(3-hidroxifenil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(3-Hidroxifenil)-8-oxo-9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;
 2-(4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-9-ciclohexil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purina-6-carboxamida;

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

Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (III):



(III)

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

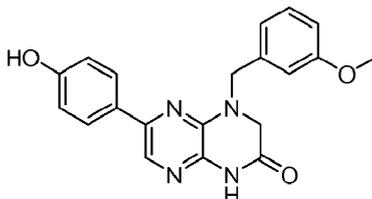
R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

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

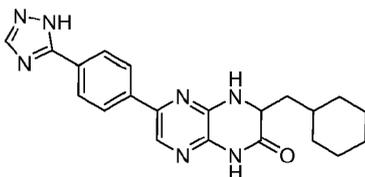
sustituido o no sustituido;

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

o R² y uno de R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido, donde los inhibidores de la quinasa TOR pueden no incluir los compuestos que se muestran a continuación, a saber:

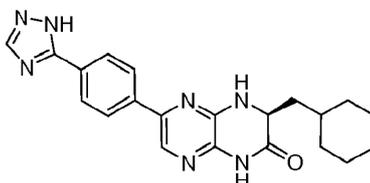


6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



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

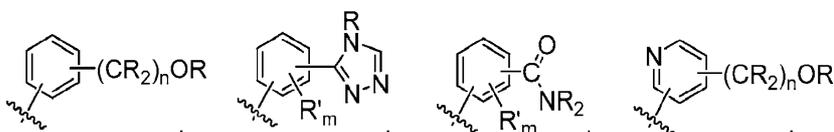
o

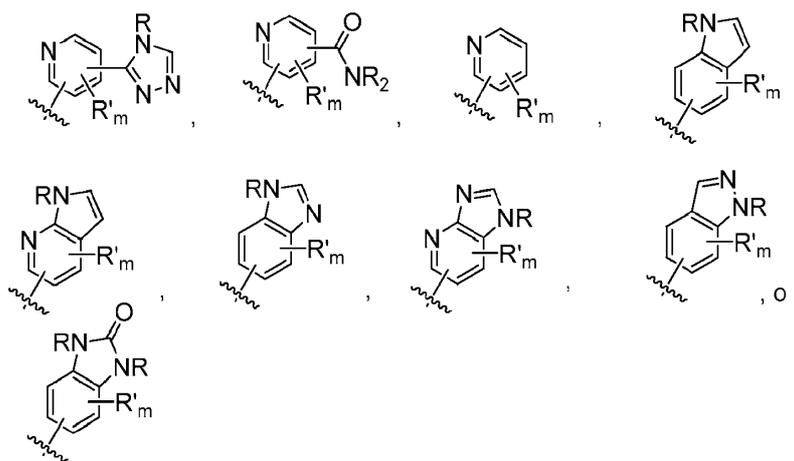


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

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

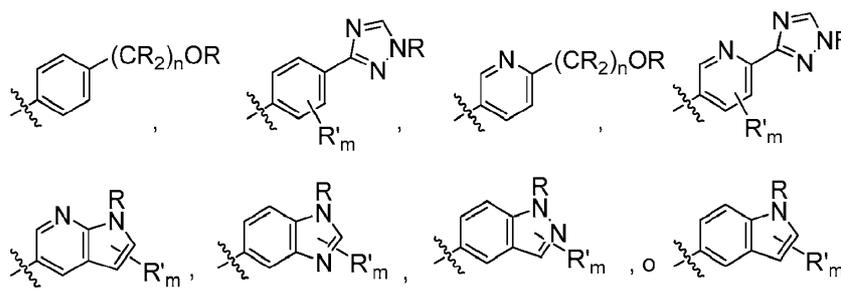
En los compuestos de fórmula (III), R¹ puede ser





5 donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada aparición independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Los expertos en la materia comprenderán que cualquiera de los sustituyentes R' puede estar unido a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados. Los expertos en la materia comprenderán también que enlace de conexión R¹ (indicado mediante la línea ondulante bisectriz) puede estar unido a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en los sistemas de anillos fusionados.

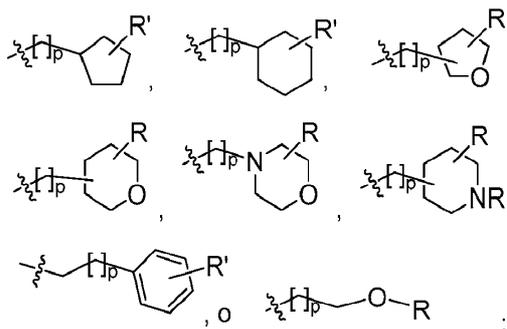
10 En los compuestos de fórmula (III), R¹ puede ser



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

20 En los compuestos de fórmula (III), R² puede ser H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₄-heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₄-arilo sustituido o no sustituido, o alquil C₁₋₄-cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, (alquil C₁₋₄)-fenilo, (alquil C₁₋₄)-ciclopropilo, (alquil C₁₋₄)-ciclobutilo, (alquil C₁₋₄)-ciclopentilo, (alquil C₁₋₄)-ciclohexilo, (alquil C₁₋₄)-pirrolidilo, (alquil C₁₋₄)-piperidilo, (alquil C₁₋₄)-piperazinilo, (alquil C₁₋₄)-morfolinilo, (alquil C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo, o (alquil C₁₋₄)-tetrahidropirranilo, cada uno sustituido opcionalmente.

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

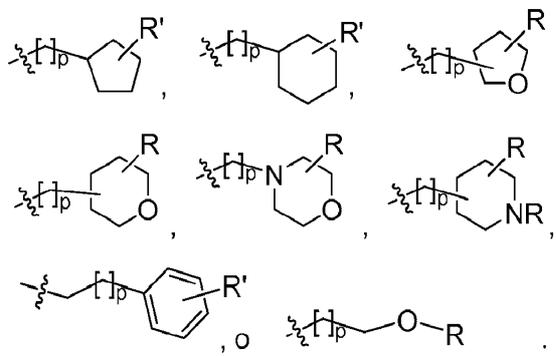


25 donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo);

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

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

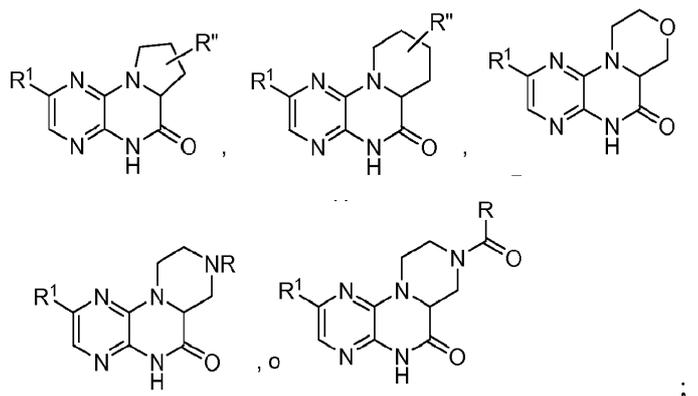
5



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

10

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



donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R² es H, OR, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; y R¹ es como se define en esta solicitud.

15

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

20

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

30

Los compuestos de fórmula (III) pueden tener un grupo R¹ mostrado en esta invención y un grupo R² mostrado en esta invención.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (III) representativos pueden incluir compuestos de la Tabla C.

Tabla C. (como referencia)

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

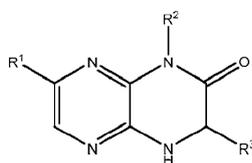
- 6-(3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5-(8-(2-metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;
 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
 3-(6-oxo-8-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzonnitrilo;
- 5 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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahydro-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;
- 10 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;
- 15 4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino [2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 4-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona;
 6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1 H)-ona;
- 20 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;
- 25 6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(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-((tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-idrossipropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 6-(6-(2-idrossipropan-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(1 H)-ona;
 6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 5 4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- 7'-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;
- (R)-6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 (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;
- 15 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;
- 20 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 (S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 40 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;
- 5 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-c]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 10 4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(ciclopentilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-neopentil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona,
- 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2R,3aR)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona,
- 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aR)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(2S,3aS)-2-metoksi-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 25 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 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;
- 30 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
- 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino [2,3 -b]pirazin-5 -ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

- 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 (S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-[6-(1-hidroxi-isopropil)-3-piridil]-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 6-(2-amino-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 6-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-5,10,3a-trihidropirazino[2,3-b]pirrolidino[1,2-e]pirazin-4-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-etil-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 6-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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,
- 25 y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como también se divulga en esta invención como referencia, los inhibidores de la quinasa TOR pueden incluir compuestos que tienen la siguiente fórmula (IV):



(IV)

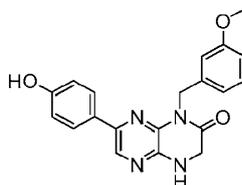
- 30 y sales, clatratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

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

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

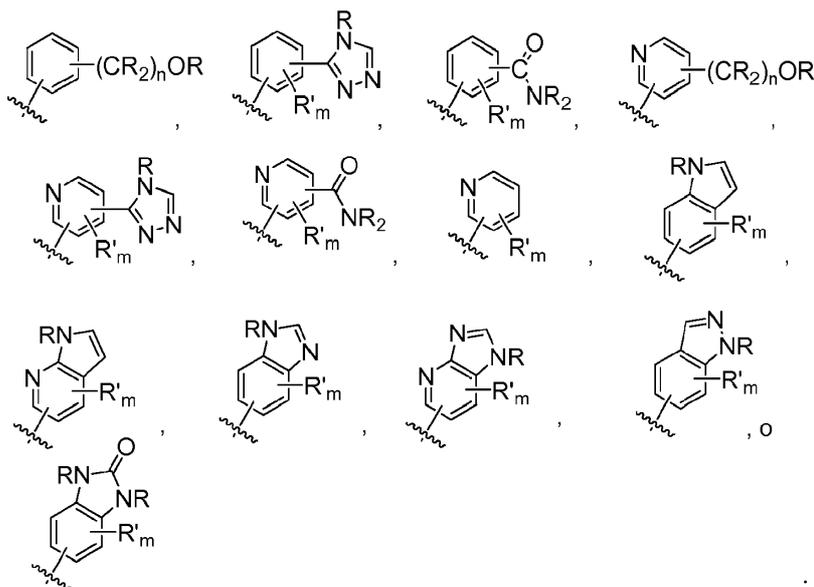
R³ es H, o un alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,

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



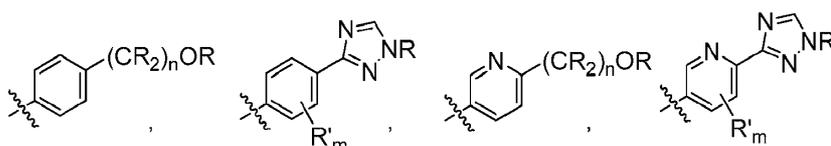
En los compuestos de fórmula (IV), R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo,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

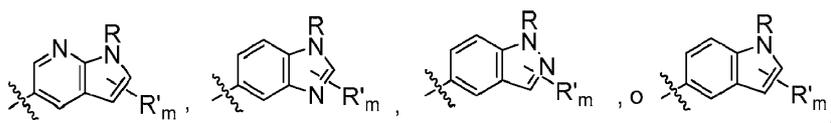
R¹ puede ser



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

En algunos compuestos de fórmula (IV), R¹ puede ser

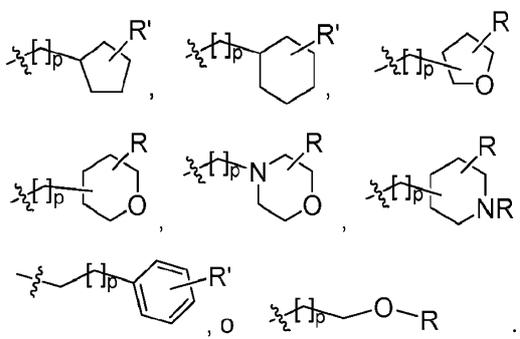




donde R es en cada aparición independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R' es en cada aparición independientemente un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

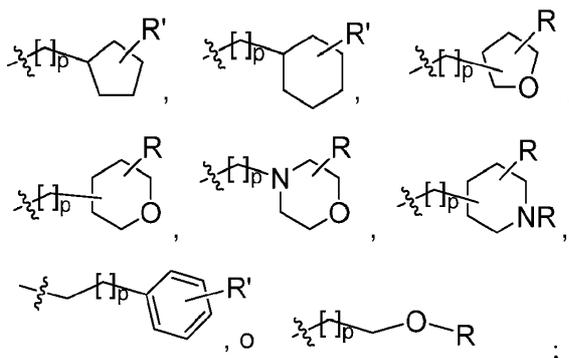
- 5 En los compuestos de fórmula (IV), R² puede ser H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₄ -heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₄ -arilo sustituido o no sustituido, o alquil C₁₋₄ -cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² puede ser H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *isob*utilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, (alquil C₁₋₄)-fenilo, (alquil C₁₋₄)-ciclopropilo, (alquil C₁₋₄)-ciclobutilo, (alquil C₁₋₄)-ciclopentilo, (alquil C₁₋₄)-ciclohexilo, (alquil C₁₋₄)-pirrolidilo, (alquil C₁₋₄)-piperidilo, (alquil C₁₋₄)-piperazinilo, (alquil C₁₋₄)-morfolinilo, (alquil C₁₋₄)-tetrahidrofuranilo, o (alquil C₁₋₄)-tetrahidropiranilo, cada uno sustituido opcionalmente.

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



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

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



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

- 25 En otros compuestos de fórmula (IV), R³ puede ser H.

- R¹ puede ser arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno sustituido opcionalmente. R¹ puede ser fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, aminocarbonilo, halógeno, ciano, hidroxialquilo e hidroxilo. En otros, R¹ puede ser piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, -OR, y -NR₂, donde cada R es independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En aún otros, R¹ puede ser 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o bencimidazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈ sustituido o no

sustituido, y -NR₂, donde R es independientemente H, o un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

En compuestos de fórmula (IV) pueden tener un grupo R¹ mostrado en esta invención y un grupo R² mostrado en esta invención.

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

Los inhibidores de la quinasa TOR de fórmula (IV) representativos pueden incluir compuestos de la Tabla D.

Tabla D. (como referencia)

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

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

- 1-*(trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-*(cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-isopropil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5 7-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-*(cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-*(trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-*(cis*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 10 4-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;
 7-(1H-indazol-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 15 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;
 20 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;
 25 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-*(trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-*(trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-*(cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 30 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;
 35 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
 40 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-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 5 1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 10 7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-morfolinopropil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 20 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;
- 25 (R)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- (S)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 30 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-amino-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 7-(2-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 35 7-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-(1-hidroxiopropan-2-il)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; y
- 1-(2-hidroxietil)-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona,
- y sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 4.4 MÉTODOS PARA PREPARAR LOS INHIBIDORES DE LA QUINASA TOR

Los inhibidores de la quinasa TOR pueden obtenerse mediante metodología sintética estándar muy conocida, *por ejemplo*, March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992. Los materiales

de partida para preparar los compuestos de fórmula (III) e intermedios de los mismos, están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de materiales disponibles comercialmente usando métodos y reactivos sintéticos conocidos.

- 5 Los métodos particulares para preparar los compuestos de fórmula (I) se divulgan en la Patente de EE. UU. N.º 7.981.893, concedida el 19 de julio de 2011. Los métodos particulares para preparar los compuestos de fórmula (II) se divulgan en la Patente de EE. UU. N.º 7.968.556, concedida el 28 de junio de 2011. Los métodos particulares para preparar compuestos de fórmula (III) y (IV) se divulgan en la publicación de EE.UU. 2010/0216781, depositada el 26 de octubre de 2009, y Publicación de EE. UU. N.º 2011/0137028, depositada el 25 de octubre de 2010.

4.5 MÉTODOS DE USO

- 10 Según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular. Otros tumores sólidos, así como el linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple, se divulgan en esta invención únicamente con fines de referencia. En el presente documento se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir el carcinoma hepatocelular en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención a un paciente que tiene carcinoma hepatocelular. En una realización, el carcinoma hepatocelular es resistente a la rapamicina.

15 El linfoma no de Hodgkin puede ser linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma folicular (FL), leucemia mieloide aguda (AML), linfoma de células del manto (MCL), o ALK⁺ linfoma de células grandes anaplásico. El linfoma no de Hodgkin puede ser linfoma no de Hodgkin sólido avanzado.

- 20 Por ejemplo, el tumor sólido es un tumor neuroendocrino. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de origen intestinal. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino no es de origen pancreático. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino es no pancreático de origen intestinal. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino tiene un origen primario desconocido. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino es un tumor con producción endocrina sintomático o un tumor no funcional. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino no se puede reseccionar localmente, es metastásico moderado, bien diferenciado, bajo (grado 1) o intermedio (grado 2).

- 25 El tumor sólido puede ser cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

El tumor sólido puede ser glioblastoma multiforme (GBM).

Según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular (CHH).

- 30 El tumor sólido puede ser cáncer de mama. El cáncer de mama puede ser positivo para el receptor estrógeno (ER+, ER+/Her2- o ER+/Her2+). El cáncer de mama puede ser receptor de estrógeno negativo (ER-/Her2+). El cáncer de mama puede ser triple negativo (TN) (cáncer de mama que no expresa los genes y/o proteína correspondiente al receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), y que no sobreexpresa la proteína Her2/neu).

El tumor sólido puede ser cáncer colorrectal (CRC).

El tumor sólido puede ser cáncer salivar.

El tumor sólido puede ser cáncer pancreático.

- 35 El tumor sólido puede ser cáncer adenoquístico.

El tumor sólido puede ser cáncer adrenal.

El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomioma, o paraganglioma.

El tumor sólido puede ser un tumor sólido avanzado.

- 40 Por ejemplo, el tumor sólido avanzado es un tumor neuroendocrino. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de origen intestinal. En determinadas realizaciones, el tumor neuroendocrino no es de origen pancreático. Para realizaciones ejemplares, el tumor neuroendocrino es no pancreático de origen intestinal. Para realizaciones ejemplares, el tumor neuroendocrino tiene un origen primario desconocido. Para realizaciones ejemplares, el tumor neuroendocrino es un tumor con producción endocrina sintomático o un tumor no funcional. Por ejemplo, el tumor neuroendocrino no se puede reseccionar localmente, es metastásico moderado, bien diferenciado,
- 45 bajo (grado 1) o intermedio (grado 2).

El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

El tumor sólido avanzado puede ser glioblastoma multiforme (GBM).

En una realización de la presente invención, el carcinoma hepatocelular (HCC) es un carcinoma hepatocelular avanzado.

El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de mama. El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de mama positivo para el receptor estrógeno (ER+, ER+/Her2- o ER+/Her2+). El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de mama ER+/Her2-. El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de mama ER+/Her2+. El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de mama ER-/Her2+. El tumor sólido avanzado puede ser cáncer de mama triple negativo (TN).

5 El tumor sólido avanzado puede ser cáncer colorrectal (CRC).

El tumor sólido avanzado puede ser cáncer salivar.

El tumor sólido avanzado puede ser cáncer pancreático.

El tumor sólido avanzado puede ser cáncer adenoquístico.

El tumor sólido avanzado puede ser cáncer adrenal.

10 El tumor sólido avanzado puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma.

El linfoma no de Hodgkin puede ser linfoma de células B grandes difuso (DLBCL).

15 En una realización, en esta invención se proporciona un compuesto de la invención para usar 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, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, tal como carcinoma hepatocelular avanzado. En otra realización, el método tiene la finalidad de incrementar las tasas de Supervivencia Sin Progresión, como se determina por las estimaciones de Kaplan-Meier.

20 En una realización, en esta invención se proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para prevenir o retrasar un Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de enfermedad progresiva en un paciente, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención para un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, tal como carcinoma hepatocelular avanzado. La prevención o retraso de enfermedad progresiva puede caracterizarse o conseguirse por un cambio en el tamaño global de las lesiones diana de, por ejemplo, entre -30 % y +20 % comparado con el pretratamiento. El cambio en el tamaño de las lesiones diana puede ser una reducción en el tamaño global de más del 30 %, por ejemplo, una reducción de más del 50 % en las lesiones diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede caracterizarse o conseguirse por una reducción en el tamaño o un retraso en la progresión de lesiones no diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por una reducción en el número de las lesiones diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por una reducción en el número o cualidad de las lesiones no diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la ausencia o la desaparición de las lesiones diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la ausencia o desaparición de las lesiones no diana comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la prevención de nuevas las lesiones comparado con el pretratamiento. La prevención puede conseguirse o caracterizarse por la prevención de signos o síntomas clínicos de progresión de la enfermedad comparado con el pretratamiento, tal como caquexia o aumento del dolor relacionado con el cáncer.

35 En ciertas realizaciones, el método es para disminuir el tamaño de las lesiones diana en un paciente en comparación con el tratamiento previo.

En ciertas realizaciones, para disminuir el tamaño de una lesión no diana en un paciente en comparación con el pretratamiento.

40 En ciertas realizaciones, el método es para lograr una reducción en el número de lesiones diana en un paciente en comparación con el pretratamiento.

En determinadas realizaciones, el método es para conseguir una reducción en el número de las lesiones no diana en un paciente en comparación con el pretratamiento.

En determinadas realizaciones, el método es para conseguir la ausencia de todas las lesiones diana en un paciente.

45 En determinadas realizaciones, el método es para conseguir la ausencia de todas las lesiones no diana en un paciente.

En determinadas realizaciones, el método es para tratar el carcinoma hepatocelular, como el carcinoma hepatocelular avanzado, donde el tratamiento da como resultado una respuesta completa, una respuesta parcial o una enfermedad estable, según lo determinado por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

50 En determinadas realizaciones, el método es para tratar el carcinoma hepatocelular, como el carcinoma hepatocelular avanzado, donde el tratamiento da como resultado una reducción del tamaño de la lesión diana, una reducción del tamaño de la lesión no diana y/o la ausencia de nuevas lesiones diana y/o no diana, en comparación con el tratamiento previo.

En algunas realizaciones, el método es para tratar el carcinoma hepatocelular, como el carcinoma hepatocelular avanzado, donde el tratamiento da como resultado la prevención o el retraso de la progresión clínica, como la caquexia o el aumento del dolor relacionado con el cáncer.

5 Se divulgan como referencia en esta invención métodos para inducir una respuesta terapéutica caracterizada con los International Workshop Criteria (IWC) para NHL (véase, Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, y col. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; (25) 579-586) de un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene linfoma no de Hodgkin. También se divulgan como referencia en esta invención métodos para lograr la remisión completa, la remisión parcial o la enfermedad estable, según los Criterios del Taller Internacional (IWC) para NHL en un paciente, que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene linfoma de no Hodgkin. También se divulgan como referencia en esta invención métodos para conseguir un incremento en la supervivencia global, supervivencia sin progresión, supervivencia sin eventos, tiempo hasta la progresión, supervivencia sin enfermedad o supervivencia sin linfoma, según lo determinado por los Criterios del Taller Internacional (IWC) para NHL en un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene linfoma de no Hodgkin.

10 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada con los Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC) (véase, Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, y col. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7) de un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene mieloma múltiple. En esta invención también se divulgan como referencia métodos para conseguir una respuesta completa estricta, respuesta completa, o respuesta parcial muy buena, como se determina por los Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme para Mieloma Múltiple (IURC) en un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene mieloma múltiple. En esta invención también se divulgan como referencia métodos para conseguir un incremento en la supervivencia global, supervivencia sin progresión, supervivencia sin eventos, tiempo hasta la progresión, supervivencia sin enfermedad en un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene mieloma múltiple.

20 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada con el Grupo de Trabajo para la Evaluación de la Respuesta para Neuro-Oncología (RANO para GBM) (véase, Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., y col. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1963-1972) de un paciente, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que tiene glioblastoma multiforme. En una realización, puede usarse RANO para establecer la proporción de sujetos sin progresión a los 6 meses desde el Día 1 respecto a los sujetos evaluables para eficacia en el tipo GBM.

30 En otra realización, se proporciona en esta invención un compuesto de la invención para su uso en un método para mejorar el Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de un paciente, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención a un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, como carcinoma hepatocelular avanzado.

40 En otra realización, se proporciona en esta invención un compuesto de la invención para su uso en un método para inducir una respuesta terapéutica evaluada por el resultado de la tomografía por emisión de positrones (PET) de un paciente, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención a un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, tal como carcinoma hepatocelular avanzado. En determinadas realizaciones, el tratamiento da como resultado una reducción de la actividad metabólica del tumor, por ejemplo, según se mide mediante la formación de imágenes de PET.

45 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada por una reducción en los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide, tales como diarrea y/o eritema, y/o una reducción en los marcadores de hormonas endocrinas, tales como cromogranina, gastrina, serotonina, y/o glucagón.

50 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La inhibición de la fosforilación puede evaluarse en una muestra biológica del paciente, tal como en sangre circulante y/o células tumorales, biopsias de la piel y/o biopsias o aspirado tumoral. La cantidad de inhibición de la fosforilación puede evaluarse por comparación de la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR. En esta invención también se divulgan como referencia métodos para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 o AKT en un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que

comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilado en dicho paciente, y comparar dicha cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilado con la de dicho paciente antes de la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR.

- 5 El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT puede evaluarse en células B, células T y/o monocitos.

10 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inhibir la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en una muestra biológica de un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilado en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR, donde menos S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR respecto a la cantidad de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR indica inhibición. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT puede evaluarse en células B, células T y/o monocitos.

20 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inhibir la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La inhibición de ADN-PK puede evaluarse en la piel del paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, en un ejemplo, en una muestra de piel irradiada con luz UV de dicho paciente. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La inhibición de ADN-PK puede evaluarse en una biopsia o aspirado tumoral de un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. La inhibición puede evaluarse midiendo la cantidad de ADN-PK S2056 fosforilado (también conocido como pADN-PK S2056) antes y después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. En esta invención también se divulgan como referencia métodos para medir la inhibición de la fosforilación de ADN-PK S2056 en una muestra de un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente, medir la cantidad de ADN-PK S2056 fosforilado presente en la muestra de piel y comparar dicha cantidad de ADN-PK S2056 fosforilado con la de una muestra de piel de dicho paciente antes de la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma. La muestra de piel puede irradiarse con luz UV.

45 En esta invención también se divulgan como referencia métodos para inhibir la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en una muestra de piel de un paciente que tiene un tumor sólido (por ejemplo, un tumor neuroendocrino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer salivar, cáncer pancreático, cáncer adenoquístico o cáncer adrenal), linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa TOR a dicho paciente y comparar la cantidad de ADN-PK fosforilado en una muestra biológica de un paciente obtenida antes y después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR, donde menos ADN-PK fosforilado en dicha muestra biológica obtenida después de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR respecto a la cantidad de ADN-PK fosforilado en dicha muestra biológica obtenida antes de la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR indica inhibición. El tumor sólido puede ser cáncer esofágico, cáncer renal, leiomiomasarcoma, o paraganglioma.

55 En una realización, un compuesto de la invención es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino-[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Compuesto 1). Como se divulga en esta invención como referencia, el Compuesto 2 es 1-etil-7-(2-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

60 Un inhibidor de la quinasa TOR puede combinarse con radioterapia o cirugía. En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención se administra a un paciente que está siendo sometido a radioterapia, ha sido sometido previamente a radioterapia o se someterá a radioterapia. En determinadas realizaciones, un compuesto de la

invención se administra a un paciente que ha sido sometido a cirugía para eliminar el tumor.

En esta invención se proporciona además un compuesto de la invención para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que han sido tratados previamente para carcinoma hepatocelular pero que no responden a terapias estándar, así como a aquellos que no han sido tratados previamente. En esta invención se proporciona además un compuesto para uso en métodos de tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular que se han sometido a una cirugía en un intento de tratar la afección en cuestión, así como aquellos que no se han sometido a la misma. Debido a que los pacientes con carcinoma hepatocelular tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento administrado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto podrá determinar fácilmente sin experimentación indebida los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no farmacológica que pueden utilizarse de manera eficaz para tratar a un paciente individual con carcinoma hepatocelular.

En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en esta invención comprenden el uso de un kit que comprende un inhibidor de la quinasa TOR proporcionado en esta invención.

En determinadas realizaciones, se proporciona en esta invención un compuesto de la presente invención para su uso en métodos para tratar o prevenir el carcinoma hepatocelular, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto a un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde dicho compuesto es un componente de un kit proporcionado en esta invención.

En determinadas realizaciones, el método comprende además monitorizar la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la quinasa TOR de un paciente que tiene carcinoma hepatocelular evaluando la inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción del o de los tumores primario y/o secundarios, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, mejora en la calidad de vida, inhibición de los factores secretados por el tumor (incluyendo hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), aparición retrasada del o de los tumores primario y/o secundarios, desarrollo ralentizado del o de los tumores primario y/o secundarios, aparición disminuida del o de los tumores primario y/o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral y/o regresión de los tumores, inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT, o inhibición de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK), donde dicho inhibidor de la quinasa TOR y los medios para evaluar la respuesta al tratamiento son componentes de un kit proporcionado en esta invención. paraganglioma. La inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1, y/o AKT puede medirse en la sangre, piel, tumor, y/o células tumorales circulantes (CTC) en la sangre por varias metodologías incluyendo citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica (IHC), inmunofluorescencia (IF) usando anticuerpos específicos de la fosforilación. La inhibición de la actividad ADN-PK puede medirse en la sangre, piel y/o células tumorales circulantes (CTC) en la sangre monitorizando la fosforilación de sustratos de ADN-PK, tales como ADN-PK en sí mismo y XRCC4. La inhibición de la actividad ADN-PK también puede medirse monitorizando la acumulación del daño en el ADN bicatenario en tejidos y/o células, tales como las que se han mencionado anteriormente.

En otras realizaciones, el carcinoma hepatocelular es aquel en el que está activada la ruta PI3K/mTOR. En determinadas realizaciones, el carcinoma hepatocelular es aquel en el que está activada la ruta PI3K/mTOR debido a pérdida de PTEN, una mutación en PIK3CA o sobreexpresión de EGFR, o una combinación de los mismos.

4.6 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un paciente, donde dicho compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto a dicho paciente.

El inhibidor de la quinasa TOR de la presente invención es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridina-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma (también referido como "compuesto de la invención"). Asimismo, según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular.

En esta invención se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR y composiciones que comprenden una cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR y un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en esta invención es adecuada para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

Los inhibidores de la quinasa TOR pueden administrarse a un paciente oralmente o parenteralmente en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones y jarabes. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar mediante métodos comúnmente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, como un excipiente (*p*).

5 *ej.*, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (*p. ej.*, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (*p. ej.*, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (*p. ej.*, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante (*p. ej.*, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (*p. ej.*, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (*p. ej.*, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (*p. ej.*, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (*p. ej.*, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (*p. ej.*, agua) y cera base (*p. ej.*, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR en la composición farmacéutica, puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente en una dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

15 La dosis de un inhibidor de la quinasa TOR que se va a administrar a un paciente es bastante ampliamente variable y puede estar sujeta al criterio de un profesional sanitario. En general, los inhibidores de la quinasa TOR pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un paciente, pero la dosificación anterior puede variar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del paciente y el tipo de administración. En una realización, la dosis es aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un paciente, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un paciente o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un paciente a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un paciente. En una realización, se administra una dosis al día. En otra realización, se administran dos dosis al día. En cualquier caso dado, la cantidad del inhibidor de la quinasa TOR que se administre dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

20 En otra realización, el método comprende la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día del inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita. En una realización particular, los métodos comprenden la administración de 15 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día o 60 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita. En otra, los métodos comprenden la administración de 0,5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día, 4 mg/día, 8 mg/día, 16 mg/día, 20 mg/día, 25 mg/día, 30 mg/día o 40 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita.

35 En otra realización, el método comprende la administración de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita. En una realización particular, los métodos comprenden la administración de 0,1 mg/día, 0,5 mg/día, 1 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 45 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 75 mg/día, 100 mg/día, 125 mg/día, 150 mg/día, 200 mg/día, 250 mg/día, 300 mg/día, 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de un inhibidor de la quinasa TOR a un paciente que lo necesita.

45 En otra realización, en esta invención se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del inhibidor de la quinasa TOR.

50 En una realización particular, en esta invención se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg o 800 mg del inhibidor de la quinasa TOR.

55 En otra realización, en esta invención se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg del inhibidor de la quinasa TOR. En una realización particular, en esta memoria se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg o 60 mg de un inhibidor de la quinasa TOR.

El inhibidor de la quinasa TOR puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces diariamente.

El inhibidor de la quinasa TOR puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, el inhibidor de la quinasa TOR se administra con una comida y agua. En otra realización, el inhibidor de la quinasa TOR se dispersa en agua o zumo (*p.ej.*, zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión. En otra realización, cuando se administra oralmente, el inhibidor de la quinasa TOR se administra en un estado de ayuno.

El inhibidor de la quinasa TOR también puede administrarse intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, mucosalmente, por inhalación, o tópicamente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a criterio del profesional sanitario y puede depender en parte del lugar de la afección médica.

En una realización, el inhibidor de la quinasa TOR está contenido en una cápsula sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

En otra realización, se comprenden en una composición una cantidad efectiva del inhibidor de la quinasa TOR y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable, donde un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Pueden formularse composiciones para que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando un inhibidor de la quinasa TOR con un portador o diluyente adecuado y rellenando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Pueden prepararse comprimidos por compresión directa, por granulación húmeda, o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. En una realización, la composición farmacéutica está libre de lactosa. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Podría ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante puede elegirse de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como un sabor y sellante, o con agentes protectores que forman una película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un inhibidor de la quinasa TOR como un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, que puede modificarse por la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Se usan ampliamente bases para supositorios miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

El efecto del inhibidor de la quinasa TOR puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo lentamente soluble del inhibidor de la quinasa TOR e incorporarse en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye elaborar gránulos de varias velocidades de disolución diferentes y rellenar cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción duradera, disolviendo o suspendiendo el inhibidor de la quinasa TOR en aceite o vehículos emulsionados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

4.7 KITS

La presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un paciente, donde dicho compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-

metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto a dicho paciente.

5 El inhibidor de la quinasa TOR de la presente invención es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-3-il)-1-(trans-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma (también referido como "compuesto de la invención"). Asimismo, según la presente invención, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular.

10 En determinadas realizaciones, el inhibidor de la quinasa TOR está incluido en un kit. En realizaciones particulares, el kit que comprende una forma de dosificación unitaria comprende el inhibidor de la quinasa TOR en un contenedor sellado, donde la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de un inhibidor de la quinasa TOR. En realizaciones particulares, el kit que comprende una forma de dosificación unitaria comprende un inhibidor de la quinasa TOR en un contenedor sellado, donde la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de un inhibidor de la quinasa TOR.

15 En otras realizaciones, el kit comprende el inhibidor de la quinasa TOR y medios para monitorizar la respuesta del paciente a la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR. En realizaciones particulares, la respuesta del paciente medida es la inhibición de la progresión de la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, reducción del o de los tumores primario y/o secundarios, alivio de los síntomas relacionados con el tumor, mejora en la calidad de vida, inhibición de los factores secretados por el tumor (incluyendo hormonas secretadas por el tumor, tales como las que contribuyen al síndrome carcinoide), aparición retrasada del o de los tumores primario y/o secundarios, desarrollo ralentizado del o de los tumores primario y/o secundarios, aparición disminuida del o de los tumores primario y/o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de los efectos secundarios de la enfermedad, parada del crecimiento tumoral y/o regresión de los tumores.

20 En otras realizaciones, el kit comprende el inhibidor de la quinasa TOR y un medio para monitorear la respuesta del paciente a la administración de dicho inhibidor de la quinasa TOR, donde dicha respuesta es Criterios para la Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) o Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)

25 En otras realizaciones, el kit comprende el inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en un paciente. En determinadas realizaciones, los kits comprenden medios para medir la inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1 y/o AKT en sangre circulante o células tumorales, y/o biopsias de la piel o biopsias/aspirados tumorales de un paciente. En determinadas realizaciones, el kit comprende el inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la fosforilación como se evalúa por comparación de la cantidad de fosfo-S6RP, 4E-BP1 y/o AKT antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR.

30 En otras realizaciones, el kit comprenden el inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en un paciente. En determinadas realizaciones, los kits comprenden medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) en una muestra de piel y/o una biopsia/aspirado tumoral de un paciente. En una realización, los kits comprenden un medio para medir la cantidad de pADN-PK S2056 en una muestra de piel y/o una biopsia/aspirado tumoral de un paciente. En una realización, la muestra de piel se irradia con luz UV. En determinadas realizaciones, el kit comprende el inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de inhibición de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK) antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR. En determinadas realizaciones, el kit comprende el inhibidor de la quinasa TOR y medios para medir la cantidad de ADN-PK S2056 fosforilado antes, durante y/o después de la administración del inhibidor de la quinasa TOR.

35 La inhibición de la fosforilación de S6RP, 4E-BP1, y/o AKT puede medirse en la sangre, piel, tumor, y/o células tumorales circulantes (CTC) en la sangre por varias metodologías incluyendo citometría de flujo, ELISA, inmunohistoquímica (IHC) usando anticuerpos específicos de la fosforilación. La inhibición de la actividad ADN-PK puede medirse en la sangre, piel y/o células tumorales circulantes (CTC) en la sangre monitorizando la fosforilación de sustratos de ADN-PK, tales como ADN-PK en sí mismo y XRCC4. La inhibición de la actividad ADN-PK también puede medirse monitorizando la acumulación del daño en el ADN bicatenario en tejidos y/o células, tales como las que se han mencionado anteriormente.

40 En determinadas realizaciones, los kits comprenden el Compuesto 1.

45 En determinadas realizaciones, los kits comprenden además instrucciones para su uso, tal como para administrar el inhibidor de la quinasa TOR y/o monitorizar la respuesta de un paciente a la administración de un inhibidor de la quinasa TOR.

5. EJEMPLOS

5.1 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

5.1.1 Ensayos bioquímicos (divulgados como referencia)

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

"Tampón TOR simple" (usado para diluir la fracción TOR alta en glicerol): Tris 10 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1 %, DTT 1 mM. mTOR de Invitrogen (n.º de cat. PV4753) se diluyó en este tampón hasta una concentración de ensayo de 0,200 µg/ml.

Solución ATP/sustrato: ATP 0,075 mM, MnCl₂ 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 3,5 µg/ml de GST-p70S6.

Solución de reactivo de detección: HEPES 50 mM, pH 7,4, Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,01 %, EDTA 0,1 mM, 12,7 µg/ml de Cy5-αGST de Amersham (n.º de cat. PA92002V), 9 ng/ml de α-fosfo p70S6 (Thr389) (Monoclonal de ratón de señalización celular n.º 9206L), 627 ng/ml de α-ratón Lance Eu (Perkin Elmer n.º cat. AD0077).

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

Los inhibidores de la quinasa TOR se ensayaron en el ensayo HTR-FRET de mTor y se encontró que tenían actividad en él, teniendo determinados compuestos una CI₅₀ por debajo de 10 µM en el ensayo, teniendo algunos compuestos una CI₅₀ entre y 0,005 nM y 250 nM, teniendo otros una CI₅₀ entre y 250 nM y 500 nM, teniendo otros una CI₅₀ entre 500 nM y 1 µM, y teniendo otros una CI₅₀ entre 1 µM y 10 µM.

Ensayo de ADN-PK. Los ensayos de ADN-PK se llevaron a cabo usando los procedimientos suministrados en el kit de ensayo Promega ADN-PK (n.º de cat. V7870). La enzima ADN-PK se adquirió en Promega (Promega n.º de cat. V5811).

Los TORKi seleccionados tienen, o se espera que tengan, una CI₅₀ por debajo de 10 µM en este ensayo, teniendo algunos TORKi una CI₅₀ por debajo de 1 µM, y teniendo otros una CI₅₀ por debajo de 0,10 µM.

5.1.2 Ensayos basados en células (divulgados como referencia)

Materiales y Métodos. Líneas celulares y cultivo celular: Las líneas celulares de glioblastoma y de cáncer de pulmón humanos se adquieren en la American Type Culture Collection (ATCC) y se mantienen en RPMI 1640 más suero fetal bovino (FCS) al 10% o en el medio de cultivo especial recomendado. Las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas pueden incluir las siguientes líneas celulares NCI-H460, NCI-H838, NCI-H1792, NCI-H520, NCI-H1993, NCI-H1944, NCI-H1975, NCI-H1395, A549, NCI-H2122, NCI-H1703, NCI-H1299, NCI-H647, NCI-H358, SK-LU-1, NCI-H1734, NCI-H1693, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H2030, NCI-H1755, Calu-6, Calu-1, SW1573, NCI-H2009, NCI-H441, HOP92, NCI-H2110, NCI-H727, NCI-H1568, Calu-3, NCI-H2228, NCI-H2444, NCI-H1563, NCI-H1650, NCI-H1437, NCI-H650, NCI-H1838, NCI-H2291, NCI-H28 y NCI-H596. Pueden ensayarse líneas celulares adicionales frente a los inhibidores de la quinasa TOR que incluyen HT-3, HeLaSF, HeLa S3, SKG-IIIa, SiHa, MS751, BOKU, C-33-A, C-4-II, Ca-Ski, DoTc2-4510, ME-180, OMC-1, SW756, y TC-YIK.

Las líneas celulares de glioblastoma obtenidas, por ejemplo, de la ATCC (por ejemplo, células A-172, T98G, DBTRG-05MG, M059K, M059J, LN18, LN-229, TIME, G44, y U87 MG, U-118 MG, U-138 MG) pueden prepararse por ingeniería genética para expresar la mutación EGFRvIII o sobreexpresar EGFR por métodos conocidos en la técnica. Las líneas celulares también pueden prepararse por ingeniería genética para expresar EGFRvIII o sobreexpresar EGFR, y expresar PTEN simultáneamente. Adicionalmente, pueden establecerse líneas celulares con sobreexpresión de EGFR y mutación EGFRvIII a partir de tumores humanos (muestras de pacientes). (Véase, por ejemplo, A. Lal y col, Cancer Res, 62:3335 (2002), J.J. Kelly y col, Stem Cells 27(8):1722 (2009), M.Y. Wang y col, Cancer Res. 66:7864 (2006)).

Ensayo de viabilidad celular para líneas de NSCLC. La viabilidad celular se evaluó usando la Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-Glo de Promega. El ensayo es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo sobre la base de la cuantificación del trifosfato de adenosina (ATP) presente, un indicador de células metabólicamente activas. El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. Las células se sembraron en placas en una placa de fondo plano de 96 pocillos (Número de Catálogo Costar 33595) a densidades que se optimizaron previamente para cada línea celular. Las células se incubaron durante toda la noche en 5% de CO₂ a 37 °C. Al día siguiente, se

5 prepararon diluciones de los compuestos y se ensayaron todas las concentraciones en triplicado. Las células se incubaron con el Compuesto 1 (0,03 μM , 0,1 μM , 0,3 μM , 1 μM , 3 μM , 10 μM y 30 μM para las células de NSCLC) en CO_2 al 5 % a 37 °C durante 3 días. Después de un periodo de incubación de 3 días, se añadieron 100 μl del reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo durante 2 minutos con agitación y se incubó adicionalmente durante 10 minutos (sin agitación) a temperatura ambiente para estabilizar la señal. La luminiscencia se midió en el lector de placas de múltiples etiquetas VICTOR X2. El porcentaje de inhibición del crecimiento se calculó usando la respuesta al control de DMSO en la misma placa (sin compuesto) como el 100 % de crecimiento celular. Los valores promedio de triplicados se representaron gráficamente para obtener los valores de CI_{50} usando el software XLfit de IDBS. La fórmula usada para determinar las CI_{50} en XLfit fue el número de modelo 205, que utiliza un Modelo Logístico de 4 Parámetros o Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoidal para calcular los valores de CI_{50} . Todos los valores de CI_{50} se reportan como un promedio bien de dos experimentos independientes o de un único experimento. Los resultados para el Compuesto 1 para líneas celulares de NSCLC seleccionadas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Línea celular de NSCLC	CI_{50} μM
NCI-H1568	0,226
NCI-H2228	0,264
NCI-H727	0,288
Calu-3	0,302
NCI-H460	0,37
NCI-H838	0,39
NCI-H2110	0,456
NCI-H520	0,499
NCI-H520	0,50
NCT-H1993	0,50
NCI-H1792	0,54
NCI-H1944	0,55
NCI-H1395	0,60
NCI-H549	0,77
NCI-H2444	0,778
NCI-H2122	0,90
NCI-H1703	0,92
NCI-H1975	0,96
NCI-H1437	0,975
NCI-H1299	1,23

Línea celular de NSCLC	CI ₅₀ μ M
NCI-H647	1,36
NCI-H358	1,42
SK-LU-1	1,44
NCI-H1734	1,55
NCI-H1693	1,58
NCI-H226	1,75
HOP62	2,007
NCI-H596	2,196
NCI-H23	2,21
NCI-H2030	2,23
NCI-H1755	3,03
Calu-6	4,52
Calu-1	4,74
SW1573	7,21
NCI-H2009	26,01
NCI-H441	>30
HOP92	>30
NCI-H1563	>30
NCI-H1650	>30
NCI-H1838	>30
NCI-H2291	>30
NCI-H28	>30
NCI-H650	>30

Ensayo de inhibición del crecimiento para líneas celulares de HCC y NHL. Todas las líneas celulares de HCC y NHL se mantuvieron y probaron en los medios de cultivo indicados en la Tabla 2 y 3. La densidad de siembra para cada línea celular se optimizó para asegurar la linealidad del ensayo en placas de 384 pocillos.

- El Compuesto 1 se disolvió en dimetil sulfóxido (DMSO) para preparar una disolución madre 10 mM. Se realizó una titulación seriada para producir un intervalo de concentraciones de trabajo de 1,5 μ M a 10 mM. Las partes alícuotas para producir concentraciones finales de 1,5 nM a 10 μ M se pusieron mediante un dispensador acústico (EDC ATS-

100) en una placa de 384 pocillos vacía. El Compuesto 1 se puso en una forma de dilución seriada de 10 puntos (dilución de 3 veces) en duplicado en la placa. La concentración de DMSO se mantuvo constante para una concentración final del ensayo de DMSO al 0,1 %. Las placas se replicaron para su uso con diferentes líneas celulares y periodos de ensayo. Después de la replicación de las placas de los compuestos, todas las placas se sellaron (Agilent ThermoLoc) y se almacenaron a -20 °C durante hasta 1 mes. El ensayo repetido del Compuesto 1 en la línea celular de control (A549) dio lugar a valores de GI₅₀ y CI₅₀ consistentes independientemente de la secuencia de replicación de las placas o del tiempo de almacenamiento a -20 °C, lo que sugiere que el Compuesto 1 es estable en las condiciones de almacenamiento usadas en el presente estudio durante al menos 1 mes. Cuando estuvieron listas para el ensayo, las placas se retiraron del congelador, se descongelaron, y se les quitó el sellado justo antes de la adición de las células de ensayo. Antes de la prueba, las células se cultivaron y expandieron en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de material de partida. A continuación, las células se diluyeron hasta las densidades apropiadas y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos donde se había depositado el compuesto. Se dejó que las células crecieran durante 96 horas a 37 °C/5 % de CO₂. En el momento en el que se añadió el compuesto (t₀), se evaluó el número inicial de células mediante un ensayo de viabilidad (Cell Titer-Glo) mediante la cuantificación del nivel de luminiscencia generado por el ATP presente en las células viables. Después de 96 horas, se evaluó la viabilidad celular de las células tratadas con compuesto mediante Cell Titer-Glo y medición de la luminiscencia. Las líneas celulares se ensayaron para determinar la inhibición del crecimiento por el Compuesto 1 en al menos 3 ensayos independientes. Se incluyó una línea celular de control (la línea celular de tumor de pulmón, A549) en cada uno de los ensayos. La respuesta al compuesto frente a esta línea celular de control se monitorizó de cerca para permitir la comparación de los datos generados a lo largo del periodo de ensayo. Todos los datos se normalizaron y se presentaron como un porcentaje de las células tratadas con DMSO. Los resultados se expresaron entonces como un valor GI₅₀. Los valores GI₅₀ se corrigen para el recuento celular en el tiempo cero. Además, se calculó el valor de CI₅₀ del Compuesto 1 para cada línea celular. Los resultados para el Compuesto 1 para líneas celulares de HCC seleccionadas se muestran en la Tabla 2.

25

Tabla 2

Línea celular de HCC	GI ₅₀ μM	CI ₅₀ μM	Medio de Crecimiento
Hep3B	0,26 ± 0,07	0,34 ± 0,11	DMEM + FBS al 10 %
HepG2	0,24 ± 0,06	0,32 ± 0,13	DMEM + FBS al 10 %
HuH-7	0,07 ± 0,03	0,10 ± 0,04	DMEM + FBS al 10 %
PLC-PRF-5	0,31 ± 0,07	0,43 ± 0,07	DMEM + FBS al 10 %
SK-HEP-1	0,27 ± 0,04	0,33 ± 0,07	DMEM + FBS al 10 %
SNU-182	0,08 ± 0,03	0,26 ± 0,1	RPMI 1640 + FBS al 10 %
SNU-387	1,26 ± 0,47	2,47 ± 0,93	RPMI 1640 + FBS al 10 %
SNU-398	0,28 ± 0,06	0,29 ± 0,05	RPMI 1640 + FBS al 10 %
SNU-423	0,30 ± 0,05	0,48 ± 0,06	RPMI 1640 + FBS al 10 %
SNU-449	0,37 ± 0,07	0,48 ± 0,11	RPMI 1640 + FBS al 10 %
SNU-475	0,46 ± 0,09	0,69 ± 0,14	RPMI 1640 + FBS al 10 %

DMEM = Medio de Eagle Modificado por Dulbecco; FBS = suero fetal bovino.

30

Ensayo de apoptosis para líneas de NHL. Antes del ensayo, las células se cultivaron y se expandieron en frascos de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de material de partida. Las células se diluyeron entonces hasta sus densidades deseadas y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos donde se había depositado el compuesto. Se dejó que las células crecieran durante 24 horas en 5 % de CO₂ a 37 °C. La respuesta apoptótica se evaluó cuantificando las actividades de la caspasa 3 y caspasa 7 (Caspasa 3/7-Glo) en células tratadas y células de control en el punto de tiempo de 24 horas. Todos los datos se normalizaron y se representaron como un valor relativo a las células tratadas con DMSO. Los resultados se expresaron entonces como CalX, que es la concentración mínima

de compuesto requerida para duplicar los niveles de caspasa 3/7 respecto a los de las células tratadas con DMSO durante su periodo de tratamiento.

5 Los resultados para el Compuesto 1 para la inhibición de la proliferación de líneas celulares de NHL seleccionadas se muestran en la Tabla 3 y para el Compuesto 1 y el Compuesto 2 en la FIG. 1A y FIG. 1B, y los resultados para el Compuesto 1 y el Compuesto 2 para apoptosis de líneas celulares de NHL seleccionadas se muestran en la FIG. 2. Como puede observarse, el Compuesto 1 y el Compuesto 2 inducen la apoptosis en múltiples líneas celulares de NHL in vitro.

Tabla 3

			Proliferación (n ≥ 3)		Apoptosis (n = 1)	
Línea Celular	Enfermedad	Subtipo	GI ₅₀	CI ₅₀	CalX	Apoptótico
KARPAS-422	NHL	DLBCL	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	5,16	N/S
RIVA	NHL	DLBCL	0,02 ± 0,01	0,1 ± 0,05	3,84	N/S
KASUMI-1	Leucemia	M-AML	0,04 ± 0,02	0,12 ± 0,03	6,52	N/S
WSU-NHL	NHL	FL	0,05 ± 0	0,07 ± 0	0,16	S
KG-1	Leucemia	M-AML	0,06 ± 0,02	0,37 ± 0,04	10	N
JEKO-1	NHL	MCL	0,07 ± 0,04	0,1 ± 0,05	0,56	S
Toledo	NHL	DLBCL	0,07 ± 0,02	0,44 ± 0,02	3,48	N/S
KARPAS-1106P	NHL	DLBCL	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,25	S
NU-DHL-1	NHL	DLBCL	0,08 ± 0,03	0,11 ± 0,05	0,41	S
RC-K8	NHL	DLBCL	0,08 ± 0,01	0,15 ± 0,03	6,51	N/S
SU-DHL-8	NHL	DLBCL	0,08 ± 0,04	0,1 ± 0,04	0,07	S
Pfeiffer	NHL	DLBCL	0,09 ± 0,04	0,19 ± 0,07	10	N
WSU-DLCL2	NHL	DLBCL	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,19	S
MOLM-13	Leucemia	M-AML	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,02	7,24	N/S
SU-DHL-16	NHL	DLBCL	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,11	S
HT	NHL	DLBCL	0,11 ± 0,04	0,17 ± 0,05	5,62	N/S
U-2940	NHL	DLBCL	0,11 ± 0,07	0,18 ± 0,1	0,43	S
SU-DHL-4	NHL	DLBCL	0,11 ± 0,04	0,12 ± 0,05	5,15	N/S
DOHH-2	NHL	FL	0,13 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,14	S
OCI-L Y-10	NHL	DLBCL	0,14 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,7	S
DB	NHL	DLBCL	0,15 ± 0,1	0,17 ± 0,09	5,44	N/S

			Proliferación (n ≥ 3)		Apoptosis (n = 1)	
Línea Celular	Enfermedad	Subtipo	GI ₅₀	CI ₅₀	CalX	Apoptótico
WSU-FSCCL	NHL	FL	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,16	S
SU-DHL-6	NHL	DLBCL	0,16 ± 0,04	0,2 ± 0,06	10	N
SC-1	NHL	FL	0,18 ± 0,01	0,2 ± 0,01	10	N
OCI-LY-7	NHL	DLBCL	0,19 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,07	S
SU-DHL-10	NHL	DLBCL	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,03	0,54	S
REC-1	NHL	MCL	0,2 ± 0,04	0,26 ± 0,05	0,79	S
OCI-LY-3	NHL	DLBCL	0,21 ± 0,06	0,29 ± 0,07	0,67	S
OCI-LY-19	NHL	DLBCL	0,22 ± 0,06	0,35 ± 0,08	1,13	S
THP-1	Leucemia	M-AML	0,23 ± 0,11	0,57 ± 0,16	7,57	N/S
SU-DHL-5	NHL	DLBCL	0,23 ± 0,13	0,26 ± 0,14	0,59	S
HL-60	Leucemia	M-AML	0,24 ± 0,06	0,38 ± 0,13	10	N
JVM-2	NHL	MCL	0,26 ± 0,05	0,44 ± 0,18	3,2	N/S
Farage	NHL	DLBCL	0,27 ± 0,03	0,28 ± 0,04	0,47	S
U-2932	NHL	DLBCL	0,3 ± 0,03	0,45 ± 0,01	2,04	S
SU-DHL-1	ALCL	Células T	0,32 ± 0,02	0,39 ± 0,03	10	N
KARPAS-299	ALCL	Células T	0,33 ± 0,12	0,47 ± 0,22	9,61	N/S
Mino	NHL	MCL	0,37 ± 0,13	0,48 ± 0,1	0,53	S
Granta-519	NHL	MCL	0,38 ± 0,08	0,96 ± 0,1	10	N
JVM-13	NHL	MCL	1,77 ± 1,61	3,49 ± 2,48	4,27	N/S

Ensayo de proliferación y viabilidad celulares para las líneas de MM. Antes de su uso, las células se lavaron y se mantuvieron en medio durante 5 días. Las células se sembraron a una densidad de $0,3 \times 10^6$ células /ml en una placa de 12 pocillos y se trataron con el Compuesto 1 o Compuesto 2 durante 5 días. En el análisis se usó citometría de flujo con separación celular activada por fluorescencia (FACS) con detección de 7AAD. Los resultados se muestran en las FIGS. 3-6 y en las Tablas 4-5.

5

Tabla 4 - Proliferación

Línea Celular	CI ₅₀ µM Compuesto 1	CI ₅₀ µM Compuesto 2
H929	0,19	0,13

Línea Celular	CI ₅₀ µM Compuesto 1	CI ₅₀ µM Compuesto 2
KMS34	0,1	0,07
DF15	0,1	0,05
LP-1	0,22	0,16
RPMI	0,17	0,15
MM1.S	0,44	0,0,37
CAG	0,8	0,41
Anbl 6		0,37
U266	0,56	0,32
OPM2	0,33	0,37

Tabla 5 - Viabilidad

Línea Celular	CI ₅₀ µM Compuesto 1	CI ₅₀ µM Compuesto 2
H929	0,73 µM	0,40 µM
KMS34	0,42	0,12
DF15	0,85	0,57
LP-1		0,83
RPMI	1,1	0,45
MM1.S	1,01	0,85
CAG	2,6	1,5
Anbl 6		0,78
U266		4,29
OPM2	0,6	0,51

5 **Ensayo de inhibición del crecimiento para Cáncer de Mama (BC) (Compuesto 1).** Todas las líneas celulares de cáncer de mama se mantuvieron y se ensayaron en los medios de cultivo apropiados. La densidad de siembra para cada línea celular se optimizó para garantizar la linealidad del ensayo en placas de 384 pocillos.

10 Se pusieron concentraciones crecientes de Compuesto 1 mediante un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa de 384 pocillos vacía. El Compuesto 1 se puso en una forma de dilución seriada de 10 puntos (dilución de 3 veces) en duplicado en la placa. La concentración de dimetilo sulfóxido (DMSO) se mantuvo constante para una concentración final de ensayo del 0,1 % de DMSO. Las placas se replicaron para su uso frente a diferentes líneas celulares y periodos de ensayo. Después de la replicación de las placas de los compuestos, todas las placas se sellaron (Agilent ThermoLoc) y se almacenaron a -20 °C durante hasta 1 mes. Cuando estuvieron listas para el ensayo,

las placas se retiraron del congelador, se descongelaron, y se les quitó el sellado justo antes de la adición de la célula de ensayo.

Antes del ensayo, las células se cultivaron y se expandieron en frascos de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de material de partida. Las células se diluyeron entonces hasta sus densidades deseadas y se añadieron directamente a las placas de 384 pocillos donde se había depositado el Compuesto 1. Se dejó que las células crecieran durante 96 horas a 37 °C/5 % de CO₂. En el momento del inicio (t₀), se evaluó el número inicial de células mediante un ensayo de viabilidad (Cell Titer-Glo) y se leyó para determinar la luminiscencia. Después de 96 horas, se evaluó la viabilidad celular de las células tratadas con el Compuesto 1 mediante Cell Titer-Glo y se leyó para determinar la luminiscencia.

- 10 Las líneas celulares se ensayaron para determinar la inhibición del crecimiento por el Compuesto 1 en al menos dos ensayos independientes. Todos los datos se normalizaron y se representaron como un porcentaje de las células control tratadas con DMSO. Los resultados se expresaron entonces como una GI₅₀, que es la concentración del compuesto requerida para inhibir el crecimiento celular en células tratadas hasta el 50 % del crecimiento de las células control no tratadas durante las 96 horas de tratamiento (Tabla 6). La potencia del Compuesto 1 en diferentes subtipos de líneas celulares de cáncer de mama se muestra en la FIG. 7A, mientras la correlación de la sensibilidad del Compuesto 1 al estado ER, HER, PIK3CA, y TP53 se muestra en la FIG. 7B. Como se puede observar a partir de los datos, la potencia del Compuesto 1 se correlaciona fuertemente con el tipo celular luminal en cáncer de mama.

Tabla 6

Línea celular de cáncer de mama	ER	Her2	Molec. Subtipo	Subtipo de tumor	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (uM)	SD
BT-483	+	-	Luminal	ER+	+	E542K	M246I o mut	0,0217	
HCC1500	+	-	Luminal	ER+	+	TS	TS	0,0248	0,0045
ZR-75-1	+	-	Luminal	ER+	-	TS	TS	0,0321	0,0098
MDA-MB-175-VII	+	-	Luminal	ER+	+	TS	TS	0,0408	0,0332
T47D	+	-	Luminal	ER+	+	H1047R	L194F	0,0553	0,0196
EFM-19	+	-	Luminal	ER+	+	H1047L	H193R	0,0572	0,0171
KPL-1	+	-	Luminal	ER+	+	E545K	TS	0,0973	0,0071
HCC1428	+	-	Luminal	ER+	+	TS	TS	0,0984	0,0095
MDA-MB-134-VI	+	-	Luminal	ER+	+	TS	E285K o WT	0,101	0,0423
CAMA-1	+	-	Luminal	ER+	+	TS	R280T	0,1458	0,0899
MDA-MB-415	+	-	Luminal	ER+	-	TS	Y236C	0,1691	0,0192
MCF7	+	-	Luminal	ER+	+	E545K	TS	0,1807	0,0909
HCC202	-	+	Luminal	Her2+	+	E545K	283>FS	0,0201	0,0196
UACC-812	+	+	Luminal	Her2+	+	TS	TS	0,0478	0,016
ZR-75-30	+	+	Luminal	Her2+	+	TS	TS	0,0634	0,0098
MDA-MB-361	+	+	Luminal	Her2+	+	E545K, K567R	E56X S166* o WT ^o	0,0657	0,0345

ES 2 894 958 T3

Línea celular de cáncer de mama	ER	Her2	Molec. Subtipo	Subtipo de tumor	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (uM)	SD
SK-BR-3	-	+	Luminal	Her2+	+	TS	R175H	0,1212	0,0553
MDA-MB-453	-	+	Luminal	Her2+	+	H1047R	H368del o WT	0,1432	0,0295
EFM-192A	+	+	Luminal	Her2+	+	C420R	270fs	0,1922	0,0375
HCC1954	-	+	Basal	Hcr2+	+	H1047R	Y163C	0,1972	0,0899
AU565	-	+	Luminal	Her2+	+	TS	R175H o WT	0,213	
BT-474	+	+	Luminal	Her2+	+	K111N o WT	E285K	0,2261	
HCC1569	-	+	Basal	Her2+	-	TS	E294* y 227fs	0,3557	0,3023
MCF12A	-	-	Basal	TN	+	TS	desc.	0,0444	0,0221
CAL-51	-	-	Basal	TN	-	E542K	TS	0,119	0,0224
MCF10A	-	-	Basal	TN	+	TS	TS	0,1471	0,172
BT-549	-	-	Basal	TN	-	TS	R249S	0,1492	0,104
HCC70	-	-	Basal	TN	-	TS	R248Q o WT	0,1716	0,1492
MDA-MB-435	-	-	Basal	TN	-	TS	G266E	0,222	0,1168
CAL-85-1	-	-	Basal	TN	+	TS	K132E	0,253	0,0027
BT-20	-	-	Basal	TN	-	H1047R y P539R	K132Q o WT	0,33	
HCC1143	-	-	Basal	TN	+	TS	R248Q o WT	0,3427	0,2513
HS578T	-	-	Basal	TN	+	TS	V157F	0,3429	0,0046
HCC2157	-	-	Basal	TN	-	TS	R248W o WT	0,3992	0,322
HCC1187	-	-	Basal	TN	+	TS	G108del	0,5674	0,2614
HCC1937	-	-	Basal	TN	-	TS	R306*	0,697	0,3973
CAL-120	-	-	Basal	TN	+	TS	mut o TS	0,7002	0,0835
MDA-MB-231	-	-	Basal	TN	+	TS	R280K	0,7105	0,0544
NCI/ADR-RES	-	-	Basal	TN	+	TS	desc.	0,9441	0,2325
DU4475	-	-	Basal	TN	-	TS	TS	1,2392	0,5476

Línea celular de cáncer de mama	ER	Her2	Molec. Subtipo	Subtipo de tumor	PTEN	PIK3CA	TP53	GI ₅₀ (uM)	SD
MDA-MB-468	-	-	Basal	TN	-	TS	R273H	1,8556	0,038
HCC38	-	-	Basal	TN	-	TS	R273L	2,9544	0,0419
MDA-MB-436	-	-	Basal	TN	-	TS	R273H 202fs	2,9873	0,018
MDA-MB-157	-	-	Basal	TN	+	TS	A88fs*52 S261del	4,341	1,1704

ER = receptor de estrógeno

Her2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

TN = triple negativo (receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo, factor de crecimiento epidérmico humano rector 2 negativo)

TS = estado de tipo salvaje

Mut = mutante

Desc = desconocido

SD = Desviación típica.

Ensayo de inhibición del crecimiento para líneas celulares con una sensibilidad variable a Rapamicina

(Compuesto 1). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a las densidades determinadas para cada línea celular y al día siguiente se trataron con un intervalo de concentraciones del Compuesto 1. Las células se incubaron durante 3 días a 37 °C y después se añadieron 20 ml de WST-1 (Roche) para PC-3, A549, HCT 116, U87-MG, MDA-MB-231, y NCI-H23) o 100 ml de reactivo CellTiter-Glo (Promega) para NCI-H460, T47D) a cada pocillo y el ensayo se completó según los protocolos del fabricante. El porcentaje de inhibición a cada concentración de compuesto se normalizó respecto a los valores de control de DMSO. El porcentaje de inhibición se determinó para cada replicado y después se promediaron 3 valores para conjunto de pocillos en triplicado. Todos los datos se analizaron usando XLfit de IDBS. La fórmula usada para determinar las CI₅₀ en XLfit fue el número de modelo 205, que utiliza un modelo logístico de 4 parámetros o modelo de respuesta a la dosis sigmoideal para calcular los valores de CI₅₀. Los valores de CI₅₀ se reportan como un promedio.

Los efectos de la rapamicina sobre la proliferación tienden a la meseta en la mayor parte de las líneas celulares. La sensibilidad a Rapamicina se determinó por el nivel de inhibición donde ocurre esta meseta y se asigna como sigue: sensible 100-55 % a la inhibición; parcialmente sensible 54-31 % a la inhibición e insensible 0-30 %. Como puede observarse en la FIG. 8, el Compuesto 1 muestra una potente inhibición del crecimiento celular, incluyendo en todos los tipos celulares que son parcialmente sensibles, o insensibles, a Rapamicina.

5.1.3 Ensayos *in vivo*:

(Ejemplo de referencia) **Modelo de crecimiento tumoral *in vivo* de NCI-H441 NSCLC** Se realizó un estudio de xenoinjerto con ratones que portaban tumores NCI-H441. A ratones SCID se les inoculó subcutáneamente células NCI-H441 en la región del flanco por encima de la pata posterior derecha. Después de la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 100 mm³ antes de la aleatorización. En el Día 14 después de la inoculación de las células tumorales, los ratones que portaban tumores NCI-H441 que variaban entre 87 y 136 mm³ se combinaron conjuntamente y se aleatorizaron en varios grupos de tratamiento. El Compuesto 1 se formuló en CMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,25 % en agua (como una suspensión). Se administró oralmente a los animales vehículo (CMC-Tween) o Compuesto 1 dos veces al día (BID) durante hasta 26 días. Las dosis del Compuesto 1 variaron entre 1 y 10 mg/kg. En el grupo de control positivo, se administró rapamicina (4 mg/kg, Q3D) a través de la vía intraperitoneal (IP). La rapamicina se preparó como disolución en etanol al 2 %, polietilenglicol 400 al 45 %, y disolución salina al 53 %. Los tumores se midieron dos veces a la semana usando calibradores y los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula de $W^2 \times L/2$. Se llevó a cabo un análisis estadístico usando un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido por una comparación post hoc de Dunnett con los grupos de control tratados con vehículo. Los resultados se muestran en la FIG. 9, donde se muestra que el Compuesto 1 inhibió significativamente el crecimiento de los tumores NCI-H441 NSCLC *in vivo*.

(Ejemplo de referencia) Evaluación *in vivo* del **Compuesto 1 en Modelos de injerto tumoral con pocos pases de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)**. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia como agente único del Compuesto 1 en modelos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCSLC). La actividad antitumoral del Compuesto 1 se evaluó en modelos de injerto de tumor de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con pocos pases. Los injertos tumorales se desarrollaron implantando directamente los fragmentos de tumor humano en ratones inmunocomprometidos y el pase entonces posteriormente *in vivo*. Los tumores de estos injertos tumorales primarios han conservado las características biológicas y morfológicas de los tumores humanos originales. La actividad antitumoral del Compuesto 1 se evaluó a tres niveles de dosis (1, 5 y 10 mg/kg) con la dosificación de una vez al día durante 28 días. Durante el curso del estudio, la actividad antitumoral se evaluó midiendo los tumores. El Compuesto 1 inhibió significativamente el crecimiento de los injertos tumorales primarios de NSCLC *in vivo*.

(Ejemplo de referencia) **Modelo de xenoinjerto de glioblastoma humano U87MG (Compuesto 1)**. Se dosificaron grupos de ratones SCID hembras que portaban tumores U87MG (n = 8-10/grupo) oralmente con vehículo o Compuesto 1 a lo largo del estudio, empezando cuando los volúmenes tumorales alcanzaron aproximadamente 200 mm³. Los grupos con la dosis de dos veces al día (BID) se dosificaron con una separación de 10 horas entre las dosis de la mañana y de la tarde. En el grupo de control positivo, se administró rapamicina Q3D a través de la vía intraperitoneal (IP). Al final de cada estudio, se recogieron muestras de plasma y/o tumor.

Tabla 7A - Diseño del estudio de eficacia con dosificación de dos veces al día durante 18 días

Grupo de dosis	Pauta de dosificación	Duración de la dosificación
Vehículo (n=9)	BID	18 días
Rapamicina 4 mg/kg (n=7)	Q3D	18 días
Compuesto 1 5 mg/kg (n=9)	BID	18 días
Compuesto 1 10 mg/kg (n=9)	BID	18 días
Compuesto 1 25 mg/kg (n=9)	Q2D	18 días

Tabla 7B - Diseño del estudio de eficacia con dosificación de una vez al día durante 3 semanas

Grupo de dosis	Pauta de dosificación	Duración de la dosificación
Vehículo (n=10)	QD	3 semanas
Rapamicina 4 mg/kg (n=6)	Q3D	3 semanas
Compuesto 1 0,5 mg/kg (n=10)	QD	3 semanas
Compuesto 1 1 mg/kg (n=10)	QD	3 semanas
Compuesto 1 3 mg/kg (n=10)	QD	3 semanas
Compuesto 1 5 mg/kg (n=10)	QD	3 semanas

Línea celular y Cultivo. La línea celular U87MG se obtuvo de la American Tissue Culture Collection (ATCC) (Gaithersburg, MD) y se cultivó en medio de crecimiento que contenía MEM, L-glutamina 2mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y piruvato de sodio 1 mM y suero fetal bovino (FBS) al 10 %. Las células se despegaron de los frascos de cultivo tisular usando tripsina-EDTA. Después de centrifugar, los sedimentos celulares se suspendieron en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se contaron usando un hemocitómetro. El volumen final se ajustó a 5x10⁶ células/0,1 ml de PBS.

Inoculación de las células tumorales. Los ratones se anestesiaron con isoflurano inhalado y se inocularon entonces con células tumorales U87MG subcutáneamente en la parte posterior derecha con 0,1 ml de suspensión de células únicas en PBS usando una jeringa estéril de 1 ml equipada con una aguja de calibre 26. Después de la inoculación,

los ratones se devolvieron a las jaulas de microaislador.

5 Aleatorización de los animales. Después de la inoculación, se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 200 mm³ antes de la aleatorización. El número de días típico requerido para que los tumores alcancen 200 mm³ fue 14-15 días. El tumor de cada animal de midió y los animales con tumores que variaban entre 175-250 mm³ se incluyeron en el estudio. Los animales del combinado se distribuyeron entonces aleatoriamente en varias jaulas y las jaulas se asignaron aleatoriamente a grupos de vehículo, control positivo, o artículos de ensayo. Todos los ratones se etiquetaron con etiquetas metálicas en la oreja en la oreja derecha.

10 Preparación y administración del artículo de ensayo. Se prepararon suspensiones del Compuesto 1 en CMC al 0,5 % y Tween-80 al 0,25 % acuoso. Las formulaciones se homogeneizaron usando una mano y mortero Teflon™ (tritador de tejido Potter-Elvehjem). Entre las dosis, el compuesto formulado se almacenó con agitación constante usando un agitador magnético a 4 °C en oscuridad. El artículo de ensayo se administró por sonda oral. El control positivo, rapamicina, se preparó como una disolución en etanol al 2 %, polietilenglicol 400 al 45 %, y disolución salina al 53 % y se administró por inyección IP. Para la administración de los compuestos se usaron jeringas y agujas de sonda estériles. Todos los procedimientos incluyendo las inyecciones se hicieron en cabinas de bioseguridad desinfectadas con etanol al 70 % antes de su uso.

20 Mediciones tumorales. Los volúmenes tumorales se determinaron antes del inicio del tratamiento y se consideraron como los volúmenes de partida. Posteriormente, los tumores se midieron dos veces a la semana durante la duración del estudio. Los ejes largo y corto de cada tumor se midieron usando un calibrador digital en milímetros. Los volúmenes tumorales se calcularon utilizando la fórmula: ancho² X longitud/2. Los volúmenes tumorales se expresaron en milímetros cúbicos (mm³).

Cálculos del retraso en el crecimiento tumoral (TGD). El retraso en el crecimiento tumoral es la diferencia en días para los tumores tratados frente a control en alcanzar un volumen de 1.000 mm³. El TGD se calculó a partir de los datos representados en un formato de gráfico.

25 Mediciones del peso corporal. Los pesos corporales iniciales se registraron antes del inicio del tratamiento usando una balanza digital. El porcentaje del cambio en el peso corporal durante el curso del estudio se calculó usando las mediciones iniciales del peso corporal. Los pesos corporales de cada animal se midieron dos veces a la semana al mismo tiempo que las mediciones del tumor. Los pesos corporales se midieron más frecuentemente si se observaron disminuciones significativas durante el curso del estudio.

30 Estudios sobre el mecanismo de acción. Para determinar el mecanismo de acción del Compuesto 1, los ratones que portaban tumores U87MG de aproximadamente 500 mm³ se dosificaron oralmente con vehículo o Compuesto 1 a 5 mg/kg BID durante 4 días. El control positivo, rapamicina, se dosificó a 4 mg/kg Q3D durante 4 días. Dos horas después de la 7ª dosis del Compuesto 1 en el día 4, los animales se sometieron a eutanasia y los tumores se diseccionaron y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. En el grupo tratado con rapamicina, los tumores se recogieron a las 2 horas después de la 2ª dosis en el día 4. Los tumores se procesaron para inmunohistoquímica (IHC) o TUNEL.

40 Inmunohistoquímica. Para IHC, se usaron secciones de criostato con un grosor de cinco a diez micrómetros (5-10 µm). La expresión del marcador de la proliferación celular Ki67 se evaluó por IHC usando anticuerpo anti-Ki67. El anticuerpo anti-CD31 se usó para determinar la densidad de los vasos sanguíneos y es una medición de la angiogénesis tumoral. Se fijaron secciones congeladas en paraformaldehído al 4 % durante 10 minutos a temperatura ambiente, se lavaron en PBS, se bloquearon y se permeabilizaron con suero de cabra normal y tritón X-100. Las secciones se incubaron entonces con anticuerpo primario (toda la noche) seguido de incubación con anticuerpo secundario (60 minutos). Las secciones se lavaron, se contratiñeron con tinción de Hoechst y se montaron con reactivo antidecoloración. Para los métodos con doble marcaje (Ki67 y CD31), se usaron para la incubación mezclas de anticuerpos primario y secundario. En cada ensayo se incluyeron controles positivos y negativos. Los controles positivos incluyeron secciones que se sabía que eran reactivas con el anticuerpo. Los controles negativos incluyeron la omisión de anticuerpo primario o secundario. Las secciones se visualizaron con un microscopio Nikon E800 equipado con un equipo de detección de la fluorescencia y una cámara digital camera conectada a un ordenador.

50 Ensayo de apoptosis TUNEL. Para detectar las células apoptóticas, se usó el kit de detección de muerte celular por fluorescencia in situ (Roche Biosciences). Se fijaron secciones de criostato con un grosor de cinco a diez micrómetros (5-10 µm) en paraformaldehído al 4 % durante 15 minutos a temperatura ambiente, se lavaron, se permeabilizaron con tritón X-100 al 0,3 % y citrato de sodio al 0,1 % en PBS durante 10 minutos. Las secciones se lavaron entonces en PBS y se incubaron con una disolución de marcaje que contenía la enzima TdT durante 1 hora a 37 °C en oscuridad. Las secciones se lavaron en PBS, se contratiñeron con colorante Hoechst (0,4 µg/ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se montaron en reactivo antidecoloración Prolong.

55 Cuantificación de la inmunohistoquímica. Las secciones de tejido procesadas para apoptosis o inmunoteñidas para células proliferantes (Ki67) o vasos sanguíneos se cuantificaron usando el software Metamorph. Usando un objetivo 20X, se usaron para la cuantificación 5 campos diferentes de cada sección, 2-4 secciones de cada tumor, y 3-4 tumores de cada grupo de tratamiento o control. El área de interés se expresó como el porcentaje del área umbral del

área total.

Resultados. La actividad antitumoral del Compuesto 1 se ensayó inicialmente a 5 y 10 mg/kg BID y 25 mg/kg Q2D (FIG. 10A). La dosificación empezó en el Día 14 cuando los volúmenes tumorales variaban entre 230-250 mm³ y se continuó hasta el Día 31. Sobre el Día 31, el grupo tratado con vehículo medía 2,404±185,6 mm³. Todos los animales en el grupo de control positivo que recibieron rapamicina (4 mg/kg, Q3D) tuvieron tumores significativamente ($p < 0,001$) más pequeños cuando se compara con el grupo de vehículo en el Día 31. Al comienzo del periodo de dosificación, todos los grupos tratados con el Compuesto 1 mostraron regresión tumoral, y esto persistió hasta el final del periodo de dosificación en el Día 31. Los volúmenes tumorales promedio de los grupos tratados con el Compuesto 1 en el Día 24 fueron más pequeños que sus respectivos volúmenes de partida en el Día 14 (149 ± 9, 96 ± 4 y 101 ± 8 mm³ Día 24 frente a 231 ± 4, 235 ± 4 y 238 ± 5 mm³ en el Día 14 para 5 y 10 mg/kg BID, y 25 mg/kg Q2D respectivamente). Los volúmenes tumorales promedio de los grupos tratados con el Compuesto 1 en el Día 31 fueron más pequeños que sus respectivos volúmenes de partida en el Día 14 (208 ± 31, 96 ± 13 y 116 ± 15 mm³ Día 31 frente a 231 ± 4, 235 ± 4 y 238 ± 5 mm³ en el Día 14 para 5 y 10 mg/kg BID y 25 mg/kg Q2D, respectivamente). Los volúmenes tumorales de los animales tratados con el Compuesto 1 a 5 y 10 mg/kg BID y 25 mg/kg Q2D se redujeron un 91, 96, y 95 %, respectivamente, comparado con el grupo de control de vehículo. En el día 31, los animales de control de vehículo se sometieron a eutanasia. Se dejó que los animales de los grupos tratados con el Compuesto 1 y rapamicina sobrevivieran sin ninguna dosificación adicional para observar las cinéticas del recrecimiento tumoral después del cese de la administración del artículo de ensayo. Inmediatamente después del cese de la dosificación, se reanudó el crecimiento tumoral. Los animales de cada grupo se sometieron a eutanasia cuando los volúmenes tumorales alcanzaron aproximadamente 2000 mm³. El retraso del crecimiento tumoral (TGD) fue 11, 20, y 17 días para los grupos de 5 mg/kg BID, 10 mg/kg BID, y 25 mg/kg Q2D, respectivamente. No se observó un cambio significativo en el peso corporal en los grupos dosificados con el vehículo, Compuesto 1 a 5 mg/kg BID, o el control positivo. Los ratones tratados con el Compuesto 1 (10 mg/kg BID y 25 mg/kg Q2D) perdieron aproximadamente un 10 % de su masa corporal inicial al final del primer ciclo ($p < 0,01$). Tan pronto como cesó la dosificación, los animales ganaron inmediatamente peso (FIG. 11). Conclusión: El tratamiento con el Compuesto 1 inhibió significativamente el crecimiento tumoral del glioblastoma U87MG *in vivo*.

Se diseñó un segundo estudio para determinar la dosis eficaz más baja del Compuesto 1 con dosificación QD y la exposición plasmática correspondiente (expresada como AUC) en el modelo de xenoinjerto de tumor U87MG (FIG. 10B). La dosificación se inició en el Día 14 cuando los volúmenes tumorales promedio variaban entre 171 mm³ y 179 mm³. Al final del periodo de dosificación de 3 semanas en el Día 34, los tumores tratados con vehículo alcanzaron un volumen promedio de 2308 ± 240 mm³. La rapamicina inhibió significativamente el crecimiento tumoral ($p < 0,001$) en el día 34. Después del tratamiento con el Compuesto 1, se observó actividad antitumoral dependiente de la dosis. Se consiguió una reducción significativa ($p < 0,001$) del volumen tumoral a todos los niveles de dosis ensayados. La dosis eficaz más baja como se determina por una inhibición del 65 % del volumen tumoral fue 1 mg/kg QD. No se observó un cambio estadísticamente significativo en el peso corporal en ninguno de los grupos en el estudio.

Actividad apoptótica del Compuesto 1. Para determinar si el Compuesto 1 induce la apoptosis en tumores U87MG, se procesaron secciones de tumor tratadas con vehículo, Compuesto 1 y rapamicina para TUNEL que marca las células apoptóticas. En este ensayo, la desoxunucleotidil transferasa terminal (TdT) incorpora los nucleótidos marcados con FITC en los extremos de roturas de hebra de ADN *in situ* (Gavrieli Y y col., *J Cell Biol* 119:493-501 (1992)). Los nucleótidos marcados con FITC (que representan a las células con roturas de hebra de ADN, una característica de la apoptosis) pueden detectarse usando un microscopio equipado con un accesorio de fluorescencia. Se observaron relativamente muy pocas ($< 0,1$ %) células positivas para TUNEL en los tumores U87MG tratados con vehículo (FIG. 10C). El número de células positivas para TUNEL en los tumores tratados con el Compuesto 1 y rapamicina fueron comparables (FIG. 10C). Hubo un incremento de más de cuatro veces en las células positivas para TUNEL en los tumores tratados con el Compuesto 1 comparado con los tumores tratados con vehículo. Estos datos sugieren que la apoptosis contribuye a la actividad antitumoral observada del Compuesto 1 *in vivo*.

Actividad antiproliferativa y antiangiogénica del Compuesto 1. Se utilizó inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-Ki67 para determinar si el Compuesto 1 inhibía el crecimiento tumoral por el bloqueo de la proliferación de las células tumorales *in vivo*. Ki67 es un antígeno nuclear expresado en las células proliferantes. Se ha demostrado una fuerte correlación entre la fracción de células en fase S y el índice de Ki67 (Vielh P y col., *Am J Clin Pathol* 94:681-686 (1990); Gasparini G y col., *Int J Cancer* 57:822-829 (1994)). Se cotiñeron secciones de tumor con anticuerpo anti-CD31 para determinar la actividad antiangiogénica del compuesto. El anticuerpo de CD31 (también denominado PECAM-1) reconoce una molécula de CD31 expresada en las membranas de las células endoteliales y está implicada en sus interacciones adhesivas (DeLisser HM, y col., *Am J Pathol* 151(3):671-677 (1997)). Los núcleos se contratiñeron con tinción de Hoechst. Las células proliferantes y los microvasos se cuantificaron usando software Metamorph y se expresaron como un porcentaje del área umbral. En los tumores U87MG tratados con vehículo, hubo un número significativo de células (aproximadamente un 20 %, expresado como área umbral positiva para Ki67) que proliferaban (FIG. 10D). Hubo una reducción del 59 % ($p < 0,001$) en el número de células proliferantes en los tumores tratados con el Compuesto 1 comparado con los tumores tratados con vehículo. Aproximadamente el 11 % del área umbral comprendía vasos positivos para CD31 en las secciones de tumor U87MG de vehículo control como se determina por inmunohistoquímica de CD31. Los vasos sanguíneos positivos para CD31 en los tumores U87MG tratados con el Compuesto 1 se redujeron significativamente (50 %, $p < 0,001$) cuando se compara con los tumores tratados con vehículo (FIG. 10E). Estos datos sugieren que el Compuesto 1 inhibió la proliferación de las células

tumorales U87MG y la angiogénesis en los tumores.

(Ejemplo de referencia) **Modelo de xenoinjerto de glioblastoma humano U87MG (Compuesto 2).** Estudios de Eficacia: Se dosificaron grupos de ratones SCID hembras que portaban tumores U87MG (n = 8-10/grupo) oralmente con vehículo o Compuesto 2 (las dosis variaron entre 0,05 y 1 mg/kg) a lo largo del estudio, empezando cuando los volúmenes tumorales alcanzaron aproximadamente 170-180 mm³. Los grupos con la dosis de dos veces al día (BID) se dosificaron con una separación de 10 horas entre las dosis de la mañana y de la tarde. En el grupo de control positivo, se administró rapamicina cada tercer día (Q3D) a través de la vía intraperitoneal (IP). Al final de cada estudio, se recogieron muestras de plasma y/o tumor.

Tabla 8 - Diseño del estudio de eficacia

Estudio	Grupo de dosis (n)	Pauta de dosificación	Duración de la dosificación
A	Vehículo (n=9)	QD	3 semanas
	Rapamicina 4 mg/kg (n=6)	Q3D	3 semanas
	Compuesto 2 0,1 mg/kg (n=9)	QD	3 semanas
	Compuesto 2 0,5 mg/kg (n=9)	QD	3 semanas
	Compuesto 2 1 mg/kg (n=9)	QD	3 semanas
B	Vehículo (n=9)	BID	3 semanas
	Rapamicina 4 mg/kg (n=6)	Q3D	3 semanas
	Compuesto 2 0,05 mg/kg (n=9)	BID	3 semanas
	Compuesto 2 0,1 mg/kg (n=9)	BID	3 semanas
	Compuesto 2 0,3 mg/kg (n=9)	BID	3 semanas

BID = dos veces al día; Q3D = una vez en 3 días; QD = una vez al día.

10 Línea celular y cultivo. La línea celular U87MG se obtuvo de la American Tissue Culture Collection (ATCC) (Gaithersburg, MD) y se creció en medio de crecimiento que contenía MEM, L-glutamina 2mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y piruvato de sodio 1 mM más FBS al 10 %. Las células se despegaron de los frascos de cultivo tisular usando tripsina-EDTA. Después de centrifugar, los sedimentos celulares se suspendieron en PBS y se contaron usando un hemocitómetro. El volumen final se ajustó a 5x10⁶ células/0,1 ml de PBS.

15 Inoculación de las células tumorales. Los ratones se anestesiaron con isoflurano inhalado y se inocularon entonces con células tumorales U87MG subcutáneamente por encima de la pata posterior derecha con 0,1 ml de suspensión de células únicas en PBS usando una jeringa estéril de 1 ml equipada con una aguja de calibre 26. Después de la inoculación, los ratones se devolvieron a las jaulas de microaislador.

20 Aleatorización de los animales. Después de la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 200 mm³ antes de la aleatorización de los ratones. El número de días típico requerido para que los tumores alcancen 200 mm³ fue 14-15 días. El tumor de cada animal se midió y los animales con tumores que variaban entre 170 y 180 mm³ se incluyeron en el estudio. Los animales del combinado del estudio se distribuyeron entonces aleatoriamente en varias jaulas y las jaulas se asignaron aleatoriamente a grupos de vehículo, control positivo, o artículos de ensayo. Todos los ratones se etiquetaron con etiquetas metálicas en la oreja en la oreja derecha. Cada grupo típico consistió en 9-10 animales.

25 Preparación y administración del artículo de ensayo. Se prepararon suspensiones del Compuesto 2 en CMC al 0,5 % y Tween-80 al 0,25 % acuoso. Las formulaciones se homogeneizaron usando una mano y mortero Teflon™ (tritador de tejido Potter-Elvehjem). Para los diferentes niveles de dosis, el compuesto formulado se diluyó desde el nivel de dosis más alto hasta el más bajo. Entre las dosis, el compuesto formulado se almacenó con agitación constante usando un agitador magnético a 4 °C en oscuridad. El artículo de ensayo se administró por sonda oral. El control

positivo, rapamicina, se preparó como una disolución en etanol al 2 %, polietilenglicol 400 al 45 %, y disolución salina al 53 % y se administró por inyección IP. Para la administración de los compuestos se usaron jeringas y agujas de sonda estériles. Todos los procedimientos incluyendo las inyecciones se hicieron en cabinas de bioseguridad desinfectadas con etanol al 70 % antes de su uso.

5 Mediciones tumorales. Los volúmenes tumorales se determinaron antes del inicio del tratamiento y se consideraron como los volúmenes de partida. Posteriormente, los tumores se midieron dos veces a la semana durante la duración del estudio. Los ejes largo y corto de cada tumor se midieron usando un calibrador digital en milímetros. Los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula: anchura² x longitud/2. Los volúmenes tumorales se expresaron en mm³.

10 Mediciones del peso corporal. Los pesos corporales iniciales se registraron antes del inicio del tratamiento usando una balanza digital. El porcentaje del cambio en el peso corporal durante el curso del estudio se calculó usando las mediciones iniciales del peso corporal. Los pesos corporales de cada animal se midieron dos veces a la semana al mismo tiempo que las mediciones del tumor. Los pesos corporales se midieron más frecuentemente si se observaron disminuciones significativas durante el curso del estudio.

15 Resultados. La actividad antitumoral del Compuesto 2 se ensayó con dosificación QD a 0,1, 0,5, y 1 mg/kg (FIG. 12). La dosificación empezó en el Día 14 cuando los volúmenes tumorales variaban entre 170 y 180 mm³ y se continuó hasta el Día 34. Sobre el Día 34, el grupo tratado con vehículo medía 2309 ± 240 mm³. Todos los animales en el grupo de control positivo que recibieron rapamicina (4 mg/kg, Q3D) tuvieron tumores significativamente ($p < 0,001$) más pequeños cuando se compara con el grupo de vehículo en el Día 34. La inhibición tumoral para cada grupo de tratamiento se muestra en la FIG. 10 como un porcentaje y representa la diferencia en el volumen tumoral promedio entre los ratones tratados con el Compuesto 2 y los ratones tratados con vehículo en el Día 34. La inhibición del tumor dependiente de la dosis se logró con el Compuesto 2. Los volúmenes tumorales promedio de todos los grupos tratados con el Compuesto 2 fueron significativamente menores ($p < 0,001$) que en los ratones control tratados con vehículo en el Día 34. La dosis eficaz más baja como se determina por una inhibición de aproximadamente el 65 % del volumen tumoral se observó al nivel de dosis de 0,5 mg/kg.

25 La actividad antitumoral del Compuesto 2 se ensayó con dosificación BID a 0,05, 0,1, y 0,3 mg/kg (FIG. 13). La dosificación se inició en el Día 15 cuando los volúmenes tumorales promedio variaban entre 170 y 180 mm³. Al final del periodo de dosificación de 3 semanas en el Día 35, los tumores tratados con vehículo alcanzaron un volumen promedio de 2155 ± 245 mm³. El control positivo de rapamicina inhibió significativamente los tumores ($p < 0,001$) en el Día 35 cuando se compara con el control de vehículo. Con el Compuesto 2 se consiguió la inhibición tumoral dependiente de la dosis (FIG. 13). Los volúmenes tumorales promedio de todos los grupos tratados con el Compuesto 2 fueron significativamente menores ($p < 0,001$) que el control con vehículo en el Día 35. La inhibición tumoral presentada en la FIG. 13 para cada grupo de tratamiento representa el porcentaje de diferencia en los volúmenes tumorales promedio entre los ratones tratados con el Compuesto 2 y los controles tratados con vehículo en el Día 35. La dosis eficaz más baja que consiguió una inhibición de aproximadamente el 65 % del volumen tumoral se observó entre el nivel de dosis de 0,1 y 0,3 mg/kg.

(Ejemplo de referencia) **Modelo de glioblastoma intracraneal U87MG (Compuesto 1)**. Se llevó a cabo un estudio de glioblastoma intracraneal con células U87MG transfectadas con luciferasa (U87-MG-Luc). A ratones desnudos se les inoculó intracranealmente células U87MG-Luc en el cerebro. Después de la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran durante 7 días. En el día 7 después de la inoculación de las células tumorales, los ratones se sometieron a imagenología usando el sistema de imagenología Xenogen. Los ratones que tenían tumores con un flujo promedio que variaba entre $6,29 \times 10^7$ y $1,59 \times 10^8$ fotones/s se combinaron entre sí y se aleatorizaron en varios grupos de tratamiento. El Compuesto 1 se formuló en CMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,25 % en agua (como una suspensión). Se administró oralmente a los animales vehículo (CMC-Tween) o Compuesto 1 una vez al día (QD) durante hasta 6 semanas. Las dosis del Compuesto 1 variaron entre 2,5 y 20 mg/kg. El control positivo de Temozolomida (10 mg/kg, QD) se administró a través de la vía intraperitoneal (IP). La temozolomida se formuló en N-metilpirrolidona al 5 %, PEG400 al 45 % y disolución salina al 50 %. Se obtuvieron imágenes de los animales para determinar su bioluminiscencia una vez a la semana utilizando el sistema de imágenes Xenogen y se controló su supervivencia. El análisis estadístico se realizó usando una prueba de rango logarítmico entre los grupos de control tratados con el compuesto y con el vehículo. El Compuesto 1 prolongó significativamente la vida de los ratones con glioblastoma intracraneal (Véase la FIG. 14).

(Ejemplo de referencia) **Modelo de glioblastoma intracraneal derivado de células madre del cáncer G144 (Compuesto 1)**. Se llevó a cabo un estudio de glioblastoma intracraneal con células de glioblastoma G144 transfectadas con luciferasa (G144-Luc). A ratones desnudos se les inoculó intracranealmente células G144-Luc en el cerebro. Después de la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran durante 5 semanas. Al final de las 5 semanas después de la inoculación de las células tumorales, los ratones se sometieron a imagenología usando el sistema de imagenología Xenogen. Los ratones que tenían tumores con un flujo promedio que variaba entre $3,71 \times 10^6$ y $3,87 \times 10^7$ fotones/s se combinaron entre sí y se aleatorizaron en varios grupos de tratamiento. El Compuesto 1 se formuló en CMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,25 % en agua (como una suspensión). Se administró oralmente a los animales vehículo (CMC-Tween) o Compuesto 1 una vez al día (QD) durante hasta 6 semanas. Se usaron las dosis de 10 mg/kg y 20 mg/kg de Compuesto 1. El control positivo de Temozolomida (TMZ) (10 mg/kg, QD) se administró a través de la vía intraperitoneal (IP). La temozolomida se formuló en N-metilpirrolidona al 5 %, PEG400 al 45 % y

disolución salina al 50 %. Los animales se monitorizaron para determinar el crecimiento tumoral por imagenología para bioluminiscencia una vez a la semana usando el sistema de imagenología Xenogen. Se llevó a cabo un análisis estadístico usando un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido por una comparación post hoc de Dunnett con los grupos control tratados con vehículo. El Compuesto 1 inhibió significativamente el crecimiento tumoral intracraneal (véase la FIG. 15).

(Ejemplo de referencia) **Modelo de glioblastoma intracraneal U87MG (Compuesto 2)**. Se llevó a cabo un estudio de glioblastoma intracraneal con células U87MG transfectadas con luciferasa (U87-MG-Luc). A ratones desnudos se les inoculó intracranealmente células U87MG-Luc en el cerebro. Después de la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran durante 7 días. En el día 7 después de la inoculación de las células tumorales, los ratones se sometieron a imagenología usando el sistema de imagenología Xenogen. Los ratones que tenían tumores con un flujo promedio que variaba entre $2,94 \times 10^7$ y $1,89 \times 10^8$ fotones/s se combinaron entre sí y se aleatorizaron en varios grupos de tratamiento. El Compuesto 2 se formuló en CMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,25 % en agua (como una suspensión). Se administró oralmente a los animales vehículo (CMC-Tween) o Compuesto 2 una vez al día (QD) durante hasta 6 semanas. Las dosis del Compuesto 2 variaron entre 0,5 y 5 mg/kg. El control positivo de Temozolomida (10 mg/kg, QD) se administró a través de la vía intraperitoneal (IP). La temozolomida se formuló en N-metilpirrolidona al 5 %, PEG400 al 45 % y disolución salina al 50 %. Los animales se sometieron a imagenología para bioluminiscencia una vez a la semana usando el sistema de imagenología Xenogen y se monitorizó para determinar la supervivencia. Se realizó un análisis estadístico usando un ensayo de rango logarítmico entre los grupos tratados con Compuesto 2 y los control tratados con vehículo. El Compuesto 2 prolongó significativamente la vida de los ratones con glioblastoma intracraneal (véase la FIG. 16).

(Ejemplo de la invención) **Estudio ortotópico de carcinoma hepatocelular (Hep3B2.1-7)**. Las células de tumor hepático humano Hep3B2.1-7 se cultivaron en medio de cultivo celular RPMI 1640, suplementado con FBS al 10 %, Glutamax al 1 % y penicilina-estreptomina al 1 %. Las células se recogieron por tripsinización, se lavaron dos veces en HBSS y se contaron. Las células se resuspendieron entonces en HBSS:Matrigel™(1:1, v/v) a una concentración final de 2×10^8 células/ml. Antes de la inoculación (mientras el animal estaba anestesiado por el anestésico inyectable Ketamil (10 mg/ml)/Xylazil (0,9 mg/ml)), la piel en el sitio de la incisión se frotó con alcohol y se hizo una incisión en la piel directamente sobre el hígado para exponer el lóbulo principal del hígado. La aguja se introdujo en el lóbulo principal del hígado, donde se descargaron 2×10^6 células Hep3B2.1-7 (en 10 μ l con Matrigel™ al 50 %). Catorce días después de la inoculación, un grupo satélite de ratones se sacrificó para evaluar la presencia de tumores en el hígado.

Se suspendió el polvo del Compuesto 1 en CMC al 0,5 %/Tween 80 al 0,25 % para conseguir una concentración madre de 2 mg/ml. Brevemente, el Compuesto 1 se pesó y se añadió un volumen de CMC al 0,5 %/Tween 80 al 0,25 % para conseguir una disolución madre de 2 mg/ml. La mezcla se mezcló con vórtex, seguido de homogeneización con un mortero y mano para conseguir una suspensión fina. La preparación madre se preparó fresca para cada dosis y se diluyó con CMC al 0,5 %/Tween 80 al 0,25 % para conseguir la concentración requerida para la dosificación.

Los ratones en cada grupo recibieron diariamente tratamiento oral (*p.o.*) bien con Control de vehículo (CMC al 0,5 %/Tween 80 al 0,25 %; Grupo 1) o Compuesto 1 (1,5 o 10 mg/kg; Grupos 4, 5 y 6, respectivamente). Los tratamientos empezaron en el Día 0 y continuaron durante tres semanas.

Los artículos de prueba y control de vehículos se administraron en un volumen de dosificación de 5 ml/kg. Se midió el peso corporal de cada animal inmediatamente antes de la dosificación. El volumen de la disolución de dosificación administrada a cada animal se calculó y ajustó sobre la base del peso corporal individual.

Se recogieron muestras en al finalizar el estudio o antes si los ratones se sacrificaron debido a razones éticas. Una hora después de la dosis final, todos los ratones que recibieron Control de vehículo (Grupo 1) y Compuesto 1 (Grupos 4-6, inclusive) se sangraron a través de sangrado cardíaco terminal en tubos de recogida con Heparina Lítio. Las muestras se centrifugaron (2.000 rcf) durante 15 minutos a 4 °C. El componente de plasma se recogió en crioviales frescos y se almacenó a -80 °C. El hígado y el tumor intactos se extirparon y se pesaron. El tumor se retiró del hígado y se pesó separadamente. Cada tumor se cortó en tres porciones, conservándose una porción en formalina tamponada neutra al 10 % para inclusión en parafina, y las dos porciones restantes se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. El Compuesto 1 presentó una inhibición significativa del crecimiento tumoral a 10 mg/kg (véanse las FIGs. 17-18).

(Ejemplo de referencia) **Estudio de mieloma de células plasmáticas humanas (NCI-H929)**. Los ratones SCID hembras (Fox Chase SCID®, CB17/*Icr-Prkdc^{scid}*, Charles River) tenían 8 semanas de edad al comienzo del estudio. Los animales se alimentaron con agua *ad libitum* (ósmosis reversa, 1 ppm de Cl) y Dieta de laboratorio NIH 31 modificada e irradiada® que consistía en proteína cruda al 18,0 %, grasa cruda al 5,0 %, y fibra cruda al 5,0 %.

Las células de mieloma de células plasmáticas NCI-H929 se obtuvieron en la American Type Culture Collection, y se mantuvieron en Piedmont como cultivos en suspensión que crecen exponencialmente en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 20 %, glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina G sodio, 100 μ g/ml de sulfato de estreptomina, 25 μ g/ml de gentamicina, y β -mercaptoetanol 50 μ M. Las células tumorales se crecieron en frascos de cultivo celular en un incubador humidificado a 37 °C, en una atmósfera de 5 % de CO₂ y aire al 95 %.

Las células tumorales NCI-H929 para implante se recogieron durante el crecimiento en fase log y se resuspendieron a una concentración de 5×10^7 células/ml en Matrigel al 50 % (BD Biosciences). Se inyectaron a cada ratón SCID subcutáneamente en el flanco derecho 1×10^7 células tumorales NCI-H929 (0,2 ml de suspensión celular). Los tumores se midieron con calibrador en dos dimensiones para monitorizar el crecimiento al aproximarse su volumen medio a 100-150 mm³. El tamaño del tumor, en mm³, se calculó a partir de:

$$\text{Volumen tumoral} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

donde w = ancho l = longitud, en mm, del tumor. El peso tumoral se estimó asumiendo que 1 mg es equivalente a 1 mm³ del volumen tumoral.

Catorce días después del implante de las células tumorales, en el Día 1 (D1) del estudio, los ratones se separaron en grupos de tratamiento. Los tumores se midieron con calibrador dos veces a la semana durante el estudio.

El Compuesto 1 era un polvo que se almacenó desecado a temperatura ambiente, protegido de la luz. Se suspendió en carboximetilcelulosa al 0,5 %: Tween® 80 al 0,25 % en agua desionizada (Vehículo) para la dosificación. Las suspensiones del Compuesto 1 se prepararon cada dos días; entre los tratamientos, el compuesto se mantuvo en suspensión a 4 °C por agitación magnética continua, protegido de la luz.

El Compuesto 1 se administró a través de sonda oral (p.o.) una vez al día durante veintiocho días (qd x 28). La eficacia del tratamiento se determinó a partir de los volúmenes tumorales calculados en el Día 12. Se determinó VTM(n), el volumen tumoral mediano para el número de animales, n , evaluable en el día del análisis, para cada grupo. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de ICT) se definió como la diferencia entre el VTM del grupo control y el VTM del grupo tratado con fármaco, expresado como porcentaje del VTM del grupo control:

$$\% \text{ de ICT} = \left(\frac{\text{VTM}_{\text{control}} - \text{VTM}_{\text{tratado con fármaco}}}{\text{VTM}_{\text{control}}} \right) \times 100 = [1 - (\text{VTM}_{\text{tratado con fármaco}} / \text{VTM}_{\text{control}})] \times 100$$

Cada animal se sometió a eutanasia cuando su neoplasma alcanzó el volumen de punto final (2.000 mm³). Para cada animal cuyo tumor alcanzó el volumen de punto final, se calculó el tiempo hasta el punto final (TPF) por la siguiente ecuación:

$$\text{TPF} = \frac{\log_{10}(\text{volumen de punto final}) - b}{m}$$

donde TPF se expresa en días, el volumen de punto final está en mm³, b es la intersección, y m es la pendiente de la línea obtenida por regresión lineal de un conjunto de datos de crecimiento tumoral transformado logarítmicamente.

Los animales se pesaron diariamente en el Día 1-5, después dos veces a la semana hasta la compleción del estudio. En el Día 14, 1 hora antes de la 14^a dosis, los ratones en cada grupo se muestrearon tomando 0,25 ml de sangre de la vena mandibular, sin anestesia, y con heparina de sodio como anticoagulante. Los mismos ratones se sometieron a eutanasia 1 hora después de la 14^a dosis, y se recogió el volumen de sangre total por punción cardíaca bajo anestesia de CO₂. La sangre se procesó para obtener plasma, que se almacenó a -80 °C. El tumor se extirpó de cada animal sometido a eutanasia, se trisecó, y las tres partes se congelaron rápidamente en N₂ líquido en contenedores separados. Se observó una inhibición significativa del crecimiento tumoral con 10 mg/kg del Compuesto 1 (véase la FIG. 19). Se observó un retraso significativo del crecimiento tumoral a 3 mg/kg y 10 mg/kg de Compuesto 1 (véase la FIG. 19).

(Ejemplo de referencia) **Modelo de xenoinjerto de cáncer colorrectal humano HCT-116.** La línea celular HCT-116 se obtuvo de la American Tissue Culture Collection (ATCC) (Gaithersburg, MD) y se cultivó en medio de crecimiento que contenía medio de McCoy 5A con L-glutamina 2mM ajustado para contener suero fetal bovino al 90 % y 10 %. Las células se despegaron de los frascos de cultivo tisular usando tripsina-EDTA. Después de centrifugar, los sedimentos celulares se suspendieron en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se contaron usando un hemocitómetro. Se añadió Matrigel a la suspensión celular para ajustar el volumen final a 2×10^6 células/0,1 ml de mezcla 1:1 de Matrigel:PBS.

Se obtuvieron ratones CB17 SCID hembra de 6-8 semanas de edad de Charles River Laboratories con un peso corporal de 17-20 g. Los ratones se anestesiaron con isoflurano inhalado y se inocularon entonces con células tumorales HCT-116 subcutáneamente en la pata posterior derecha con 0,1 ml de suspensión de células únicas usando una jeringa estéril de 1 ml equipada con una aguja de calibre 26. Después de la inoculación, los ratones se devolvieron a las jaulas de microaislador. Se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 100 mm³ antes de la aleatorización. El número de días típico requerido para que los tumores alcancen 100 mm³ fue 7 a 8 días. El tumor de cada animal se midió y los animales con tumores que variaban entre 100 y 150 mm³ se incluyeron en el estudio. Los animales se distribuyeron aleatoriamente en varias jaulas y las jaulas se asignaron aleatoriamente a grupos de vehículo, control positivo, o artículos de ensayo. Todos los ratones se etiquetaron con etiquetas metálicas en la oreja

en la oreja derecha. Cada grupo típico consistió en 8 a 10 animales.

El Compuesto 1 se formuló en CMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,25 % en agua (como una suspensión). Las formulaciones se homogeneizaron usando una mano y mortero Teflon (tritador de tejido Potter-Elvehjem). Entre las dosis, el compuesto formulado se almacenó con agitación constante usando un agitador magnético a 4 °C en oscuridad. El artículo de ensayo se administró por sonda oral. El control positivo (rapamicina) se preparó como una disolución en etanol al 2 %, polietilenglicol 400 al 45 %, y disolución salina al 53 % y se administró por inyección IP. El vehículo y el artículo de prueba se dosificaron en un volumen de 5 ml/kg. El control positivo rapamicina se dosificó en un volumen de 10 ml/kg. Para la administración de los compuestos se usaron jeringas y agujas de sonda estériles. Todos los procedimientos incluyendo las inyecciones se hicieron en cabinas de bioseguridad pulverizadas con etanol antes de su uso.

Se dosificaron grupos de ratones SCID hembras que portaban tumores HCT-116 (n = 9-10/grupo) oralmente con vehículo o Compuesto 1 (1 mg/kg a 50 mg/kg) dos veces al día (BID), una vez al día (QD), cada dos días (Q2D), cada tres días (Q3D) o cada 5 días (Q5D) a lo largo del estudio empezando cuando los volúmenes tumorales alcanzaron aproximadamente 100 mm³. Los grupos con la dosis de BID se dosificaron con una separación de 10 h entre las dosis de la mañana y de la tarde. En el grupo de control positivo, se administró rapamicina (n = 6/grupo) a través de la vía intraperitoneal (IP) Q3D. Al final de cada estudio, se recogieron muestras de plasma y/o tumor.

Los volúmenes tumorales se determinaron antes del inicio del tratamiento y se consideraron como los volúmenes de partida. Posteriormente, los tumores se midieron dos veces a la semana durante la duración del estudio. Los ejes largo y corto de cada tumor se midieron usando un calibrador digital en milímetros. Se calculó el volumen tumoral utilizando la fórmula:

$\text{ancho}^2 \times \text{longitud}/2$ (usando los ejes largo [L] y corto [W] de los tumores). Los volúmenes tumorales se expresaron en milímetros cúbicos (mm³). Los datos del volumen tumoral se expresan como media \pm SE.

La diferencia en el volumen tumoral entre el grupo de vehículo y de tratamiento se expresó en porcentaje de reducción del volumen = $100 - \text{volumen tumoral de tratados} / \text{volumen tumoral de control} \times 100$.

El análisis estadístico se hizo usando Graphpad Prism. La comparación entre múltiples grupos se hizo usando ANOVA de una vía con post ensayo de Newman-Keuls con un nivel de significancia del 95 %.

Los pesos corporales iniciales se registraron antes del inicio del tratamiento usando una balanza digital. El porcentaje del cambio en el peso corporal durante el curso del estudio se calculó usando el peso corporal inicial. Los pesos corporales de cada animal se midieron dos veces a la semana al mismo tiempo que se tomaron las mediciones del tumor. Los pesos corporales se midieron más frecuentemente si se observaron disminuciones significativas durante el curso del estudio. Se llevó a cabo un análisis estadístico para el peso corporal usando ANOVA de una vía seguido por una comparación de Dunnett con el peso corporal inicial de cada grupo.

La actividad antitumoral del Compuesto 1 se ensayó a dosis de 1 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg BID y 25 mg/kg QD y Q2D y se muestra en la FIG.20. La dosificación se inició en el Día 11 cuando los volúmenes tumorales variaban entre 75 y 125 mm³. Al final del periodo de dosificación en el Día 25, el grupo tratado con vehículo alcanzaron un volumen promedio de 2132 ± 182 mm³. Todos los animales en el grupo de control positivo que recibieron rapamicina (4 mg/kg, Q3D) mostraron de manera significativa ($p < 0,001$) tumores más pequeños cuando se compara con el vehículo en el último día. Se observó una inhibición del crecimiento tumoral significativa ($p < 0,001$) con el Compuesto 1 a 5 mg/kg (BID), 10 mg/kg (BID), y 25 mg/kg (QD y Q2D). En el paradigma de las dosificaciones BID, la inhibición del crecimiento tumoral siguió una respuesta a la dosis, ya que el incremento de la dosis dio lugar a una inhibición incrementada del crecimiento tumoral. La dosis mínima requerida para obtener una reducción > 65 % del volumen tumoral comparado con el control de vehículo fue 25 mg/kg QD. Se observó una reducción de aproximadamente el 50 % en el volumen tumoral al nivel de dosis de 10 mg/kg BID. Se observó una pérdida del peso corporal para los grupos de dosis 10 mg/kg BID (16,9 %) y 25 mg/kg QD (14 %). No se observó un cambio significativo en el peso corporal en ningún otro grupo. Los estudios demuestran que el tratamiento con el Compuesto 1 inhibe significativamente el crecimiento del tumor colorrectal HCT-116 de una manera dependiente de la dosis y del programa.

5.2 ESTUDIOS CLÍNICOS

5.2.1 Un estudio de fase 1/2, multicentro, abierto, para descubrir la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinéticas y eficacia preliminar del Compuesto 1 administrado oralmente a sujetos con tumores sólidos avanzados, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple

El tumor sólido relevante para la presente invención es el carcinoma hepatocelular. Los otros cánceres se describen como referencia.

El Compuesto 1 se administrará oralmente a sujetos con tumores sólidos, linfoma no de Hodgkin o mieloma múltiple. El estudio se diseñó como un ensayo de fase 1/2 que consistía en dos partes: incremento escalonado de la dosis (Parte A) y expansión de la dosis (Parte B).

El Compuesto 1 se administrará oralmente para determinar la seguridad y tolerabilidad y para definir la dosis no tolerada (NTD) y la dosis máxima tolerada (MTD).

Las evaluaciones incluirán el grado de inhibición de la fosforilación de S6RP (Ser235/236 y/o Ser240/244) y/o 4EB-P1 (Thr37/46) para determinar la actividad de mTORC1 y AKT (Ser473) y/u otros biomarcadores relevantes para determinar la actividad de mTORC2 en muestras de sangre periférica y biopsias tumorales después del tratamiento con el Compuesto 1, y la eficacia del Compuesto 1.

La población del estudio consistirá en hombres y mujeres, de 18 años de edad o mayores, con NHL avanzado, MM, tumores neuroendocrinos (los últimos también aceptando sujetos con una edad de 12 años o mayores) tumores sólidos avanzados no reseccionables, incluyendo sujetos que han progresado con (o no han sido capaces de tolerar) terapia estándar o para los que no existe una terapia anticancerígena estándar.

Para las partes de aumento y expansión de dosis de este protocolo, los criterios de inclusión son: (1) Comprender y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de realizar cualesquiera evaluaciones/procedimientos relacionados con el estudio; (2) Hombres y mujeres, de 18 años o más, con NHL avanzado, MM o tumores sólidos avanzados no reseccionables histológicamente o citológicamente confirmados, incluyendo sujetos que progresado con (o no han sido capaces de tolerar) la terapia anticancerígena estándar o para los que no existe una terapia anticancerígena estándar; (3) Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) PS de 0 o 1 para sujetos con tumores sólidos, y 0 - 2 para malignidades hematológicas; (4) Los sujetos deben tener los siguientes valores de laboratorio: Recuento de Neutrófilos Absoluto (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Hemoglobina (Hgb) ≥ 9 g/dl, Plaquetas (plt) $> 100 \times 10^9/L$, Potasio dentro de los límites normales o que se puede corregir con suplementos, AST/SGOT y ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ Límite Superior del Normal (ULN) o $\leq 5,0 \times$ ULN si está presente un tumor en el hígado, Bilirrubina sérica $\leq 1,5 \times$ ULN o $\leq 2 \times$ ULN si está presente un tumor en el hígado, Creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ ULN o aclaramiento de 24 horas ≥ 50 ml/min, Ensayo de embarazo negativo en suero u orina en las 48 anteriores al comienzo del tratamiento del estudio en mujeres con potencial de tener niños; y (5) Capaz de comprometerse con el programa de las visitas del estudio y otros requerimientos del protocolo.

Para la parte de expansión de la dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de inclusión son:

(1) Recuperación del tejido tumoral de archivo fijado en formalina, incluido en parafina (FFPE) bien en bloques de tumor o como especímenes seccionados/montados para ensayo de mutación génica y/o biomarcadores por IHC para todos los tumores excepto MM. Solo en circunstancias excepcionales el patrocinador puede proporcionar un permiso de exención para otros tipos tumorales; (2) Biopsia de cribado satisfactoria para mutación génica y/o ensayo de biomarcadores por IHC para tumores accesibles para todos los tumores excepto NSCLC y NET (opcional) y GBM; (3) Tumores confirmados histológicamente de los siguientes tipos, todos con enfermedad mensurable. Los criterios específicos de tipo son además de, o en lugar de, los criterios anteriores cuando sea aplicable: (a) Glioblastoma multiforme (GBM) o gliosarcoma, excluyendo oligoastrocitoma de Grado IV OMS (ha recibido tratamiento previo incluyendo radiación y/o quimioterapia, con la radiación completada > 12 semanas antes del Día 1; resección tumoral quirúrgica de rescate planeada en el Día 15 ± 7 días, que se anticipa que rendirá ≥ 200 mg de tejido tumoral; ausencia de implante de oblea de Gliadel® anterior o programada, a no ser que el área de evaluación y resección planeada esté fuera de la región previamente implantada; ausencia de braquiterapia intersticial o radiocirugía estereotáctica, a no ser que el área de evaluación y resección planeada esté fuera de la región previamente tratada; ausencia de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (EIAED) tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, o primidona en los 14 días anteriores al Día 1; capaz de ser sometido a escaneos de imagenología de resonancia magnética (MRI) repetida; Disponibilidad de material tumoral de archivo FFPE adecuado (para biomarcadores de Pd));

(b) Carcinoma hepatocelular (HCC) (Recuento Plt $\geq 60 \times 10^9/l$ si está presente hipertensión portal; Puntuación de Child-Pugh de menos de 10 (es decir, función hepática de clase B o mejor); al menos 4 semanas desde la última dosis de α -interferón y/o ribavirina; al menos 4 semanas desde una inyección de etanol percutánea anterior, ablación por radiofrecuencia, embolización transarterial, o crioterapia con documentación de enfermedad progresiva o recurrente); (c) Tumor neuroendocrino gastrointestinal (NET) de origen no pancreático (localmente no reseccionable o metastásico moderado o bien diferenciado, bajo (grado 1) o intermedio (grado 2), NET no pancreático bien de origen intestinal o de primario desconocido; NET pancreático, bronquial, y otro NET con orígenes en órganos por encima del diafragma (p. ej., laríngeo, faríngeo, tiroides), feocromocitomas, paragangliomas, se excluyen los tumores adenocarcinoides y carcinoides calciformes, y tumores poco diferenciados, de alto grado (p. ej., de células pequeñas o células grandes); sujetos con una edad de 12 años o mayores; se permiten tanto los tumores endocrinos productores sintomáticos como los tumores no funcionales; se requiere terapia concurrente con análogos de somatostatina (el sujeto debe estar en una dosis estable durante al menos dos meses con enfermedad progresiva documentada en terapia); evidencia de progresión de la enfermedad radiológica en los 12 meses anteriores al Ciclo 1, Día 1; ausencia de terapia con radiomarcaje dirigida a receptor en los 3 meses anteriores al Ciclo 1, Día 1; ausencia de terapia dirigida al hígado en las 4 semanas anteriores al Ciclo 1, Día 1, a no ser que esté presente un sitio de la enfermedad mensurable distinto de la lesión tratada; el cribado y las biopsias tumorales en el estudio son opcionales en esta cohorte; debe requerirse la colección de tumor de archivo, pero no es obligatorio en esta cohorte); (d) Cáncer de mama positivo para receptor hormonal (HRPBC) (carcinoma de la mama avanzado localmente no reseccionable o metastásico; tumor positivo para ER,

- y negativo para HER2/neu (0 o 1+); enfermedad mensurable según RECIST v1.1; debe haber recibido al menos una línea de terapia hormonal anterior o al menos un año de terapia con aromatasa en el entorno adyuvante, o seis meses de terapia con inhibidor de aromatasa para enfermedad metastásica; se permiten los bisfosfonatos o denosumab en dosis estables; la cohorte puede expandirse para incluir un mínimo de 5 sujetos cada uno con tumores que contienen mutaciones en PIK3CA; (e) Mieloma Múltiple (MM) (niveles mensurables de paraproteína de mieloma en suero ($> 0,5$ g/dl) u orina ($> 0,2$ g excretada en una muestra e recogida de 24 horas); recuento de neutrófilos absoluto (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$; plaquetas (plt) $\geq 60 \times 10^9/l$ en sujetos en los que $< 50\%$ de las células mononucleares de la médula ósea son células plasmáticas o $\geq 30 \times 10^9/l$ en sujetos en los que $\geq 50\%$ de las células mononucleares de la médula ósea son células plasmáticas); (f) Linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) (linfoma no de Hodgkin de células B grandes difuso demostrado; plaquetas (plt) $\geq 60 \times 10^9/l$ para sujetos en los que $< 50\%$ de las células mononucleares de la médula ósea son células de linfoma, o $\geq 30 \times 10^9/l$ para sujetos en los que $\geq 50\%$ de las células mononucleares de la médula ósea son células de linfoma; al menos 4 semanas desde la última dosis de glucocorticosteroides terapéuticos; dosis de reemplazo adrenal de glucocorticosteroides (se permite hasta el equivalente de 10 mg diarios de prednisona)).
- Tanto para la parte de incremento escalonado de la dosis como para la de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de exclusión son: (1) Metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central (excluyendo GBM; se permiten los sujetos con metástasis cerebrales que han sido tratados previamente y están estables durante 6 semanas); (2) Pancreatitis aguda o crónica conocida; (3) Sujetos con cualquier neuropatía periférica \geq grado 2 NCI CTCAE; (4) Sujetos con diarrea o mala absorción persistente \geq grado 2 NCI CTCAE, a pesar de la gestión médica; (5) Función cardíaca alterada o enfermedades cardíacas clínicamente significativas, incluyendo cualquiera de las siguientes: LVEF $< 45\%$ como se determina por escaneo MUGA o ECHO, Bloqueo completo de la rama fascicular izquierda, o bifascicular, Síndrome de QT largo congénito, Arritmias ventriculares persistentes o clínicamente significativas o fibrilación auricular, QTcF > 460 ms en cribado ECG (media de registros en triplicado), Angina de pecho inestable o infarto de miocardio ≤ 3 meses antes de empezar con el Compuesto 1, Otra enfermedad cardíaca clínicamente significativa tal como fallo cardíaco congestivo que requiere tratamiento o hipertensión incontrolada (presión sanguínea $\geq 160/95$ mmHg); (6) Sujetos con diabetes en tratamiento activo o sujetos con cualquiera de los siguientes: (a) glucosa sanguínea en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmoles/l), o (b) HbA1c $\geq 6,5\%$; (7) Otras afecciones médicas concurrentes graves y/o concomitantes incontroladas (p. ej., infección activa o incontrolada) que podrían causar riesgos de seguridad inaceptables o seguimiento comprometido del protocolo; (8) Tratamientos anteriores dirigidos al cáncer sistémicos o modalidades investigacionales ≤ 5 semividas o 4 semanas, lo que sea más corto, antes del inicio con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de dicha terapia; (9) Sujetos que han sido sometidos a cirugía mayor ≤ 2 semanas antes del inicio con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de dicha terapia; (10) Mujeres que están embarazadas o dando de mamar; Adultos con potencial reproductor que no emplean dos formas de control de la natalidad: (a) las mujeres con potencial de tener niños deben estar de acuerdo en usar dos formas adecuadas de métodos contraceptivos simultáneamente (uno no debe ser hormonal) desde el momento en el que proporcionan el consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis del Compuesto 1. Las mujeres con potencial de tener niños, definidas como mujeres sexualmente maduras que no han sido sometidas a histerectomía u ooforectomía bilateral, o que no son postmenopáusicas naturalmente (es decir, que no han menstruado en absoluto) durante al menos 24 meses consecutivos; (b) los hombres (con parejas que son mujeres con potencial de tener niños) deben estar de acuerdo en que ellos o sus parejas usarán al menos dos métodos contraceptivos efectivos (incluyendo un método de barrera) cuando tienen actividad sexual reproductora a lo largo del estudio, y evitarán concebir durante 28 días después de tomar la última dosis del Compuesto 1;
- (11) Sujetos con infección conocida por VIH; (12) Infección crónica conocida por el virus de la hepatitis B o C (HBV/HCV), a no ser que exista comorbilidad en sujetos con HCC; (13) Cualquier afección médica significativa, anormalidad de laboratorio, o enfermedad psiquiátrica que evitaría que el sujeto participara en el estudio; (14) Cualquier afección incluyendo la presencia de anomalías de laboratorio, lo que pone al sujeto en un riesgo inaceptable si participara en el estudio; (15) Cualquier afección que confunda la capacidad de interpretar los datos del estudio.

Para la parte de expansión de la dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de exclusión son:

- (1) Segunda malignidad activa concurrente para la que el paciente está recibiendo terapia, excluyendo cáncer de piel no melanomatoso o carcinoma in situ del cuello uterino.

El Compuesto 1 se suministrará e contenidos apropiados (p. ej., 2,5 mg, 10 mg, y 20 mg) que contienen solo el ingrediente farmacéutico activo en cápsulas de gelatina marrones rojizas para administración oral. No se usarán otros excipientes en las cápsulas de producto.

El Compuesto 1 se administrará oralmente a sujetos, en una pauta de una vez al día ininterrumpido sin periodo de descanso entre ciclos. Una dosis de 7,5 mg/día de Compuesto 1 será la dosis de partida en este protocolo. Cada dosis se tomará por la mañana, habiendo ayunado el sujeto toda la noche (mínimo de 6 horas). La toma de alimento se retrasará hasta al menos una hora después de la dosificación en los días en los que el Compuesto 1 se toma en casa. En los días de visita clínica, el Compuesto 1 se administrará en la clínica después de que se hayan completado los ensayos predosis. El alimento se tomará después de que se hayan completado los ensayos en ayunas pero en ningún

caso antes de 60 minutos después de la dosificación (3 horas después de la dosificación en el Día 8). En los casos en los que persistan los síntomas GI molestos, fatiga u otros síntomas más allá del final del Ciclo 1, la dosificación puede moverse hasta el final del día, siempre que el sujeto pueda mantener una separación de al menos 3 horas entre la última toma de alimento y la administración del Compuesto 1. El Compuesto 1 puede tomarse hasta 12 horas tarde si la dosificación se ha retrasado en un único día; de otra forma, la dosis de ese día debería omitirse.

En la Parte A, los sujetos recibirán niveles de dosis únicos y múltiples ascendentes de Compuesto 1 para medir la farmacocinética (PK) y para identificar la dosis máxima tolerada (MTD). Un diseño de titulación acelerada modificada (Simon R, Freidlin B, Rubinstein L, y col. Accelerated Titration Designs for Phase 1 Clinical. Trials in Oncology, Journal of the National Cancer Institute, (1997) Vol. 89, N.º 15.) se usará para establecer la toxicidad inicial. Durante el curso acelerado, se administrará a las cohortes iniciales de un sujeto el Compuesto 1 a incrementos de dosis del 100 % hasta el primer caso del primer curso de toxicidad de grado 2 o mayor, punto en el cual la parte acelerada se terminará, y esta cohorte particular se expandirá a 6 sujetos. Posteriormente, se iniciará una pauta de dosificación de incremento escalonado estándar con incrementos de la dosis de aproximadamente el 50 % y 6 sujetos por cohorte con el fin de establecer la dosis no tolerada (NTD) y la MTD. También pueden evaluarse incrementos menores y sujetos adicionales en una cohorte de dosis.

Una dosis se considerará que es no tolerada si 2 sujetos evaluables en una cohorte de dosis experimentan toxicidad limitante de la dosis (DLT). Cuando se define una NTD, el incremento escalonado de la dosis se parará. La MTD se definirá como la última dosis ensayada por debajo de la NTD con 0 o 1 de 6 sujetos evaluables experimentando DLT durante el Ciclo 1. Puede requerirse una dosis intermedia (es decir, una entre la NTD y el último nivel de dosis antes de la NTD) o sujetos adicionales en cualquier cohorte de dosis para determinar la MTD de una forma más precisa.

En la Parte B, los sujetos pueden comenzar el Compuesto 1 en la MTD y/o un nivel de dosis más bajo basado en datos de seguridad, PK y PD de la Parte A. Aproximadamente 150 sujetos serán tratados y evaluados para determinar su seguridad y actividad antitumoral preliminar después de cada dos ciclos de terapia. Los tipos de tumores incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), glioblastoma multiforme (GBM), carcinoma hepatocelular (HCC), tumor neuroendocrino gastrointestinal de origen no pancreático (NET), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), mieloma múltiple (MM), y cáncer de mama positivo para receptor hormonal (HRPBC). En cada tipo de tumor se incluirán hasta 20 sujetos.

Durante el primer ciclo solo en la Parte A, se administrará a cada sujeto una única dosis de Compuesto 1 (Día -1), seguido de una observación de 48 horas y periodo de muestreo de PK, seguido en el Día 1 de dosificación diaria ininterrumpida durante 28 días (Ciclo 1 = 30 días). En posteriores ciclos de la Parte A, los sujetos se tratan en ciclos de 28 días con dosificación continua desde el Día 1 al 28. En la Parte B, los sujetos recibirán dosificación continua durante 28 días desde el comienzo-no hay un periodo de observación inicial ni una recogida de PK de 48 horas.

La terapia puede interrumpirse si hay evidencia de progresión de la enfermedad, pero los sujetos pueden continuar recibiendo el Compuesto 1 siempre que el Investigador considere que están obteniendo un beneficio del tratamiento. La terapia se interrumpirá si hay toxicidad inaceptable o si el sujeto decide salir del estudio.

Cuando se indica una reducción de la dosis, se seleccionará el siguiente nivel de dosis menor. Se permiten dos reducciones de la dosis. Para el nivel de dosis de partida (7,5 mg) en la Parte A, las reducciones serán en decrementos de 2,5 mg. En la Parte B, el nivel de dosis de partida será 45 mg QD; se permiten reducciones de la dosis hasta 30 mg y 15 mg QD. Si cualquier sujeto continúa experimentando toxicidad inaceptable después de 2 reducciones de dosis en la Parte A, el Compuesto 1 se interrumpirá permanentemente. En la Parte B, se puede reducir la dosis de los sujetos hasta 2 niveles (es decir, hasta 15 mg) e incrementarse de nuevo si es clínicamente apropiado; se permiten reducciones de dosis posteriores en el caso de toxicidad recurrente pero, en dichas circunstancias, no se permite reincrementar de forma escalonada la dosis de nuevo.

Los sujetos se evaluarán para determinar la eficacia cada 2 ciclos hasta el ciclo 6 y cada 3 ciclos posteriormente. La variable de eficacia primaria es la respuesta. Las evaluaciones tumorales, incluyendo la imagenología (CT, MRI y/o PET) del pecho y abdomen y otros sitios según sea apropiado, se realizarán durante el Cribado. Los sujetos con lesiones cerebrales también se someterán a escaneos cerebrales en el Cribado y durante las evaluaciones tumorales de seguimiento. Después del Cribado, las evaluaciones tumorales (para todos los tumores excepto mieloma múltiple) se realizarán en la compleción de los Ciclos 2, 4 y 6 (es decir, en los Ciclos 3, 5 y 7/Día 1 ± 7 días) y entonces cada 3 meses posteriormente (p. ej., Ciclo 10 y 13/Día 1 ± 7 días). La evaluación tumoral (para mieloma múltiple y solo NHL/DLBCL con implicación de médula conocida o sospechada) (aspiración y biopsia de médula ósea, con análisis de biomarcadores PD, análisis citogenético si está presente de forma anormal en el Cribado) se realizará en la compleción de los Ciclos 4, 8, 12 y 16 solo (es decir, en los Ciclos 5, 9, 13 y 17/Día 1 ± 7 días). No es necesario repetir la citogenética si es normal en el Cribado. La respuesta tumoral se basará en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1), Criterios de Taller Internacional (IWC) para NHL/DLBCL o Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme (IURC) para Mieloma Múltiple, y RANO para GBM, usando el escaneo MRI posterior a la resección como el inicio del estudio. Dada la dificultad de evaluar la respuesta tumoral después de la cirugía de rescate, el punto final de eficacia primario para GBM será la proporción de sujetos sin progresión a los 6 meses desde el Día 1 respecto a los sujetos evaluables para eficacia en el tipo GBM. Los sujetos se evaluarán para respuesta tumoral en la compleción del Ciclo 2, 4, 6, etc. Se proporcionará un análisis descriptivo de evidencia de

actividad antitumoral sobre la base de las evaluaciones clínicas y radiográficas por el investigador, que incluye la evaluación de la lesión diana, lesión no diana, nueva lesión y respuesta global.

5 La variable de eficacia central para la Parte A será la mejor respuesta global. Se resumirán otras variables de eficacia preliminares usando tabulaciones de frecuencia para variables categóricas o estadística descriptiva para variables continuas.

Para la Parte B, las variables de eficacia que se van a analizar incluyen la respuesta tumoral al final del tratamiento, la proporción de sujetos vivos y sin progresión, y la duración de la respuesta. Las variables de eficacia madurarán cuando el último sujeto de un brazo o cohorte de tratamiento se haya retirado del estudio o haya completado 6 ciclos.

10 Las tasas de supervivencia sin progresión se computarán usando las estimaciones de Kaplan-Meier. La duración de la respuesta también se reportará en sujetos que responden, usando criterios de evaluación específicos de tumor. Se proporcionarán los IC del 90 % bilaterales de la tasa de respuesta, y de la tasa de PFS en el momento de cada evaluación de la respuesta programada (es decir, Ciclos 2, 4, 6, etc.) por tipo de tumor.

Se resumirán otras variables de eficacia primaria, incluyendo estado funcional de ECOG, CTC, y resultados de PET, usando tabulaciones de frecuencia para variables categóricas o estadística descriptiva para variables continuas.

15 Los parámetros que se van a explorar incluyen la inhibición de biomarcadores de mTOR en sangre y tumor, respuesta histopatológica, correlaciones con descubrimientos armacogenómicos y porcentaje de inhibición de pAKT (Ser473), fosfo-S6RP (Ser235/236 y/o Ser240/244), fosfo-4EB-P1 (Thr37/46), y/u otros marcadores relevantes en muestras de sangre periférica y tumor, eventos adversos y resultado clínico. Las mediciones de farmacodinámica (PD) se incorporan en este estudio para evaluar la inhibición de la diana de las rutas de mTORC1 y mTORC2, las consecuencias de dicha inhibición, y las relaciones PK/PD. En las Partes A y B, el análisis de biomarcadores implicará la medición de pAKT (mTORC2) en lisados proteicos derivados de plaquetas aisladas. Los niveles de p4EB-P1 y pS6RP (mTORC1), y pAKT (mTORC2), se medirán por citometría de flujo usando muestras de sangre completa. Asimismo, en las Partes A y B, se medirán pAKT, p4EB-P1, pS6, Ki67 y/u otros marcadores relevantes para evaluar la actividad del Compuesto 1 en biopsias de tumor seriadas de sujetos con enfermedad accesible, cuando sea posible.

20

25 Los cambios de cada biomarcador se determinarán comparando los niveles de biomarcadores en muestras antes y después del tratamiento y, cuando sea posible, se correlacionarán estos con la exposición al fármaco en la sangre, y tejido si está disponible, y la respuesta tumoral con el tiempo. Los detalles completos de todos los análisis estadísticos y modelado para estos resultados se describirán en el plan de los análisis estadísticos y en el reporte final del estudio.

30 Las variables de seguridad para este estudio son eventos adversos, variables de laboratorio clínico, ECG de 12 derivaciones (revisado de manera centralizada), evaluaciones de LVEF, exámenes físicos y signos vitales. En la Parte A, la decisión bien de evaluar un mayor nivel de dosis o declarar una MTD se determinará por el Comité de Revisión de la Seguridad (SRC) cada vez que están disponibles para revisión todos los datos de seguridad clínicos y de laboratorio para una cohorte dada. El SRC también determinará la dosis, las dosis, o la pauta apropiada para la Parte B. Durante la Parte B, el SRC continuará revisando los datos de seguridad regularmente y hará recomendaciones acerca de la continuación del estudio, según sea apropiado.

35

En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una respuesta tumoral positiva, tal como la inhibición del crecimiento tumoral o una reducción en el tamaño tumoral. En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una mejoría en las lesiones cerebrales, tal como una disminución en el número o tamaño. En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención conseguirán un Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable. En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención evitarán un Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) de enfermedad progresiva. En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una mejoría en los Criterios de Taller Internacional (IWC) o Criterios Internacionales de Respuesta Uniforme (IURC). En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una mejoría en los criterios del Grupo de Trabajo de Evaluación de la Respuesta para Neuro-Oncología (RANO). En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una mejoría en el estado funcional de ECOG o resultados de PET.

40

45

50 **Mediciones de biomarcadores de la ruta TOR en sangre completa.** Las muestras de sangre recibidas de los sitios clínicos se dividieron en alícuotas en una placa de 96 pocillos profundos y se dejaron reposar durante 1 hora a 37 °C. Las muestras se estimularon con anti-IgD y LPS durante 15 minutos a 37 °C. Los glóbulos rojos se lisaron y los glóbulos blancos se fijaron con Tampón BD Lyse/Fix en una relación de 15:1 tampón a sangre durante 10 minutos a 37 °C. Las placas se centrifugaron, se aspiraron y se añadió 1 ml de metanol helado a los pocillos que contenían glóbulos blancos fijados para permeabilizar las células para la tinción intracelular. Las placas se almacenaron durante la noche a -80 °C. Las placas se descongelaron, se centrifugaron, se aspiraron y se lavaron dos veces con PBS + BSA al 0,5 %. Las células se tiñeron con anticuerpos específicos para los marcadores de superficie CD3, CD14, y CD19, y para los marcadores de la ruta mTOR, incluyendo pS6 (S235/236), p4EBP1 (T37/46), y pAKT (S473). Las células se lavaron dos veces con PBS y se fijaron con PFA al 1,6 %.

55

Análisis de las muestras: Las muestras se analizaron en un citómetro de 8 colores. Los pocillos control con microesferas Rainbow de 8 picos (Spherotech Libertyville, IL) se adquirieron en múltiples puntos durante la adquisición de las muestras. Se computó la intensidad de fluorescencia media (MFI) para cada marcador a partir de los niveles de intensidad de la fluorescencia en células T, células B, y monocitos. La MFI se normalizó usando las microesferas Rainbow de 8 picos y se presentó como ERF (Número equivalente de fluoróforos de referencia). Los ERF se calcularon a partir de las MFI usando una transformación de regresión lineal llevada a cabo en una escala log-log usando las partículas de calibración rainbow con 8 intensidades en 8 colores. Se determinó para cada paciente el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para pS6, p4EBP1, y pAKT en células T, células B, y monocitos estimulados y no estimulados. El valor basal fue un promedio de dos visitas (cribado y ciclo 1/día -1 a 0 h predosis) cuando estaba disponible.

Parte A: Resultados de incremento escalonado de dosis acelerada. 28 sujetos fueron tratados en 5 niveles de dosis: 7,5 (n=1), 15 (n=2), 30 (n=9), 45 (n=7) y 60 mg (n=8). Las características basales fueron las típicas para los ensayos de oncología de fase 1. Aunque se permitió ECOG 2, > 95 % de los sujetos tenían ECOG 0 o 1. Se incluyeron diversos tipos de tumores siendo los más comunes CRC, mama, y páncreas. La mitad de los pacientes habían recibido más de 3 terapias anteriores (véase, la FIG. 21).

Se evaluaron cinco niveles de dosis. La primera toxicidad relacionada de grado 2 se observó al 3^{er} nivel de dosis (30 mg) y posteriormente las cohortes se expandieron hasta un mínimo de 6 sujetos con incrementos escalonados de dosis de un 50 %. Se incluyeron sujetos adicionales en todas las cohortes excepto en el nivel de dosis 1. Se informó hiperglucemia de grado 3 como DLT a 30 mg y erupción de grado 3 como DLT a 45 mg. En respuesta a esto, los criterios de DLT del protocolo se modificaron para permitir la gestión médica de la erupción y la hiperglucemia antes de considerar estos eventos como DLT en pacientes subsiguientes. Se reportaron fatiga y mucositis como DLT a 60 mg y esta dosis se consideró la NTD; se determinó que la MTD era 45 mg una vez al día y esta fue la dosis que se pasó a la Parte B. (Véase la FIG. 22).

Los eventos más frecuentes relacionados con el Compuesto 1 (> 20 %), así como todos los eventos relacionados de grado 3/4 se muestran en la FIG. 22). Los eventos más frecuentes fueron fatiga, toxicidad GI (incluyendo mucositis/estomatitis), hiperglucemia, erupción y artralgia. Se produjo un caso de neumonitis intersticial de grado 3 que requirió hospitalización. La dosificación del Compuesto 1 se mantuvo y la neumonitis respondió a tratamiento con esteroides. La dosis máxima tolerada (MTD) fue 45 mg QD. (Véase la FIG. 23).

La hiperglucemia se informó con frecuencia y el inicio a menudo ocurre durante el ciclo 1. La hiperglucemia se asoció con elevaciones de insulina y péptido c (FIG. 24) y estaba relacionada con la dosis. Se implementó la monitorización diaria de la glucosa por punción capilar en el dedo de forma temprana en el ensayo con intervención rápida con metformina y/o insulina en la primera aparición de hiperglucemia. La hiperglucemia se pudo gestionar generalmente y los pacientes fueron capaces de continuar con el tratamiento del Compuesto 1 a la misma dosis o una menor.

Se observó una exposición al fármaco proporcional a la dosis, aunque hubo un alto nivel de variabilidad entre sujetos en cuanto a la exposición. A los niveles de dosis de 30 mg y mayores, las exposiciones superaron los niveles estimados para proporcionar > 50 % de inhibición de las rutas de TORC1 (pS6) y TORC2 (pAkt) durante al menos 8 horas después de la dosificación sobre la base de modelos de xenoinjertos preclínicos. Hubo solo una mínima acumulación de fármaco después de 15 días de dosificación. La exposición proporcional a la dosis se observó con una semivida terminal de 4 a 8 h (C_{máx} en estado estacionario media 485 ng/ml, AUC₀₋₂₄ 2371 ng^h/ml a 45 mg) (véase la FIG. 25).

La inhibición de los biomarcadores de la ruta TOR se monitorizó en muestras de sangre usando un ensayo estimulado (FIG. 26). La inhibición de TORC1 se monitorizó mediante la medición de los cambios en p4EBP1 y pS6 y TORC2 por pAkt. Los datos se obtuvieron después de la primera dosis del Compuesto 1 y los puntos de tiempo del muestreo fueron predosis, 1,5, 3, y 5 horas después de la dosis. La inhibición de los biomarcadores se monitorizó en células B, células T, y monocitos y el tipo celular con los descubrimientos más consistentes se seleccionó para la presentación. La inhibición consistente de ambos biomarcadores de TORC1 y TORC2 se observó durante hasta 5 horas después de la dosis en las dosis de Compuesto 1 de 30 mg y mayores como se predijo por el modelado clínico y las exposiciones humanas conseguidas. En general, la inhibición del marcador de TORC1, pS6, fue más completa y duradera que la del marcador p4EBP1. La inhibición de pAkt confirmó la actividad del Compuesto 1 frente a la ruta TORC2 y diferencia a este agente de rapálogos que son predominantemente inhibidores de TORC1 y se ha mostrado que desencadenan una regulación al alza con retroalimentación de pAkt. El análisis de PK/PD demostró una relación dependiente de la dosis entre la exposición al Compuesto 1 y la inhibición de la quinasa mTOR.

Quince sujetos mostraron respuestas a lesiones diana en el intervalo estable (véase la FIG. 28), de los cuales 1 sujeto con cáncer de mama mostró una regresión de más del 30 % de las lesiones diana (véase la FIG. 27). Los 2 sujetos con la mayor regresión tumoral tenían ambos cáncer de mama ER+. Un sujeto con cáncer de mama completó más de 11 ciclos del tratamiento de estudio y demostró una PR confirmada, mientras un segundo sujeto con cáncer de mama ER+ completó casi 6 ciclos del tratamiento de estudio y demostró SD en el momento de los primeros escaneos de reestadificación (después de 2 ciclos de tratamiento).

El nivel de dosis, duración del tratamiento y mejor respuesta global se muestran en la FIG. 29. Un sujeto con cáncer de mama demostró PR completa y completó más de 11 ciclos del tratamiento de estudio. Se escaló la dosis del sujeto

de 30 a 45 mg. Ocho sujetos tenían enfermedad estable en el momento de sus primeros escaneos de reestadificación (después de 2 ciclos de tratamiento). La mayor duración de SD fue 24 semanas. Los tumores con SD incluyeron NSCLC (2), cáncer de mama, salivar, de páncreas, adenoquístico, adrenal y colorrectal (CRC). Se observó SD a dosis que variaron de 15 a 60 mg.

- 5 El sujeto con cáncer de mama ER+/Her2- que consiguió respuesta parcial (véase la FIG. 27) que duró al menos 11 meses, y que completó más de 11 ciclos del tratamiento de estudio, demostró una reducción del 30 % en las lesiones diana en la primera reestadificación después de 2 ciclos de terapia; demostró regresión adicional en cada reestadificación posterior con una reducción máxima del 50 % después de 10 ciclos de terapia; y se retiró posteriormente del estudio debido a la progresión clínica manifestada por un empeoramiento de los síntomas pulmonares durante el 12º ciclo. La duración de la respuesta parcial desde el primer escaneo de reestadificación hasta el último escaneo fue 220 días (7,2 meses o 7,9 ciclos) y la duración de la respuesta parcial desde el primer escaneo de reestadificación hasta la última dosis fue 271 días (8,9 meses o 9,7 ciclos). El tiempo hasta la progresión desde la primera dosis hasta el último escaneo fue 277 días (9,1 meses o 9,9 ciclos) y el tiempo hasta la progresión desde la primera dosis hasta la última dosis fue 328 días (10,8 meses o 11,7 ciclos).
- 10
- 15 El Compuesto 1 se toleró bien con toxicidades comparables con otros fármacos dirigidos a esta ruta. Se observó evidencia de la inhibición de la ruta TORC1/TORC2, así como señales preliminares de actividad antitumoral, incluyendo la respuesta parcial y enfermedad estable descritas anteriormente. Las cohortes de expansión en tumores hematológicos y sólidos seleccionados evaluarán el Compuesto 1 a la MTD de 45 mg QD.

20 **Parte B: Descubrimientos de la expansión de la dosis (basados en los descubrimientos del 20 de septiembre, 2012).**

Inhibición de los biomarcadores de la ruta TOR: En todas las cohortes, se observó inhibición de TORC1 y TORC2 en la sangre, como se mide por la inhibición de la formación de pAkt y p4EPB1, cuando se mide en el inicio del estudio (promedio del cribado y Ciclo 1/Día 1 (t=0 h) y en el Ciclo 1/Día 1 (t= 1,5 h después de la dosificación), y en el Ciclo 1/ Día 15 (t=0 h y 1,5 h). Los datos se analizaron por ensayo de t apareada y se obtuvieron valores P < 0,001 cuando se comparó el inicio del estudio y el Ciclo 1/Día 1 (t= 1,5 h después de la dosificación), y entre el Ciclo 1/ Día 15 (t=0 h) y el Ciclo 1/Día 15 (t= 1,5 h).

25

Pacientes con NSCLC: Se observó la inhibición de TORC1 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para p4EPB1) y la inhibición de TORC2 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para pAkt/tAkt) en la mayoría de los pacientes. Se observaron señales claras de actividad clínica en pacientes con NSCLC. En 17 pacientes evaluables, se observaron las mejores respuestas de las lesiones diana hasta una reducción del 35 %, con 11 pacientes alcanzando al menos la enfermedad estable y 1 paciente cumpliendo los criterios de respuesta parcial RECIST 1.1. Cuatro pacientes completaron al menos 6 ciclos del tratamiento de estudio y un paciente permanece con el fármaco de estudio después de 10 ciclos.

30

Pacientes con HCC: Se observó la inhibición de TORC1 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para p4EPB1) y la inhibición de TORC2 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para pAkt/tAkt) en la mayoría de los pacientes. Se observaron señales claras de actividad clínica en pacientes con HCC. En 14 pacientes evaluables, se observaron las mejores respuestas de las lesiones diana hasta una reducción del 47 %, con 5 pacientes alcanzando al menos la enfermedad estable y 2 pacientes cumpliendo los criterios de respuesta parcial RECIST 1.1. Ocho pacientes completaron al menos 4 ciclos del tratamiento de estudio.

35

Pacientes con DLBCL: Se observó la inhibición de TORC1 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para p4EPB1) y la inhibición de TORC2 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para pAkt) en el primer paciente analizado. Se observaron señales claras de actividad clínica en pacientes con DLBCL. En 11 pacientes evaluables, se observaron las mejores respuestas de las lesiones diana hasta una reducción del 75 %, con 1 paciente alcanzando al menos la enfermedad estable y 2 pacientes cumpliendo los criterios de respuesta parcial RECIST 1.1. Las evaluaciones de reestadificación tumoral están pendientes en la mayor parte de los sujetos tratados. Nueve pacientes siguen con el fármaco de estudio, y están en el curso de hasta 6 ciclos.

40

45

Pacientes con GBM: Se observó la inhibición de TORC1 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para p4EPB1) y la inhibición de TORC2 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para pAkt) en la mayoría de los pacientes. No se observaron signos de actividad clínica, definida como supervivencia sin progresión de 6 meses, en 10 pacientes evaluables con GBM.

50

Pacientes con MM: Se observó la inhibición de TORC1 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para p4EPB1) y la inhibición de TORC2 (como se mide por el porcentaje de cambio desde el inicio del estudio para pAkt) en 2 pacientes. No se observaron respuestas tumorales en pacientes con MM. En 11 pacientes evaluables, ninguno cumplió con la respuesta parcial usando los criterios IURCMM, después de hasta 9 ciclos de tratamiento. Dos pacientes siguen con el fármaco de estudio después de 9 ciclos.

55

Pacientes con NET: Se observaron algunas señales claras de actividad clínica en pacientes con NET. Seis pacientes con un seguimiento suficiente cumplieron los criterios de enfermedad estable de RECIST 1.1. Trece pacientes siguen con el fármaco de estudio, y están en el curso de hasta 5 ciclos. Las señales preliminares de actividad incluyen mejora

de los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide en algunos pacientes con síntomas en el inicio del estudio refractarios, reducciones de los marcadores de hormonas endocrinas (cromogranina, gastrina, serotonina, glucagón) en algunos pacientes, y reducciones de la actividad metabólica, como se mide por imagenología PET, en la mayoría de los sujetos.

- 5 **Pacientes con cáncer de mama:** Cinco sujetos han iniciado el tratamiento con el fármaco de estudio en la fase de expansión. Se recogerá información sobre los biomarcadores y la respuesta.

5.2.2 Un Estudio de fase 1A/1B, multicentro, abierto, para descubrir la dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinéticas y eficacia preliminar del Compuesto 2 administrado oralmente a sujetos con glioblastoma multiforme o gliosarcoma (divulgado como referencia)

- 10 El Compuesto 2 se administrará oralmente a sujetos con glioblastoma multiforme o gliosarcoma. En este estudio se evaluarán la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 2 en seres humanos, así como la eficacia. El estudio se llevará a cabo en dos partes: incremento escalonado de la dosis (Parte A) y expansión de la dosis (Parte B). Los sujetos se inscribirán secuencialmente en la Parte A. La inscripción en la Parte B se estratificará por tipo de tumor.

- 15 Los objetivos primarios de este estudio son: A. Determinar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 2 cuando se administra oralmente y definir la NTD y la MTD. B. Determinar la PK del Compuesto 2. Los objetivos secundarios de este estudio son:

- 20 A. Evaluar el grado de inhibición de la fosforilación de S6RP y/o 4E-BP1 para la actividad de mTORC1 y AKT y/u otros biomarcadores relevantes para la actividad de mTORC2, en sangre, piel y/o biopsias/aspirados tumorales, cuando estén disponibles antes y durante el tratamiento con el Compuesto 2. B. Evaluar la inhibición de la actividad de ADN-PK en muestras de piel irradiadas con luz UV y/o biopsias/aspirados tumorales, usando pADN-PK S2056 y/u otros biomarcadores relevantes para rutas de daño en el ADN, antes y durante el tratamiento con el Compuesto 2. C. Proporcionar información sobre la eficacia del Compuesto 2.

- 25 El Compuesto 2 estará disponible en cuatro concentraciones (0,25 mg, 1,0 mg, 5,0 mg y 10 mg) presentadas en cápsulas de gelatina que contienen solo el ingrediente farmacéutico activo. Las cápsulas se envasarán en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE), equipadas con sellos de inducción y cierres de polipropileno a prueba de niños.

- 30 Los puntos finales primarios de este estudio son: a) Los siguientes puntos finales de seguridad: DLT, NTD y MTD, evaluados usando los criterios NCI CTCAE Versión 4; b) Puntos finales de PK: $C_{m\acute{a}x}$, AUC, $t_{m\acute{a}x}$, $t-1/2$, CL/F, Vz/F e Índice de acumulación del Compuesto 2. Los puntos finales secundarios de este estudio son: a) Inhibición de biomarcadores, determinada por el cambio en los niveles de fosforilación de S6RP, y/o 4E-BP1, y/o AKT, y/u otros biomarcadores relevantes en la sangre, piel y/o biopsias/aspirados tumorales, cuando estén disponibles; b) Inhibición de la actividad ADN-PK estimulada por UV determinada por los niveles de pADN-PK y/u otros biomarcadores relevantes en la piel y/o biopsias/aspirados tumorales, cuando estén disponibles; c) Eficacia antitumoral, determinada por las tasas de respuesta de cada tipo de tumor usando criterios apropiados de respuesta tumoral.

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

- 35 La Parte B consistirá en aproximadamente 100 sujetos con tipos preespecificados de tumores sólidos avanzados tales como glioblastoma multiforme para evaluar adicionalmente el perfil de seguridad del Compuesto 2 y proporcionar información sobre la eficacia. La tasa de respuesta tumoral se evaluará por el tipo de tumor y el nivel de dosis. La población de la Parte B se definirá por la eficacia observada durante la Parte A y por los datos de estudios preclínicos en curso.

- 40 El diseño global del estudio estará comprendido por un Periodo de cribado (Día -28 a Día 1), un Periodo de tratamiento y Evaluación (ciclos de 28 días QD (y/o BID) hasta la progresión tumoral, toxicidad inaceptable o decisión del sujeto/médico de interrumpir la administración del Compuesto 2) y un Periodo de fin del tratamiento y seguimiento (fin de los procedimientos del tratamiento en 21 días de la última dosis; seguimiento durante 28 días después de la última dosis para la evaluación final de seguridad).

- 45 Los sujetos empezarán la dosificación con el Compuesto 2 QD o BID (u otro régimen adecuado) en el Ciclo 1 Día 1 y recibirán tratamiento diario en ciclos de 28 días. El Compuesto 2 puede interrumpirse cuando hay evidencia de progresión tumoral, pero los sujetos pueden continuar recibiendo el fármaco de estudio siempre que el Investigador considere que están obteniendo beneficios. La administración del Compuesto 2 se interrumpirá cuando haya toxicidad inaceptable, o el sujeto decida salir del estudio.

- 50 El Compuesto 2 se administrará oralmente bien una vez o dos veces al día (u otro régimen de dosificación adecuado) sin periodo de descanso entre ciclos. Cada dosis QD se tomará por la mañana, con al menos 200 ml de agua, habiendo ayunado el sujeto toda la noche (mínimo de 6 horas). La toma de alimento se retrasará hasta al menos 90 minutos después de la dosificación en los días en los que el Compuesto 2 se toma en casa. En los días de visita clínica, la dosis de la mañana del Compuesto 2 se administrará en la clínica después de que se hayan completado los ensayos predosis. El alimento puede tomarse después de que se hayan completado los ensayos en ayunas, pero en ningún caso antes de 90 minutos después de la dosificación (3 horas después de la dosificación en el Día 15). Para los sujetos

que reciben el Compuesto 2 QD en los que persisten síntomas GI relacionados con malestar, fatiga u otros síntomas más allá del final del Ciclo 1, la dosificación puede moverse a un tiempo posterior en el día, siempre que el sujeto pueda mantener una separación de 3 horas entre la administración del Compuesto 2 y la última toma de alimento y un retraso de 90 minutos antes de ingerir más alimento. El Compuesto 2 puede tomarse hasta 12 horas tarde si la dosificación se ha retrasado en un único día; de otra forma, esa dosis debería omitirse.

El Compuesto 2 se administrará inicialmente como un régimen QD.

Las dosis se administrarán de una manera escalonada después de la revisión satisfactoria de los datos de seguridad de las dosis menores. Habrá un mínimo de 28 días después de que se haya administrado la primera dosis al último sujeto entre incrementos escalonados de dosis. En cada cohorte, la inclusión se incrementará de forma escalonada de manera que haya un mínimo de 24 horas entre el Ciclo 1 Día 1 para cada sujeto con el fin de evaluar la toxicidad inicial.

Cada ciclo del Compuesto 2 dura 28 días y no hay periodo de descanso entre los ciclos. Los sujetos pueden interrumpir el tratamiento cuando hay evidencia de progresión de la enfermedad, pero los sujetos pueden continuar recibiendo el Compuesto 2 siempre que obtengan beneficio del tratamiento, a criterio del Investigador. La administración del Compuesto 2 se interrumpirá cuando haya toxicidad inaceptable, o si el sujeto decide salir del estudio.

En la Parte A, las cohortes de sujetos recibirán inicialmente dosis ascendentes QD de Compuesto 2 para medir PK y para identificar la MTD. En la Parte A, 0,5 mg QD es la dosis de partida del Compuesto 2. Un diseño de titulación acelerada modificada (Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., y col. Accelerated titration designs for Phase I clinical trials in oncology, J Nat Canc Institute 1997;.89, (15): 1138-1147) se usará para establecer la toxicidad inicial. Durante la fase acelerada, se administrará a las cohortes iniciales de un sujeto el Compuesto 2 a incrementos de dosis del 100 % hasta el primer caso de toxicidad de grado 2 o mayor en el primer Ciclo que se sospeche que está relacionada con el fármaco, punto en el cual la fase acelerada se parará y esta cohorte particular se expandirá hasta un total de 6 sujetos. Posteriormente, se iniciará una pauta de dosificación de incremento escalonado estándar con incrementos de la dosis de aproximadamente el 50 % y 6 sujetos por cohorte con el fin de establecer la NTD y la MTD. También pueden evaluarse incrementos menores y sujetos adicionales en una cohorte de dosis, si es necesario, sobre la base de la toxicidad, los resultados de PK/PD o los descubrimientos en la biopsia tumoral.

Sobre la base de los resultados temporales de PK y PD de las cohortes de dosis inicial, también se evaluará en la Parte A un régimen de dosificación de dos veces al día (BID). Esto se iniciará en cohortes de 6 sujetos a o por debajo de un nivel de dosis diaria total que ya se ha mostrado que es tolerable, pero dividido en dos dosis iguales administradas con una separación de aproximadamente 12 horas. Posteriormente, puede producirse independientemente el incremento escalonado de dosis para las cohortes de dosificación QD y BID. También pueden considerarse para la evaluación esquemas de dosificación intermitentes con una intensidad de dosis comparable o menor que la dosificación diaria continua.

Una dosis se considerará no tolerada si 2 o más de 6 sujetos evaluables en una cohorte de dosis experimentan DLT durante el Ciclo 1. Cuando se define una NTD, el incremento escalonado de la dosis se parará. La MTD se definirá como la última dosis ensayada por debajo de la NTD con 0 o 1 de 6 sujetos evaluables experimentando DLT durante el Ciclo 1. Puede requerirse una dosis intermedia (*es decir*, una entre la NTD y el último nivel de dosis antes de la NTD) o sujetos adicionales en cualquier cohorte de dosis para determinar la MTD de forma más precisa, al igual que regímenes alternativos si los resultados de PK-PD que surgen sugieren que estos pueden ser apropiados.

En la Parte B, los sujetos pueden comenzar con el Compuesto 2 en un régimen QD o BID en la MTD y/o niveles de dosis más bajos basados en datos de seguridad, PK y PD de la Parte A. En la Parte B, se evaluará la seguridad y la actividad antitumoral de aproximadamente 100 sujetos después de cada dos ciclos de terapia.

Todos los sujetos que reciban al menos una dosis de Compuesto 2 serán evaluables para seguridad. En la Parte A, un sujeto evaluable para toxicidad limitante de la dosis (DLT) se define como uno que, en los primeros 28 días después de que haya empezado la dosificación del Ciclo 1, bien (a) recibió al menos 21 de las 28 dosis planeadas del Compuesto 2 a la dosis especificada de la cohorte y tiene datos suficientes para la evaluación de la seguridad por el SRC, o (b) experimentó DLT relacionada con el fármaco de estudio. Los sujetos no evaluables se reemplazarán en la cohorte de dosificación. En la Parte B, un sujeto evaluable para eficacia para respuesta tumoral se define como uno que recibió al menos un ciclo de Compuesto 2, y tiene una evaluación de eficacia en el inicio del estudio y al menos una posterior al inicio del estudio.

En las Partes A y B, se permiten reducciones de la dosis en cualquier ciclo, incluyendo el Ciclo 1. Las reducciones de dosis que se producen en el Ciclo 1 durante la Parte A constituirán la DLT, pero se permitirá que los sujetos continúen con el fármaco de estudio a la dosis reducida. Se usarán los criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE) Versión 4, 2009 para clasificar los AE.

Cuando se indica una reducción de la dosis, se seleccionará el siguiente nivel de dosis menor que estará en una pauta QD o BID. Para las dosis BID se seleccionarán reducciones por debajo de la dosis de partida de 10 mg BID, 8 mg BID y 4 mg BID. Se permiten dos reducciones de la dosis. Pueden llevarse a cabo evaluaciones adicionales de PK a nivel o niveles de dosis modificados con el fin de caracterizar los perfiles PK intrasujeto con dosis alternadas.

En la Parte A, no se permite en el Ciclo 1 el incremento escalonado de dosis intrasujeto más allá de la dosis asignada inicialmente a un sujeto. A aquellos que continúan tomando el Compuesto 2 más allá del Ciclo 1 se les puede incrementar el nivel de dosis, siempre que se haya mostrado que el nivel de dosis alternativa se tolera bien por al menos una cohorte de otros sujetos en este estudio. En estos casos, puede llevarse a cabo una evaluación adicional de PK al mayor nivel de dosis. En la Parte B, no se permite un incremento escalonado de la dosis más allá de la MTD.

En lo que sigue, se realizarán análisis estadísticos por fase de estudio, nivel de dosis, régimen de dosificación y cohorte de tumor, según sea necesario o aplicable.

Las definiciones de la población de estudio son como sigue: (a) Población de intención para tratar (ITT) - Todos los sujetos que toman al menos una dosis del Compuesto 2; (b) Población de seguridad - Todos los sujetos que toman al menos una dosis del Compuesto 2, que es la misma que la población ITT para este estudio; (c) Población evaluable para eficacia (EE) - Todos los sujetos ITT que cumplen con los criterios de elegibilidad, completan al menos un ciclo de Compuesto 2, y tienen una evaluación de eficacia en el inicio del estudio y al menos una válida posterior al inicio del estudio.

La inclusión de los sujetos se restringirá cuando se han incluido hasta 20 sujetos evaluables en cada tipo de tumor y nivel/régimen de dosis. En la Parte B en conjunto, los tamaños de las muestras no se basan en el cálculo estadístico sino en consideraciones clínicas empíricas y prácticas usadas tradicionalmente para estudios de Fase 1 de este tipo.

Todos los sujetos evaluables para eficacia en la porción de la Parte B se incluirán para análisis de eficacia. La eficacia se analizará por cada tipo de tumor una vez que todos los sujetos se hayan retirado del estudio o hayan completado 6 ciclos. Los intervalos de confianza del noventa y cinco por ciento bilaterales de la tasa de respuesta se proporcionarán por tipo de tumor. Se proporcionará una descripción caso por caso de todos los sujetos que presentaron una respuesta completa o parcial durante el segmento de la Parte A. Se proporcionará un análisis descriptivo de otras evidencias de actividad antitumoral sobre la base de evaluaciones de la eficacia clínica, radiográfica, y biológica.

Todos los sujetos tratados se incluirán para el análisis de eficacia. La variable de eficacia primaria es la respuesta tumoral, basada en la evaluación del investigador usando los criterios RANO, usando el escaneo MRI posterior a la resección como el inicio del estudio. Dada la dificultad de evaluar la respuesta tumoral después de la cirugía de rescate, el punto final de eficacia primaria para GBM será la proporción de sujetos sin progresión a los 6 meses desde el Día 1 respecto a los sujetos evaluables para eficacia en el tipo GBM. Se resumirán otras variables de eficacia suplementarias, incluyendo evaluaciones CTC, usando tabulaciones de frecuencia para variables categóricas o estadística descriptiva para variables continuas.

Tanto para la parte de incremento escalonado de la dosis como para la de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de inclusión son: (a) Entender y firmar voluntariamente un documento de consentimiento informado antes de realizar cualesquiera evaluaciones/procedimientos relacionados con el estudio; (b) Hombres y mujeres, 18 años de edad o mayores, con confirmación histológica o citológica de glioblastoma multiforme o gliosarcoma, incluyendo aquellos que progresado con (o no han sido capaces de tolerar) la terapia anticancerígena estándar o para los que no existe otra terapia convencional; (c) Consentimiento para una biopsia tumoral de cribado (Parte A opcional; Parte B obligatoria excepto como se especifica más adelante para tipos de tumor individuales); (d) ECOG PS de 0 o 1; (e) Los siguientes valores de laboratorio: (1) Recuento de neutrófilos absoluto (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; (2) Hemoglobina (Hgb) ≥ 9 g/dl; (3) Plaquetas (plt) $\geq 100 \times 10^9/l$; (4) Potasio en el intervalo normal, o corregible con suplementos; (5) AST/SGOT y ALT/SGPT $\leq 2,5 \times$ Límite superior del normal (ULN) o $\leq 5,0 \times$ ULN si está presente un tumor en el hígado; (6) Bilirrubina sérica total $\leq 1,5 \times$ ULN o $\leq 2 \times$ ULN si está presente un tumor en el hígado; (7) Creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ ULN, o aclaramiento de 24 h ≥ 50 ml/min; y (8) Ensayo de embarazo negativo en suero u orina en las 72 h anteriores a comenzar el tratamiento de estudio en mujeres con potencial de tener niños; y (f) Capaz de cumplir con el esquema de visitas del estudio y otros requerimientos del protocolo.

Para la parte de expansión de la dosis (Parte B) de este protocolo, los criterios de inclusión son:

(a) Consentimiento del sujeto para recuperar tejido tumoral de archivo fijado en formalina e incluido en parafina (FFPE), bien en bloques tumorales o especímenes seccionados/montados; y (b) Glioblastoma multiforme o gliosarcoma confirmado histológicamente, excluyendo oligoastrocitoma de Grado IV OMS (ha recibido tratamiento anterior incluyendo radiación y/o quimioterapia, con la radiación completada > 12 semanas antes del Día 1; resección tumoral por cirugía de rescate planeada en el Día 15 ± 7 días, que se anticipa que rinde ≥ 300 mg de tejido tumoral. No se requiere la biopsia tumoral de cribado; ausencia de implante de oblea Gliadel® anterior o programado, a no ser que el área de evaluación y resección planeada esté fuera de la región implantada previamente; ausencia de braquiterapia intersticial anterior o radiocirugía estereotáctica, a no ser que el área de evaluación y resección planeada esté fuera de la región tratada previamente; ausencia de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (EIAED) tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, o primidona en los 14 días anteriores al Día 1; y capaz de someterse a escaneos repetidos de imagenología por resonancia magnética (MRI)).

Tanto para la parte de incremento escalonado de la dosis como para la de expansión de la dosis de este protocolo, los criterios de exclusión son: (a) Metástasis en el sistema nervioso central sintomáticas; (b) Pancreatitis aguda o

crónica conocida; (c) Cualquier neuropatía periférica \geq NCI CTCAE grado 2; (d) Diarrea o mala absorción persistente \geq NCI CTCAE grado 2, a pesar de la gestión médica. Capacidad alterada para tragar; (e) Función cardíaca alterada o enfermedades cardíacas clínicamente significativas; (f) Diabetes mellitus en tratamiento activo; (g) Otras afecciones médicas graves concurrentes y/o concomitantes incontroladas (p. ej., infección activa o incontrolada) que podrían causar riesgos de seguridad inaceptables o comprometer el cumplimiento del protocolo; (h) Tratamientos sistémicos dirigidos al cáncer o modalidades investigacionales previos \leq 5 semividas o 4 semanas, lo que sea más corto, antes de empezar con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de dicha terapia; (i) Cirugía mayor \leq 2 semanas antes de empezar con el fármaco de estudio o que no se han recuperado de los efectos secundarios de dicha terapia; (j) Embarazo o lactancia; (k) Adultos con potencial reproductor que no emplean dos formas de control de la natalidad; (l) Infección por VIH conocida; (m) Infección crónica conocida por el virus de la hepatitis B o C (HBV/HCV), a no ser que sea una comorbilidad en sujetos con HCC; (n) Cualquier afección médica significativa, anormalidad de laboratorio, o enfermedad psiquiátrica, incluyendo la incapacidad de tragar cápsulas, que evitaría que los sujetos participaran en el estudio; (o) Cualquier afección incluyendo la presencia de anormalidades de laboratorio, que pone a los sujetos en un riesgo inaceptable si participaran en el estudio; (p) Cualquier afección que confunda la capacidad de interpretar los datos del estudio; o (q) Segunda malignidad activa concurrente para la que el sujeto está recibiendo terapia, excluyendo cáncer de piel no melanomatoso o carcinoma in situ del cuello uterino.

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

En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una respuesta tumoral positiva, tal como la inhibición del crecimiento tumoral o una reducción en el tamaño tumoral. En determinadas realizaciones, los pacientes sometidos al protocolo clínico proporcionado en esta invención mostrarán una mejoría en los criterios del Grupo de Trabajo de Evaluación de la Respuesta para Neuro-Oncología (RANO) respecto a los criterios de respuesta para gliomas de grado alto.

Efecto del Compuesto 2 en piel humana estimulada con ultravioleta B. El efecto inhibitor del Compuesto 2 en ADN-PK se evaluó mediante la evaluación del estado de fosforilación de ADN-PK S2056 después de irradiación con UV de piel humana antes y durante el tratamiento con el Compuesto 2. Se determinó la dosis mínima de eritema (MED) para cada sujeto durante el cribado. Para determinar la MED, cada sujeto recibió irradiación UV en 6 áreas en sus nalgas. La dosis de UV en cada área se incrementó gradualmente desde la dosis previa. La dosis de UV de partida dependió del tipo de piel del sujeto según la clasificación de Fitzpatrick. El espectro de la irradiación UV es espectro de luz UV B (UVB). La determinación de la MED se hizo aproximadamente 22 a 24 horas después de la exposición a UVB.

Durante el cribado, y después de la determinación de la MED, los sujetos recibieron una dosis de UV 2X MED en un sitio en las nalgas. Se tomaron dos biopsias por punción (con un diámetro de aproximadamente 4 mm por 0,8 mm de profundidad), una del sitio irradiado con UV y una de la piel adyacente no irradiada con UV. Las biopsias por punción se tomaron 4 (\pm 15 minutos) horas después de la exposición a UV. En el Ciclo 1 Día 15 a 22, los sujetos recibieron una dosis de UV 2X MED en un sitio de la nalga opuesta. Se tomaron dos biopsias por punción (con un diámetro de aproximadamente 4 mm por 0,8 mm de profundidad), una del sitio irradiado con UV y una de la piel adyacente no irradiada con UV. Las biopsias por punción se tomaron 4 (\pm 15 minutos) horas después de la exposición a UV y 2 (\pm 15 minutos) horas después de la dosis del Compuesto 2. Todas las muestras de piel se pusieron inmediatamente en formalina al 10 %, se fijaron durante 24 horas, y posteriormente se transfirieron a etanol al 70 %. Los especímenes se incluyeron en parafina en 48-72 horas. Los especímenes de piel de las biopsias se analizaron para determinar fosfo-ADN-PK usando un ensayo de IHC. La fosfo-ADN-PK se cuantificó usando una combinación de escalas de clasificación subjetivas de porcentaje e intensidad y/o puntuación objetiva usando un sistema automatizado, es decir, Aperio, con un algoritmo nuclear para evaluar la tinción.

Equipo de Exposición a UV: La unidad de UV DermaPal (fabricada por Daavlin) usa una lámpara solar fluorescente FS y la exposición se reguló por un cronómetro digital integrado. La DermaPal se adaptó para posicionar una taza de café de espuma de estireno de 354,89 ml (12 oz) sobre los bulbos, que se convierte así en un dispositivo que establece todas las distancias de exposición y que evita la exposición no deseada. Se suministró un dispositivo separado que consistía en seis filtros graduales de densidad neutra para proporcionar una serie gradual de dosis UV para establecer la MED de cada paciente. Se usó un filtro kodacel conjuntamente con este dispositivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un paciente, donde dicho compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto a dicho paciente.
5
2. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, donde el paciente es un paciente previamente tratado por carcinoma hepatocelular.
3. El compuesto para su uso de la reivindicación 1 o 2, donde el carcinoma hepatocelular es carcinoma hepatocelular avanzado.
- 10 4. El compuesto para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el tratamiento da como resultado una reducción de la actividad metabólica del tumor medida por imagen de tomografía por emisión de positrones (PET).
- 15 5. Un compuesto para su uso en un método para lograr una respuesta completa, una respuesta parcial o una enfermedad estable según lo determinado por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)piridina-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazina-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 6. Un compuesto para su uso en un método para aumentar el tiempo hasta la progresión (TTP), la supervivencia sin progresión (PFS) o la supervivencia global (OS) en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 7. Un compuesto para su uso en un método para mejorar una afección según el Grupo de Trabajo del Estado Funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) para el carcinoma hepatocelular en un paciente que tiene carcinoma hepatocelular, donde el compuesto es 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridina-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho compuesto se administra en una dosis de 15 mg/día, 30 mg/día, 45 mg/día o 60 mg/día a un paciente que lo necesite.

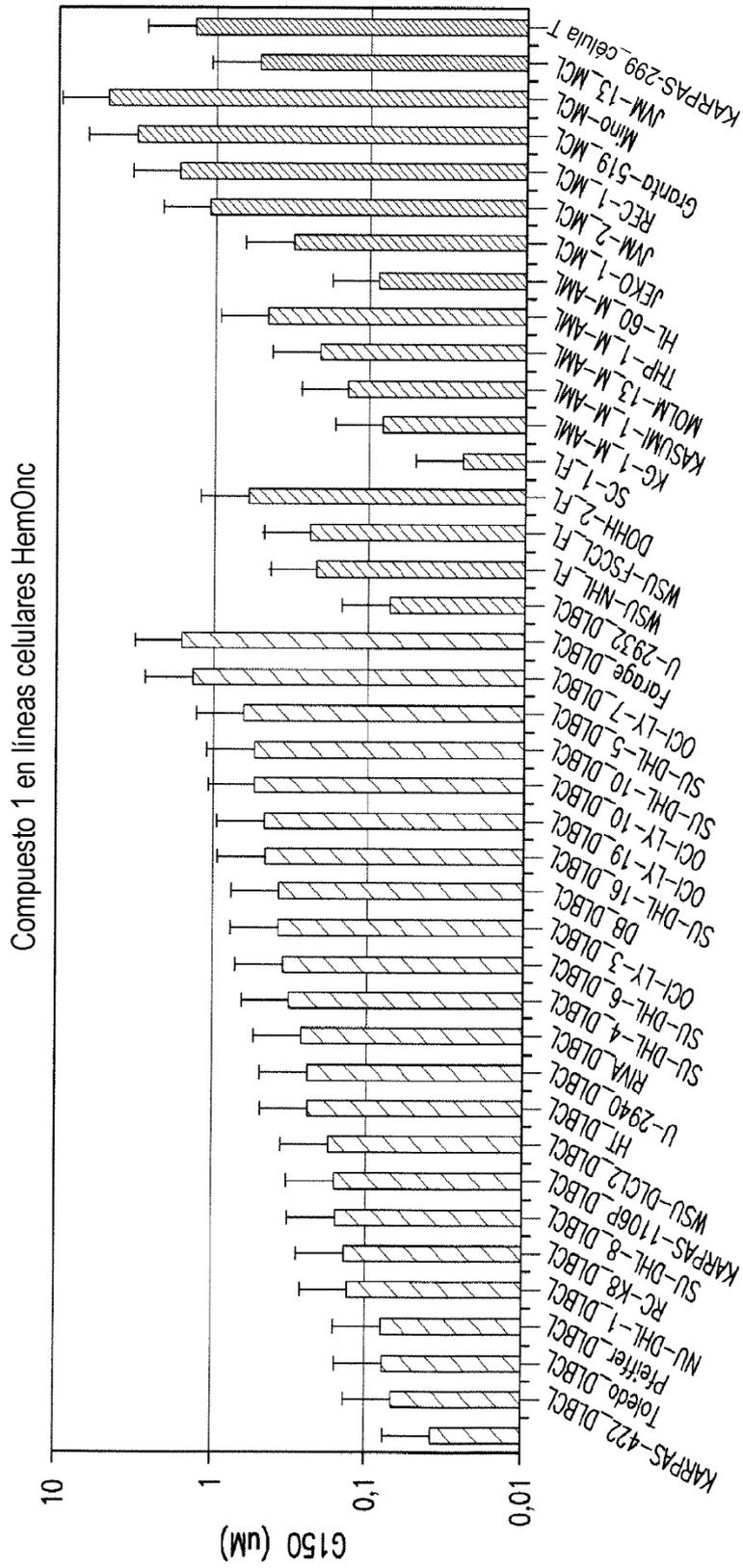


FIG. 1A

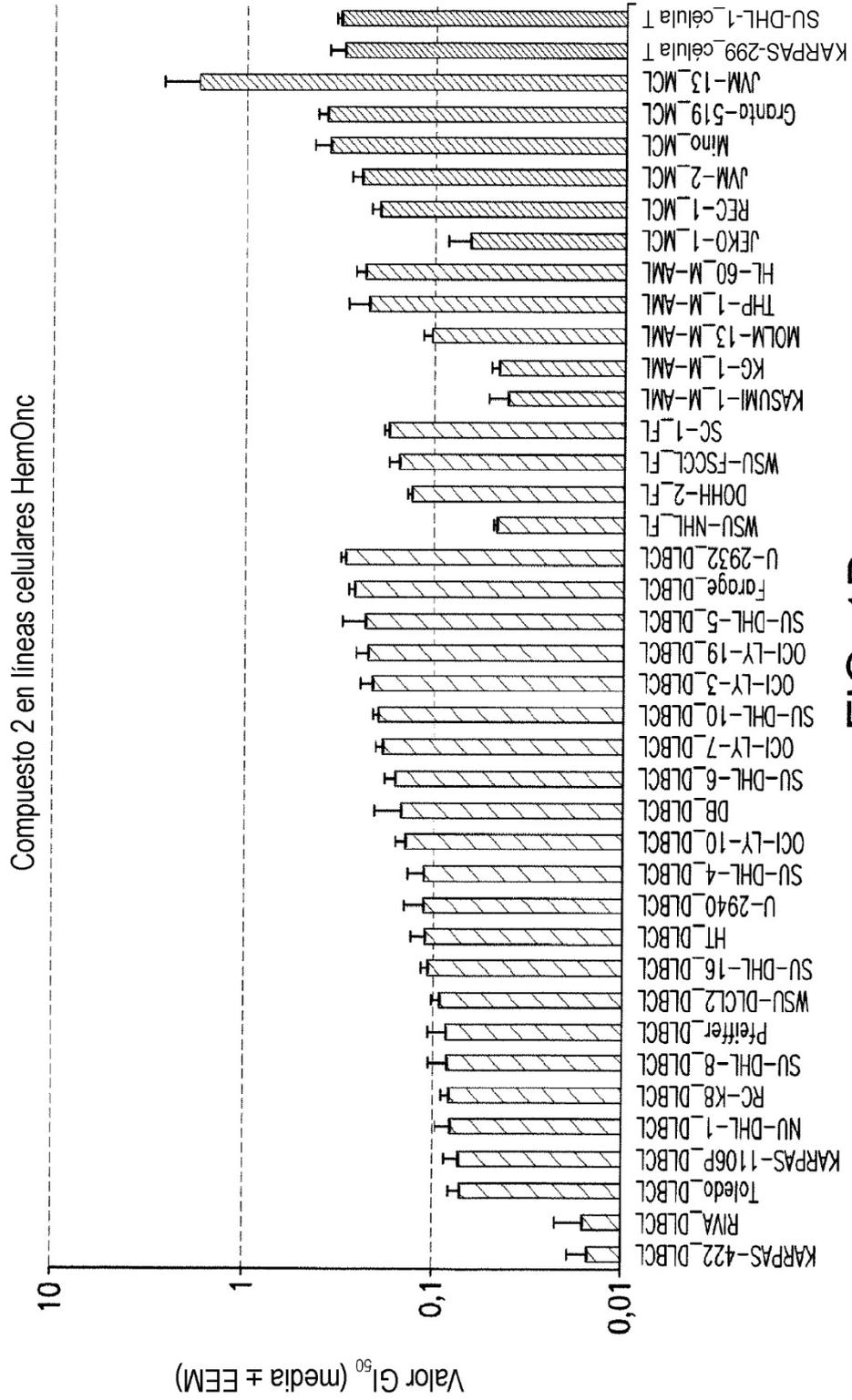


FIG. 1B

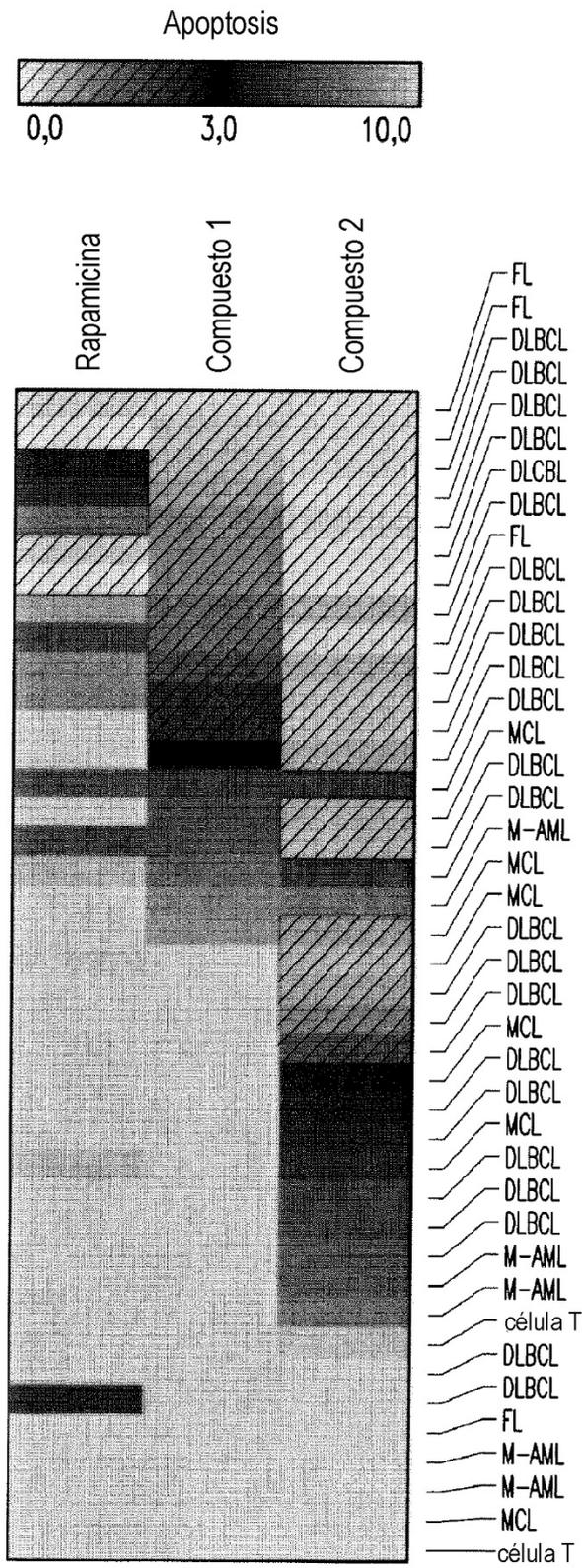


FIG. 2

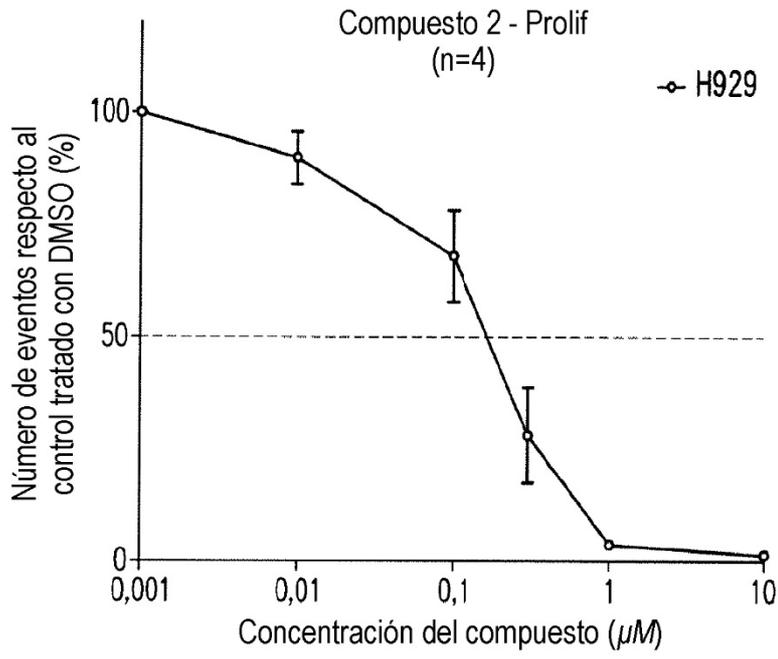


FIG. 3A

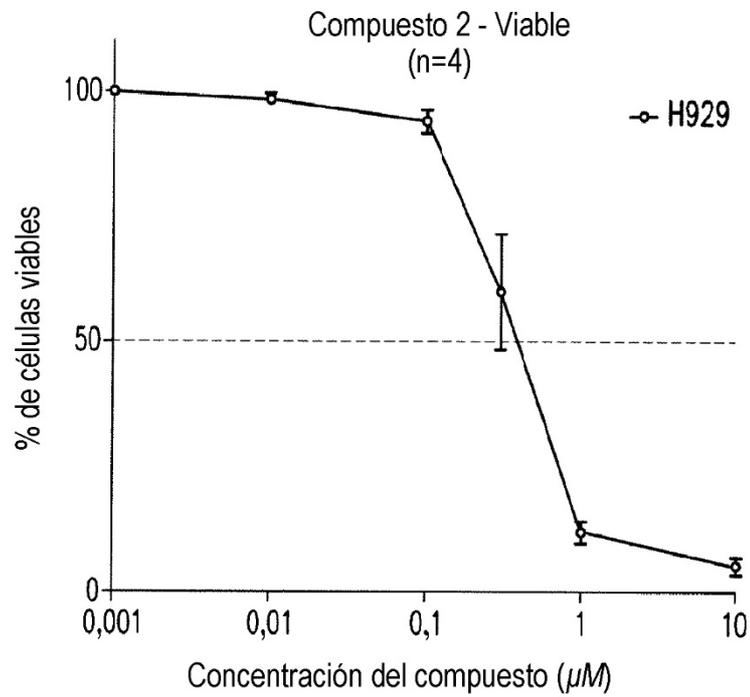


FIG. 3B

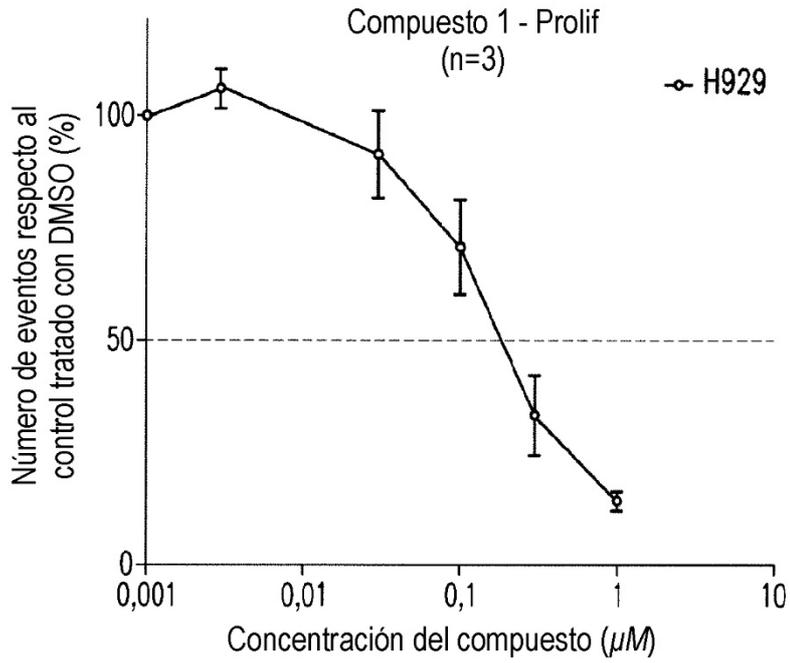


FIG. 4A

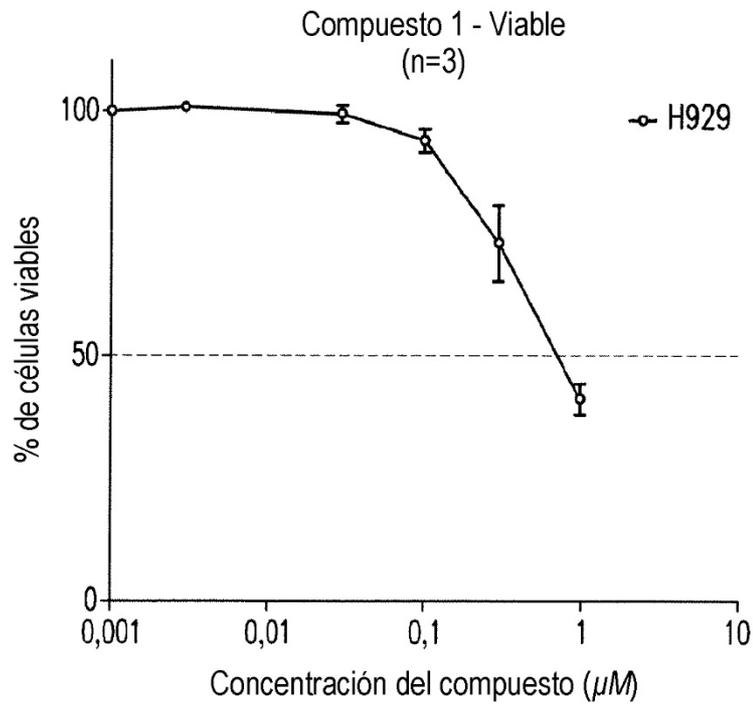


FIG. 4B

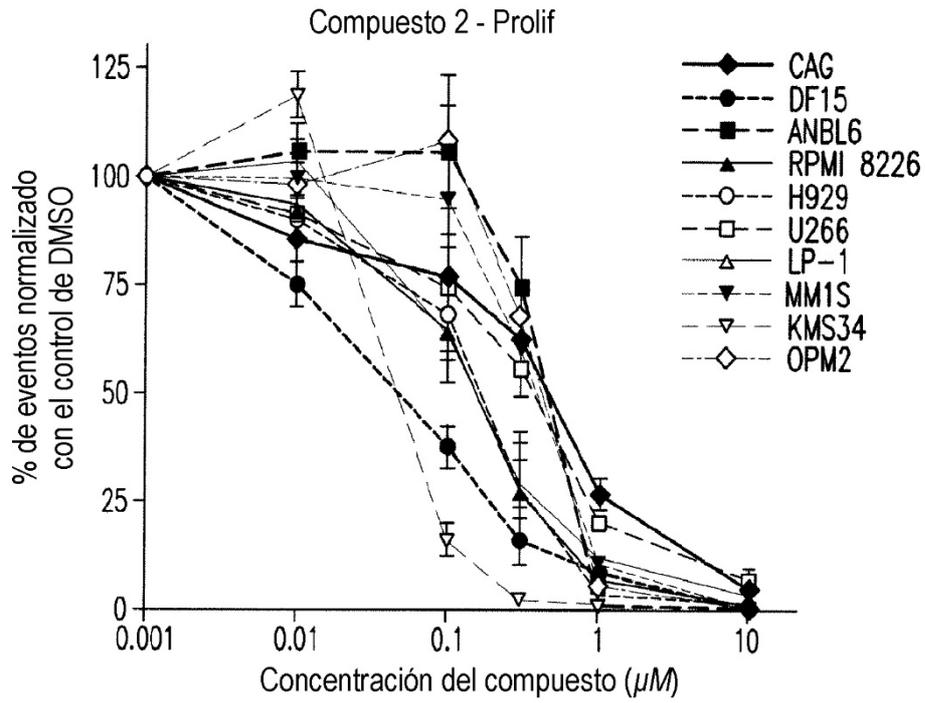


FIG. 5A

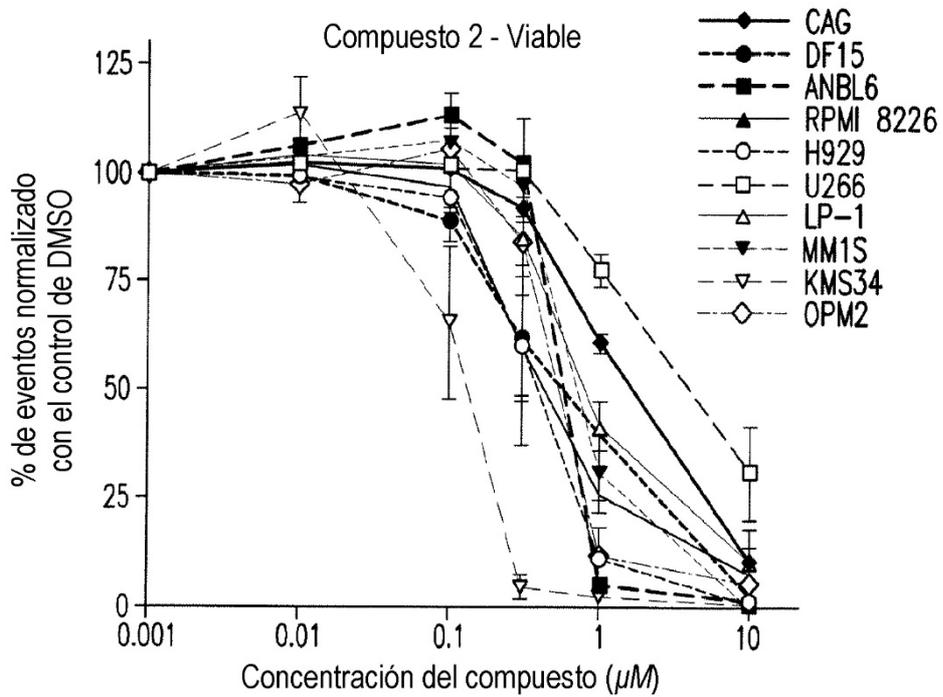


FIG. 5B

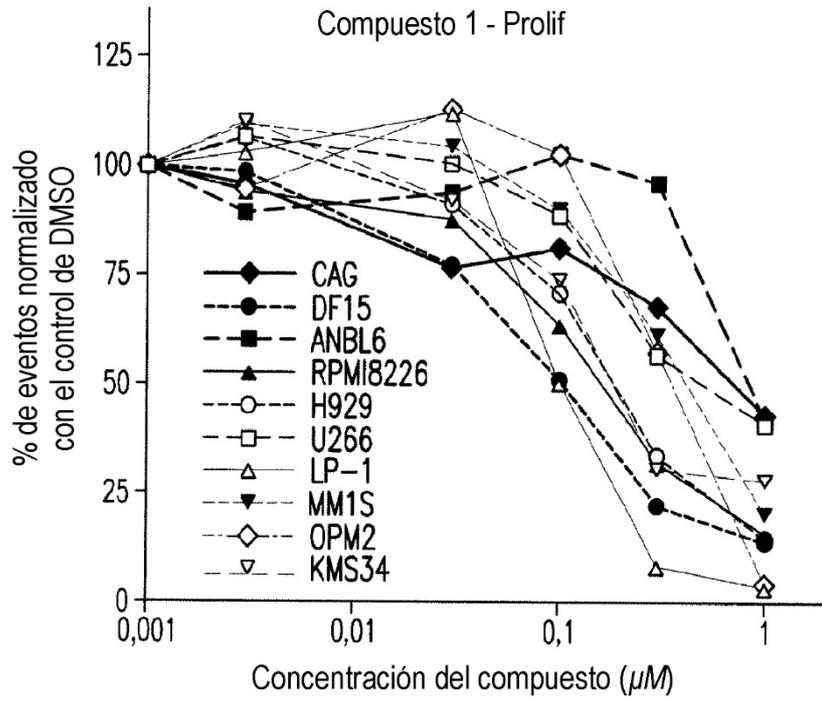


FIG. 6A

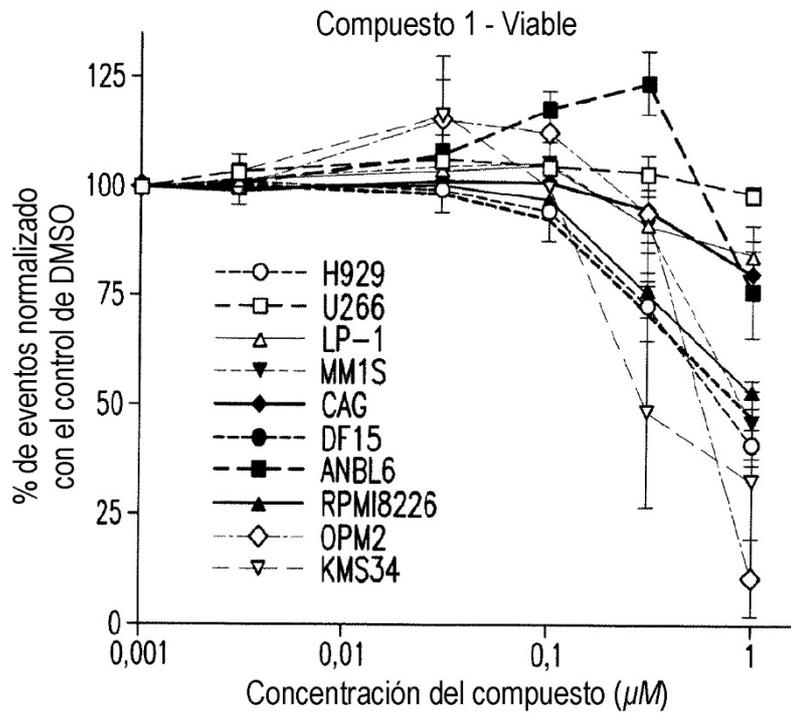


FIG. 6B

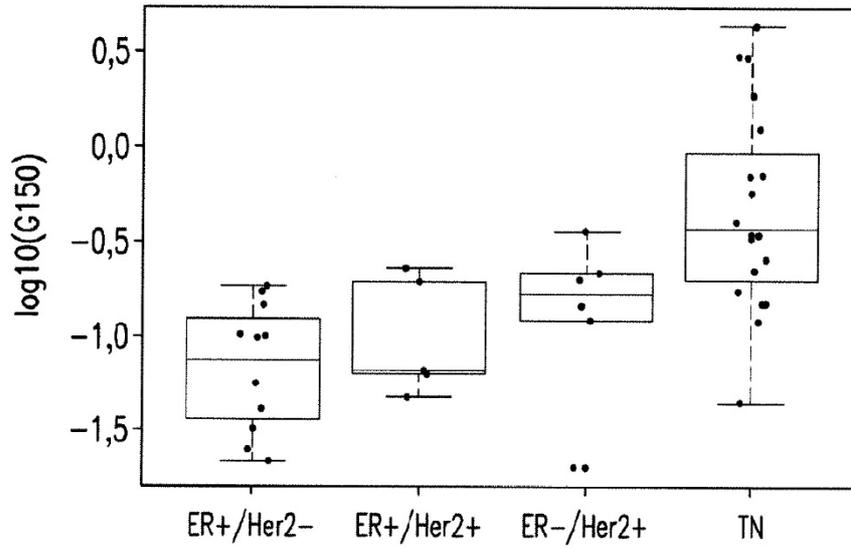


FIG. 7A

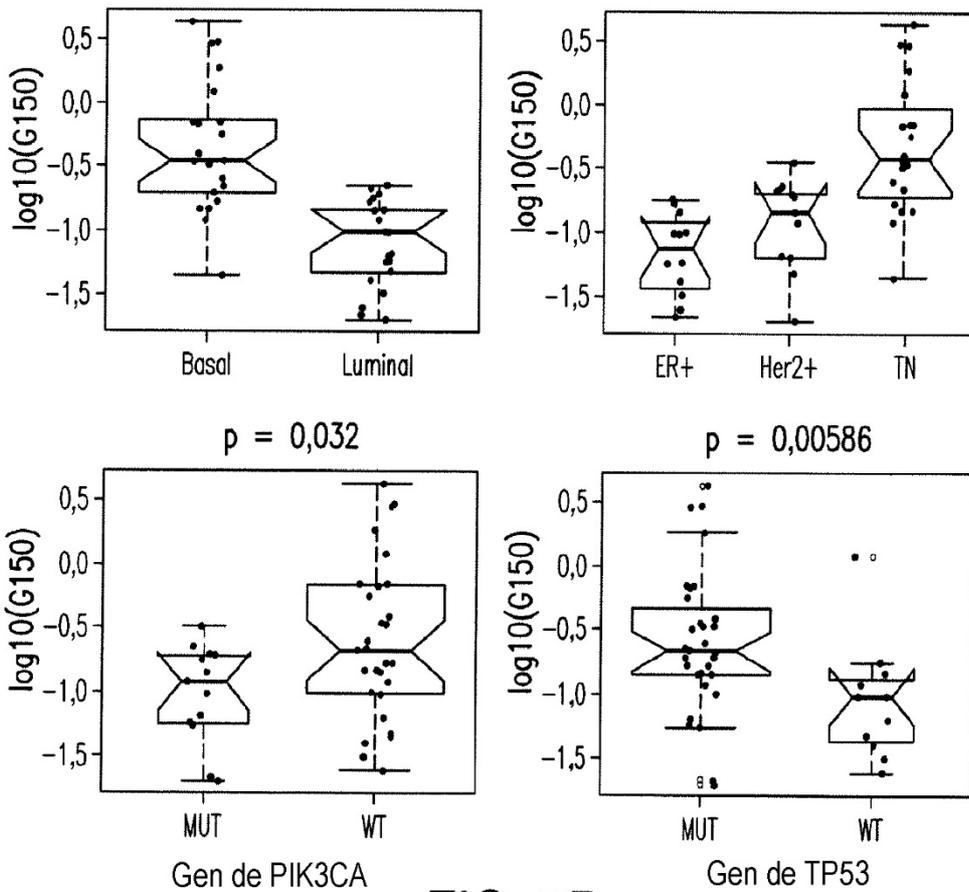


FIG. 7B

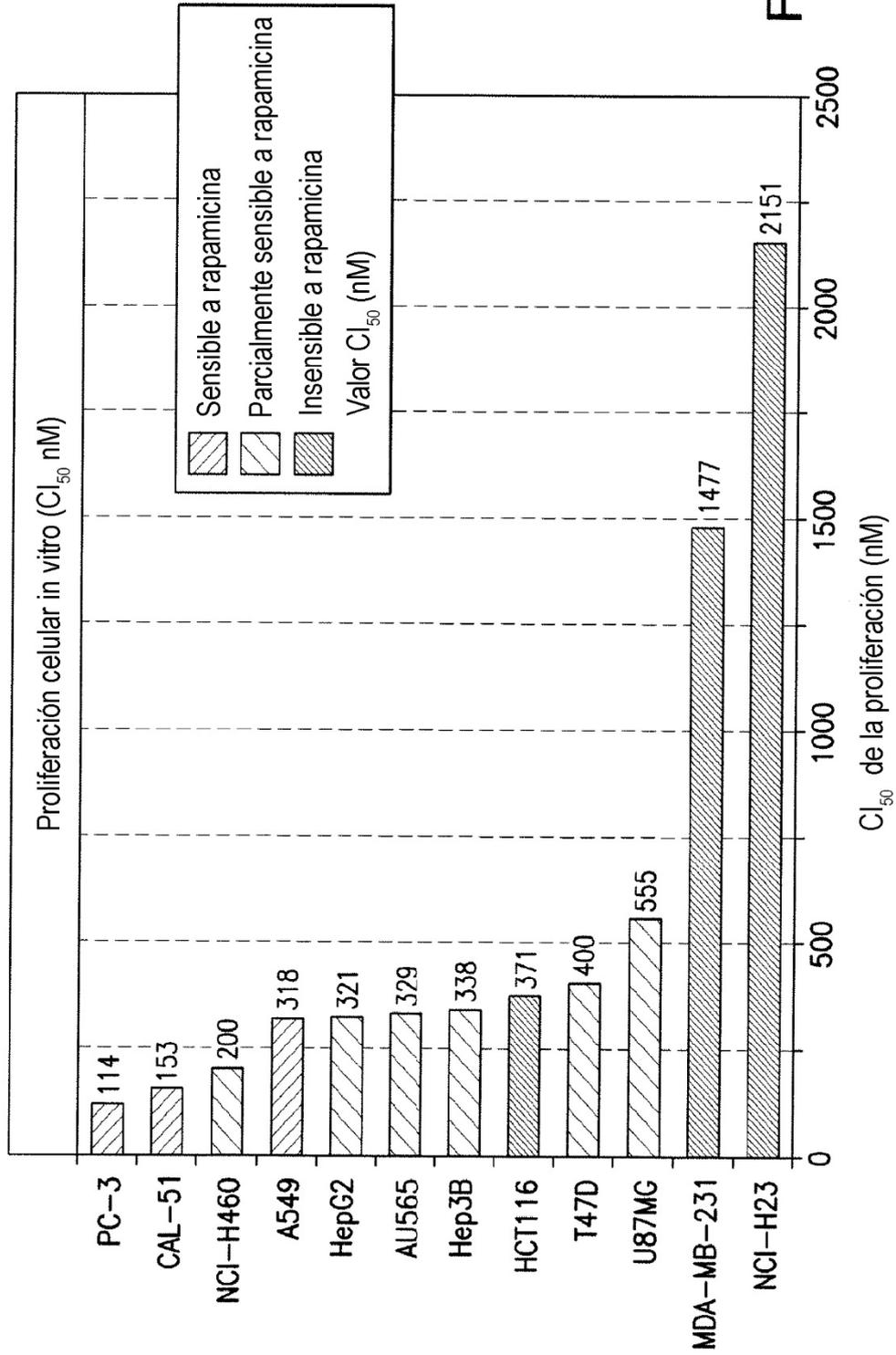


FIG. 8

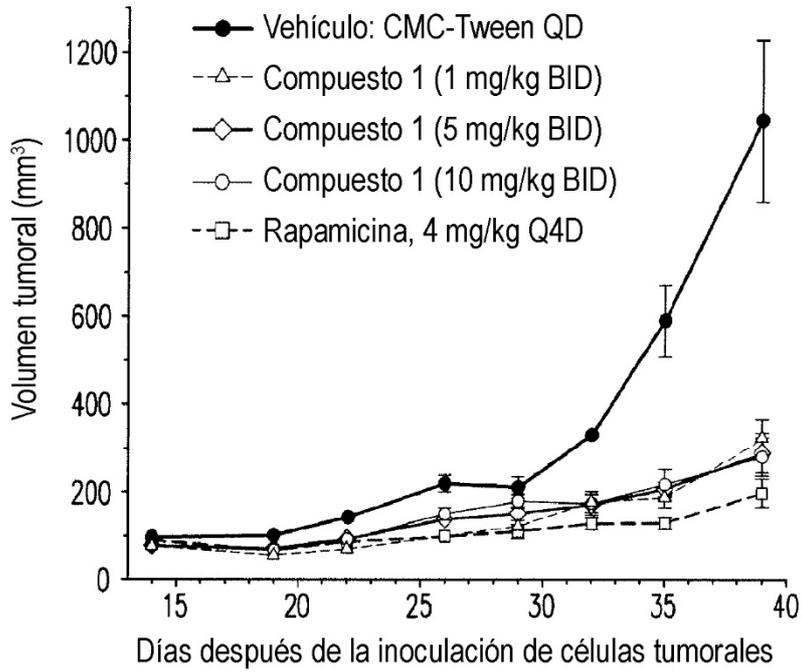


FIG. 9

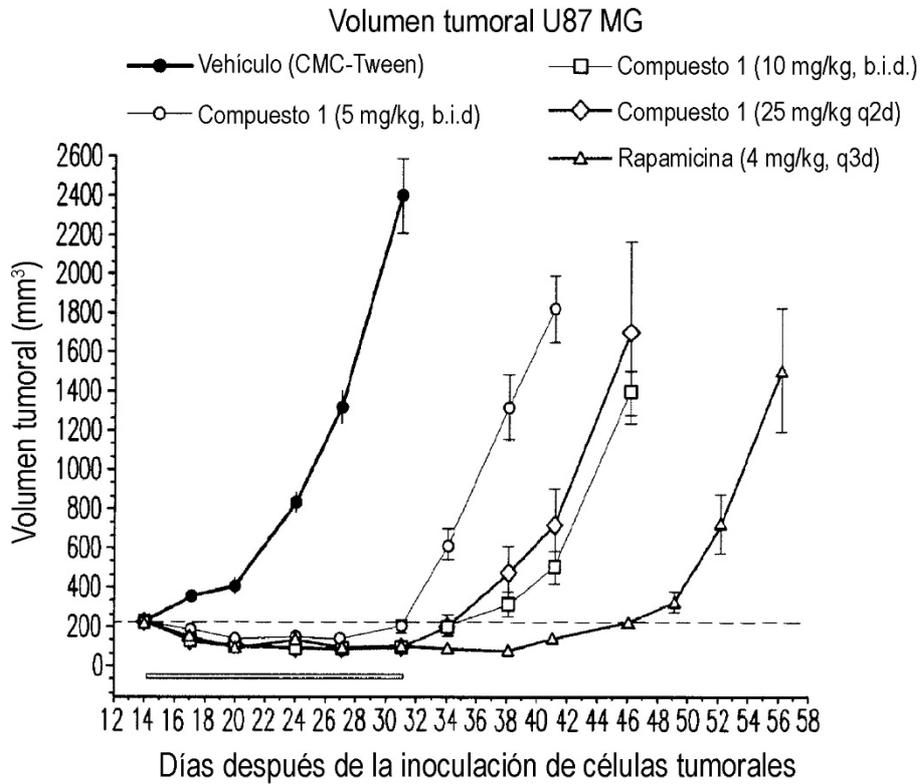


FIG. 10A

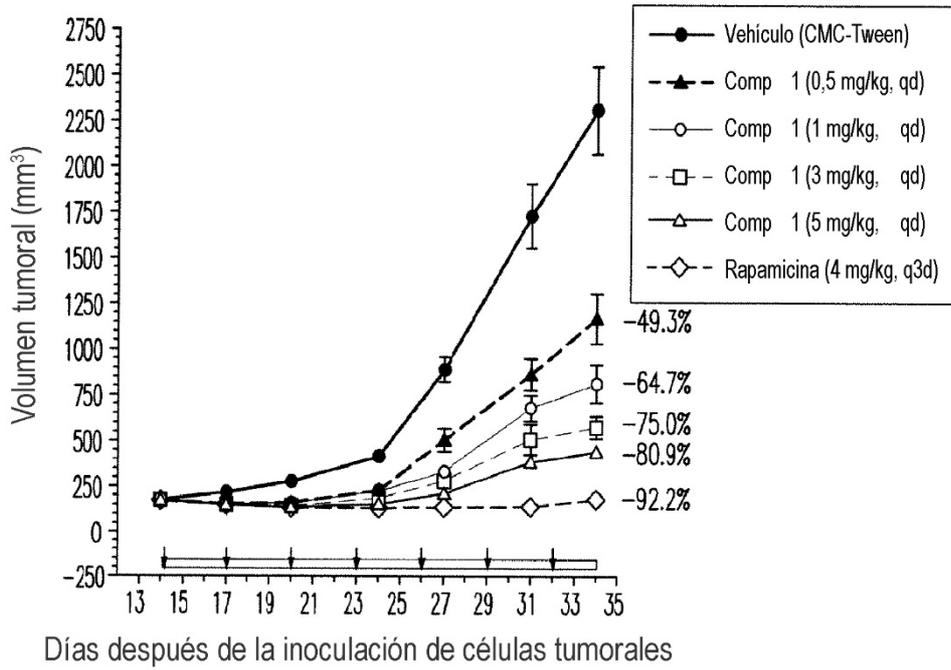


FIG. 10B

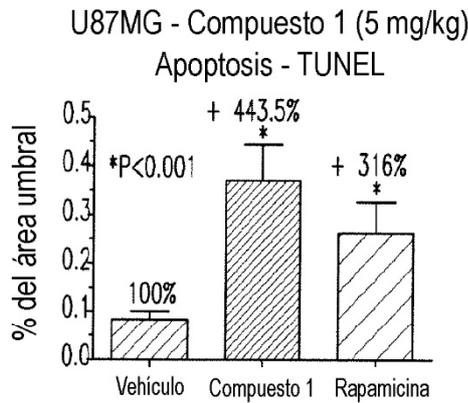


FIG. 10C

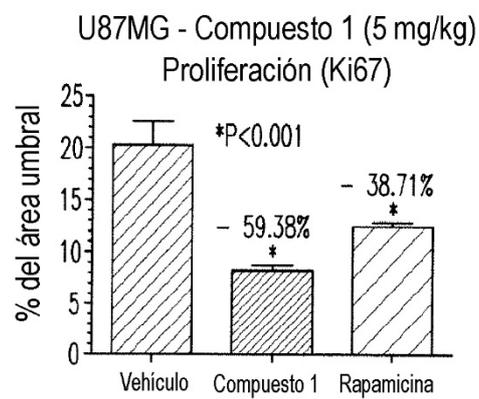


FIG. 10D

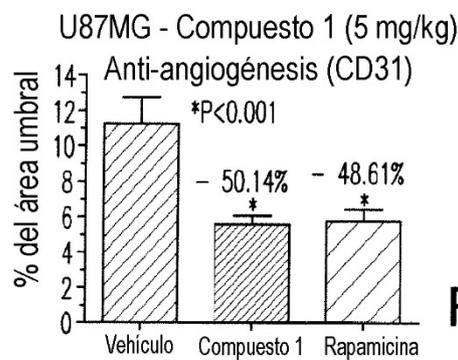


FIG. 10E

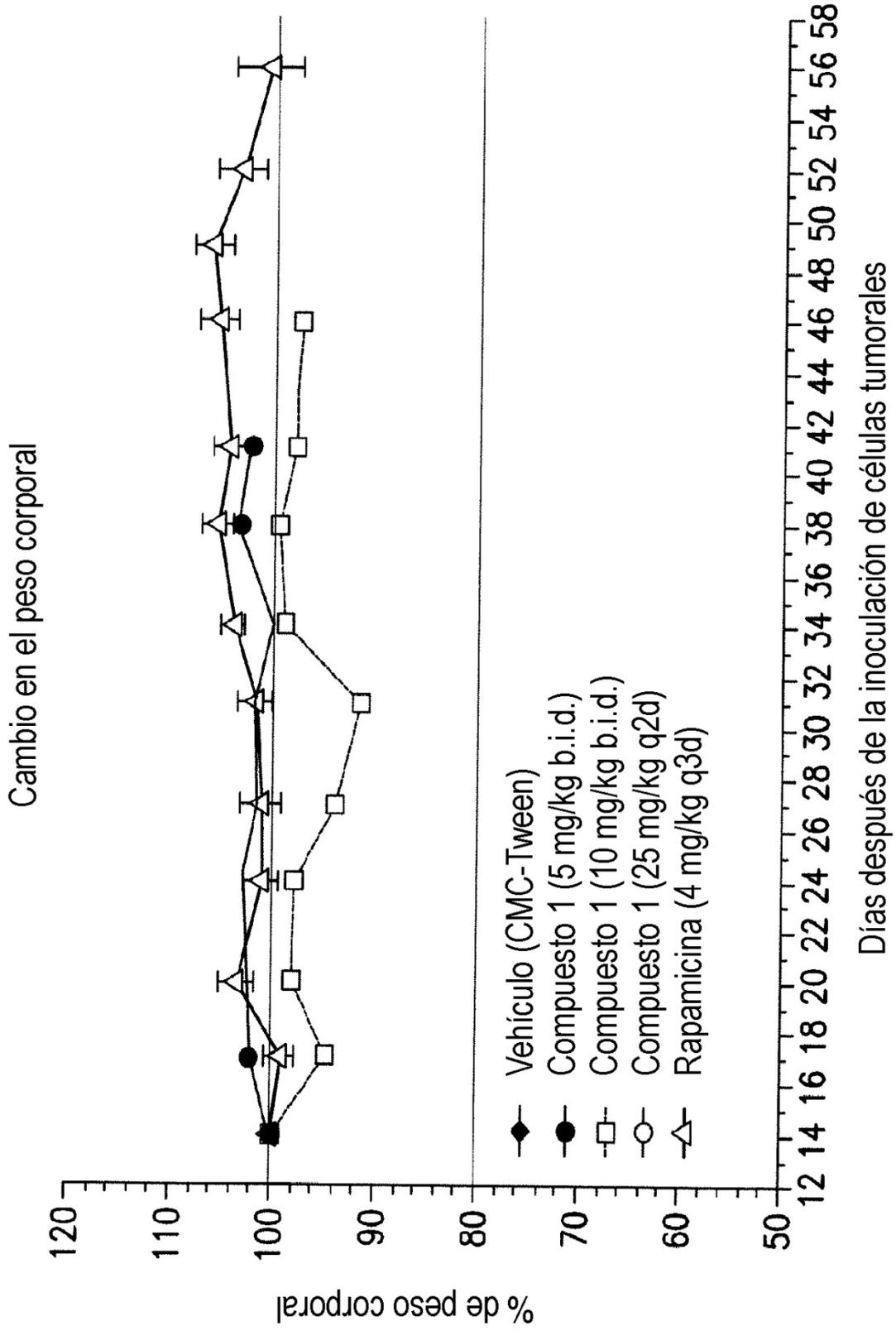


FIG. 11

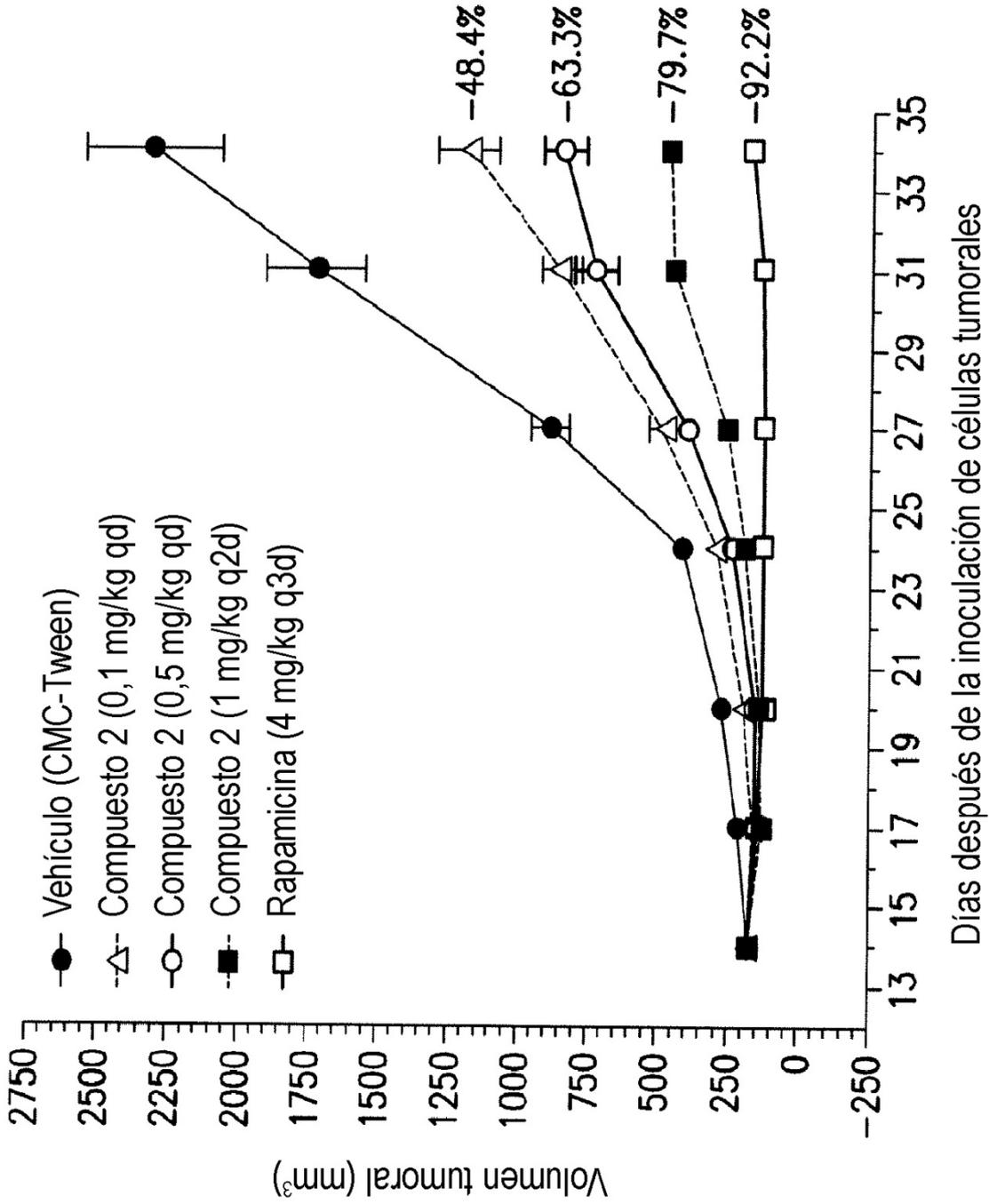


FIG. 12

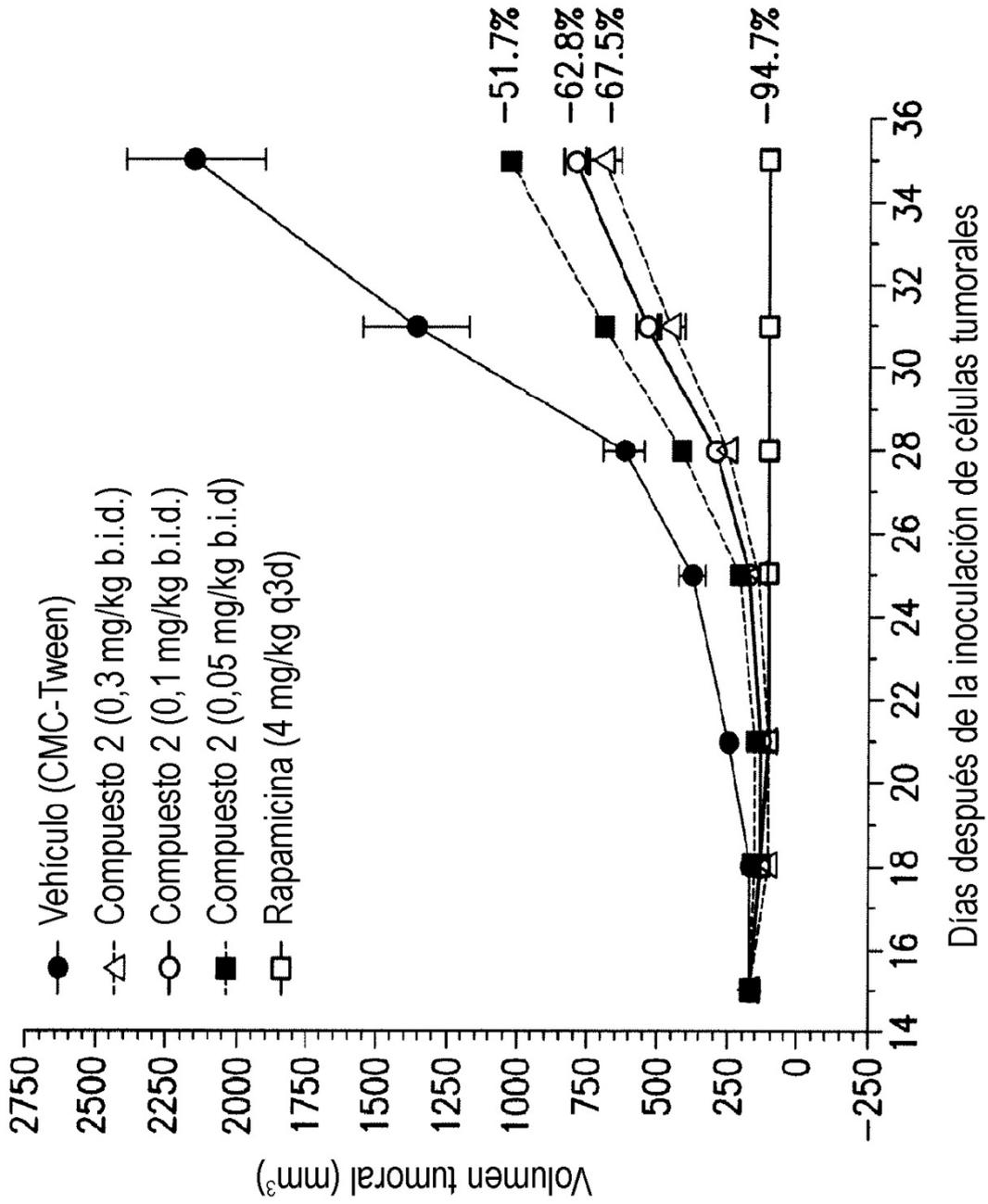
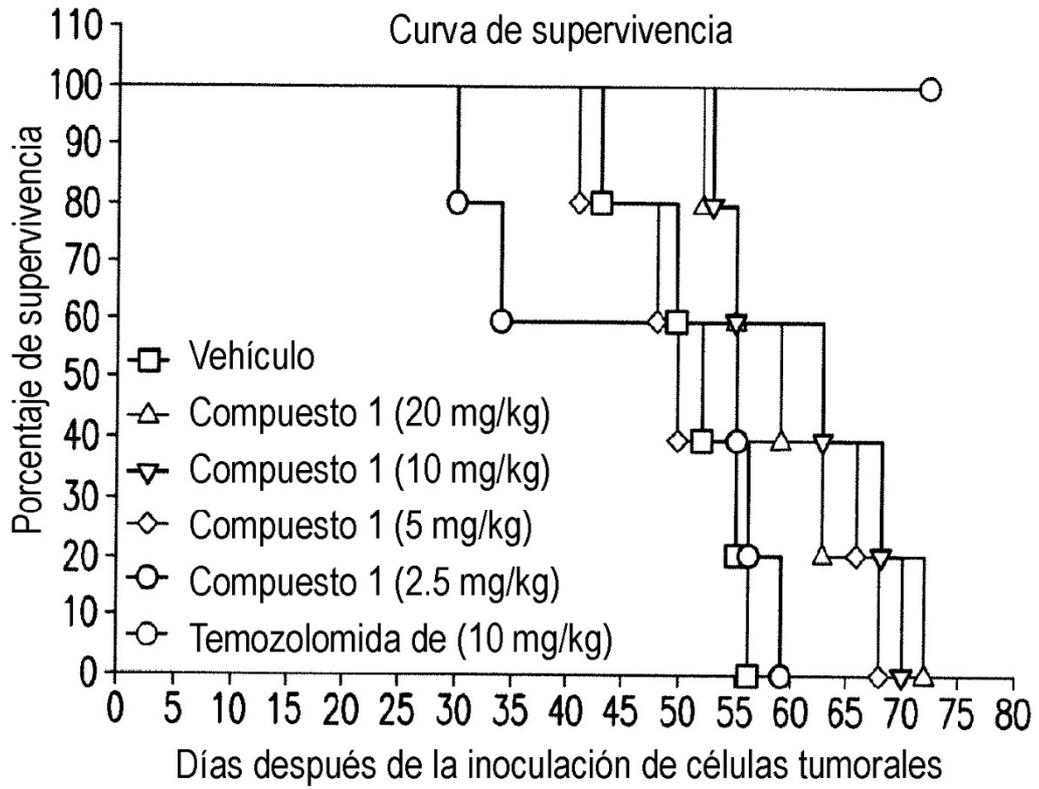


FIG. 13



Grupo	Supervivencia media	Valor P
Vehículo	52 días	
Compuesto 1 (20 mg/kg)	59 días	<0.05
Compuesto 1 (10 mg/kg)	63 días	<0.05
Compuesto 1 (5 mg/kg)	50 días	NS
Compuesto 1 (2.5 mg/kg)	55 días	NS
Temozolomida	>75 días	TBD

FIG. 14

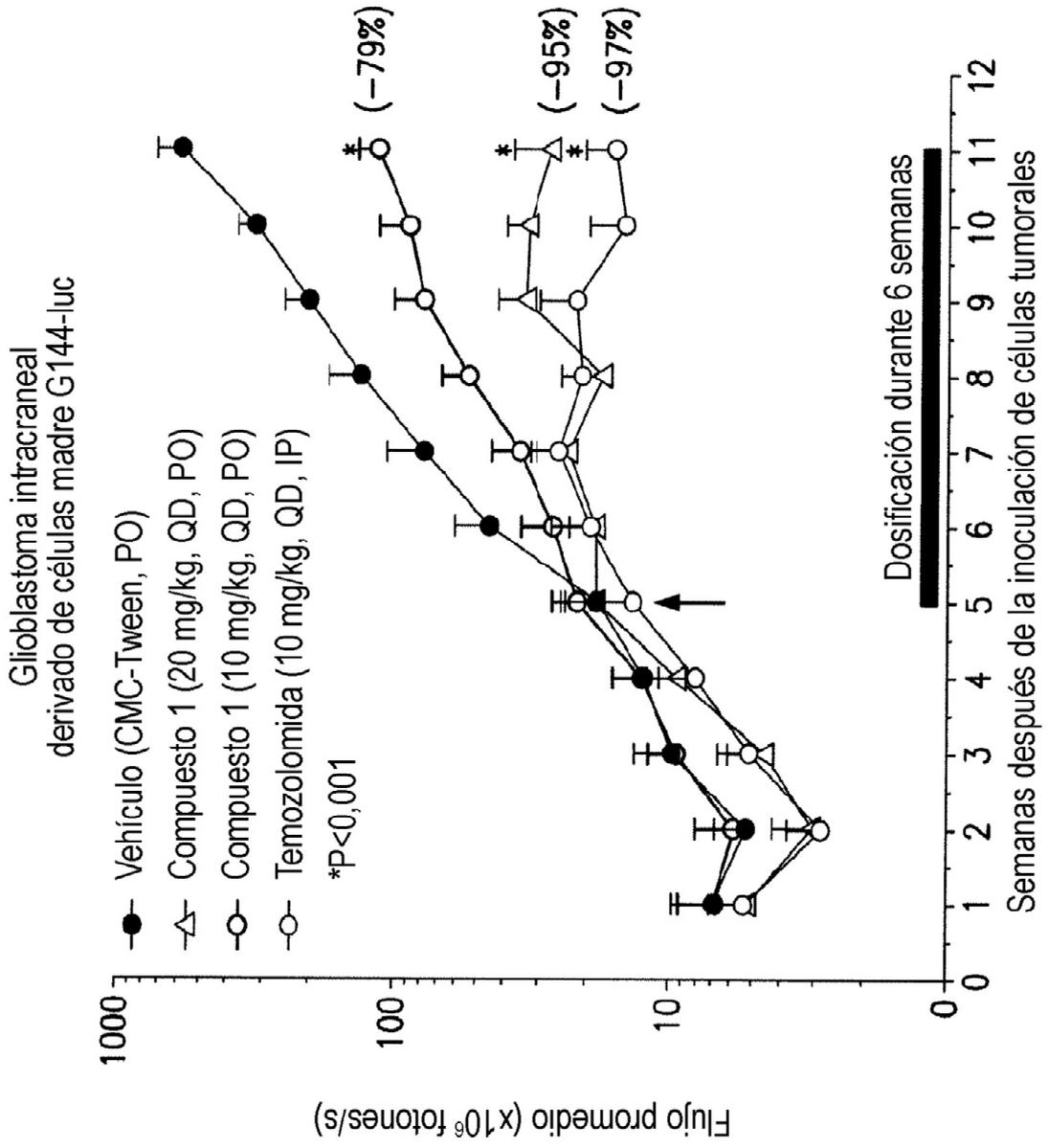
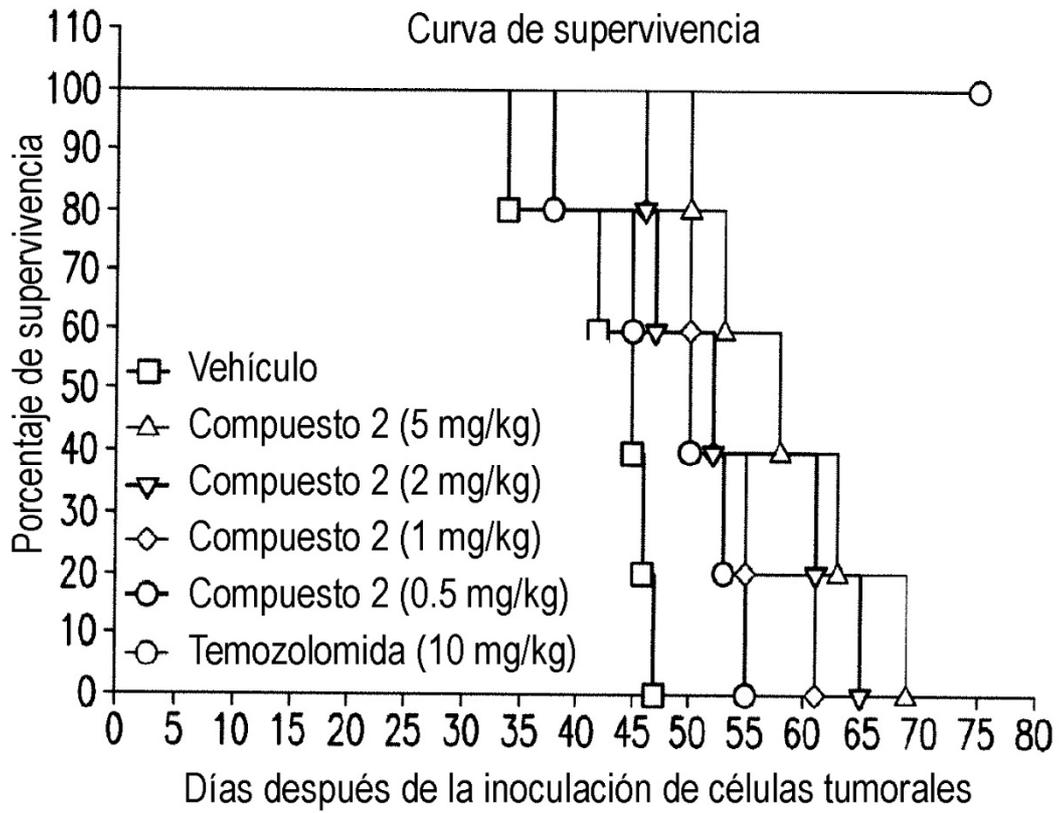


FIG. 15



Grupo	Supervivencia media	Valor P (prueba de rango logarítmico)
Vehículo	45 días	
Compuesto 2 (5 mg/kg)	58 días	0.0018
Compuesto 2 (2 mg/kg)	52 días	0.018
Compuesto 2 (1 mg/kg)	52 días	0.0088
Compuesto 2 (0.5 mg/kg)	50 días	NS
Temozolomida	TBD	TBD

FIG. 16

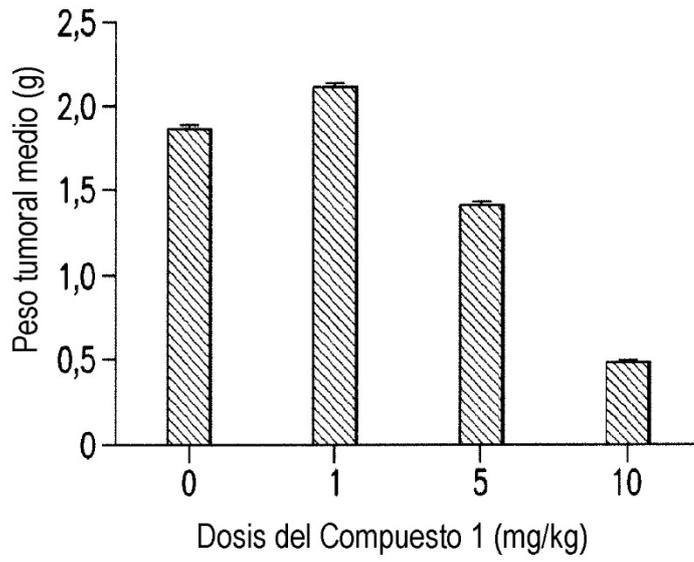


FIG. 17

Dosis del Compuesto 1 (mg/kg)

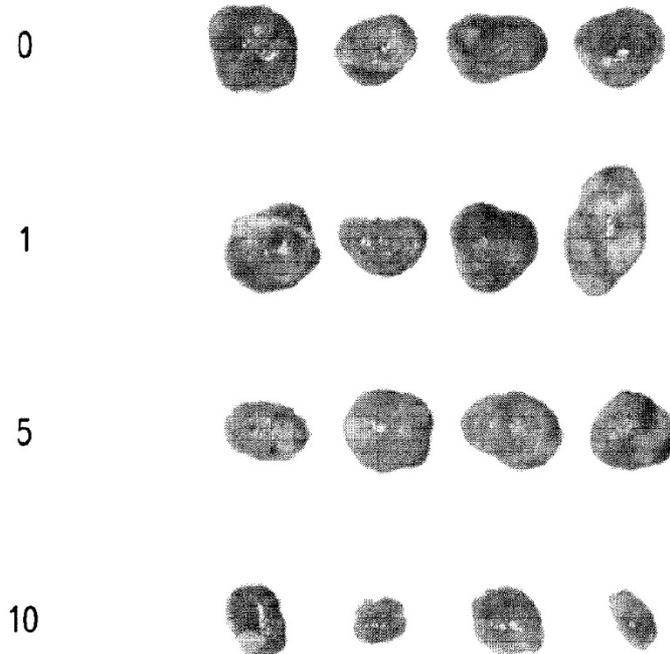


FIG. 18

Retraso en el crecimiento tumoral (Tiempo mediano hasta el punto final frente al grupo de control)

Dosis del Compuesto 1 (mg/kg)	% de inhibición del crecimiento tumoral (día 12)	% de retraso del crecimiento tumoral
0	-	-
0.3	-8	4
3	44	25
10	73	76

* estadísticamente significativo

FIG. 19

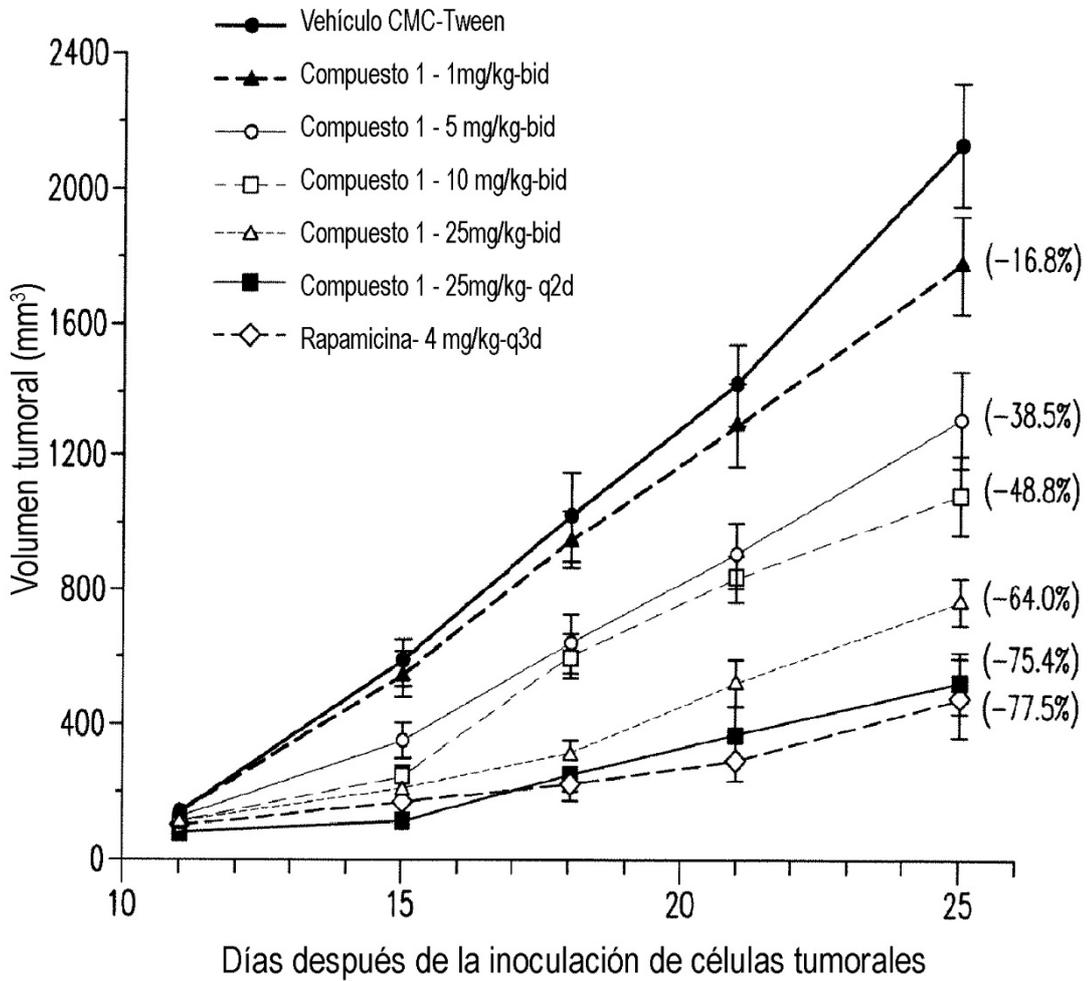
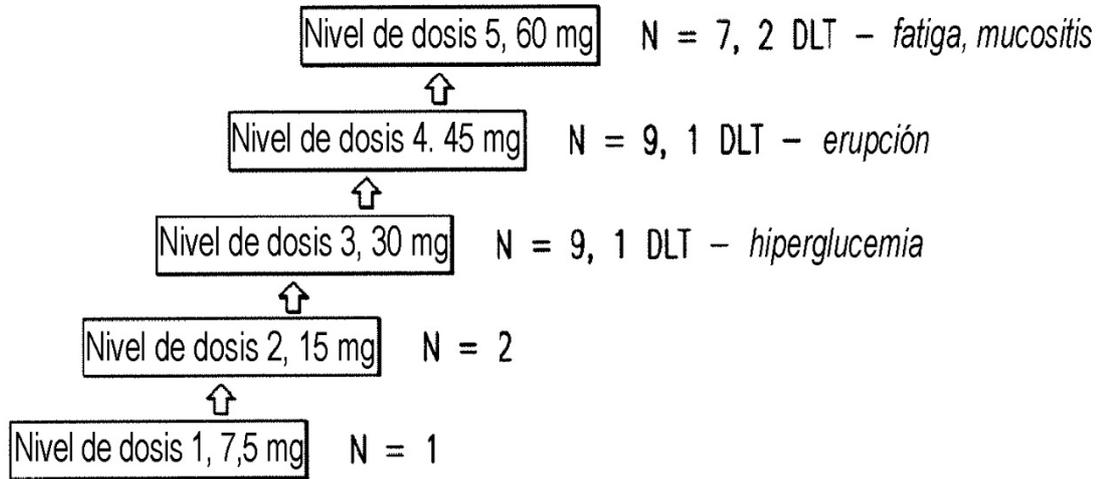


FIG. 20

Edad		
Media (Rango)	50	25–80
Sexo (n,%)		
M	9	32
F	19	68
ECOG (n, %)		
0	16	57
1	11	39
2	1	4
Tipo de tumor (n, %)		
CRC	6	21
Mama	3	11
Páncreas	3	11
NSCLC	2	7
GBM	2	7
HCC	2	7
Salivar	2	7
Otro* (1 cada uno)	8	29
N.º de terapias anteriores (n, %)		
1–3	14	50
>3	14	50

FIG. 21

Parte A: Escalada de la dosis acelerada (1+5)



Definición de DLT:

AE relacionado con el Comp. 1 grado \geq 3, excepto erupción \leq 4, diarrea/vómitos < 3 días
 hiperglucemia en ayunas: grado 2 > 14 días, grado 3 > 4 días hemo: F y N, ANC o plaquetas
 grado 4 > 7 días, plaquetas grado 3/4 con hemorragia hígado: grado 3 no asociado con PD en
 hígado, y grado 4

FIG. 22

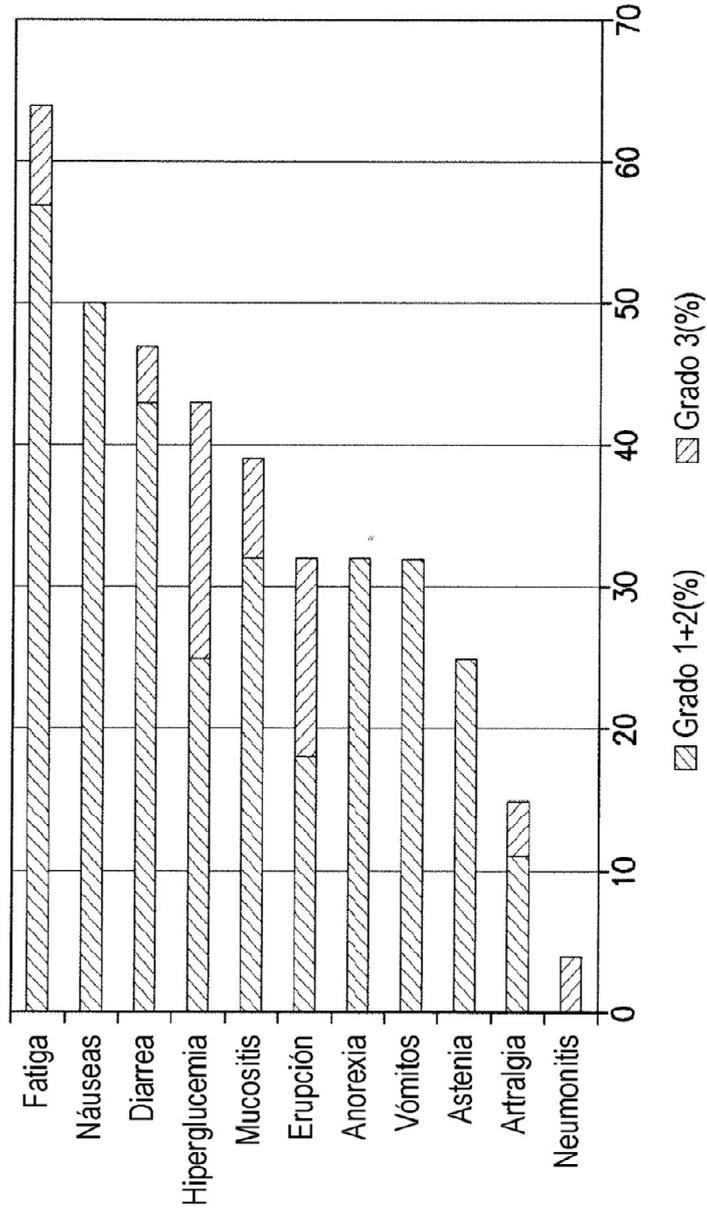


FIG. 23

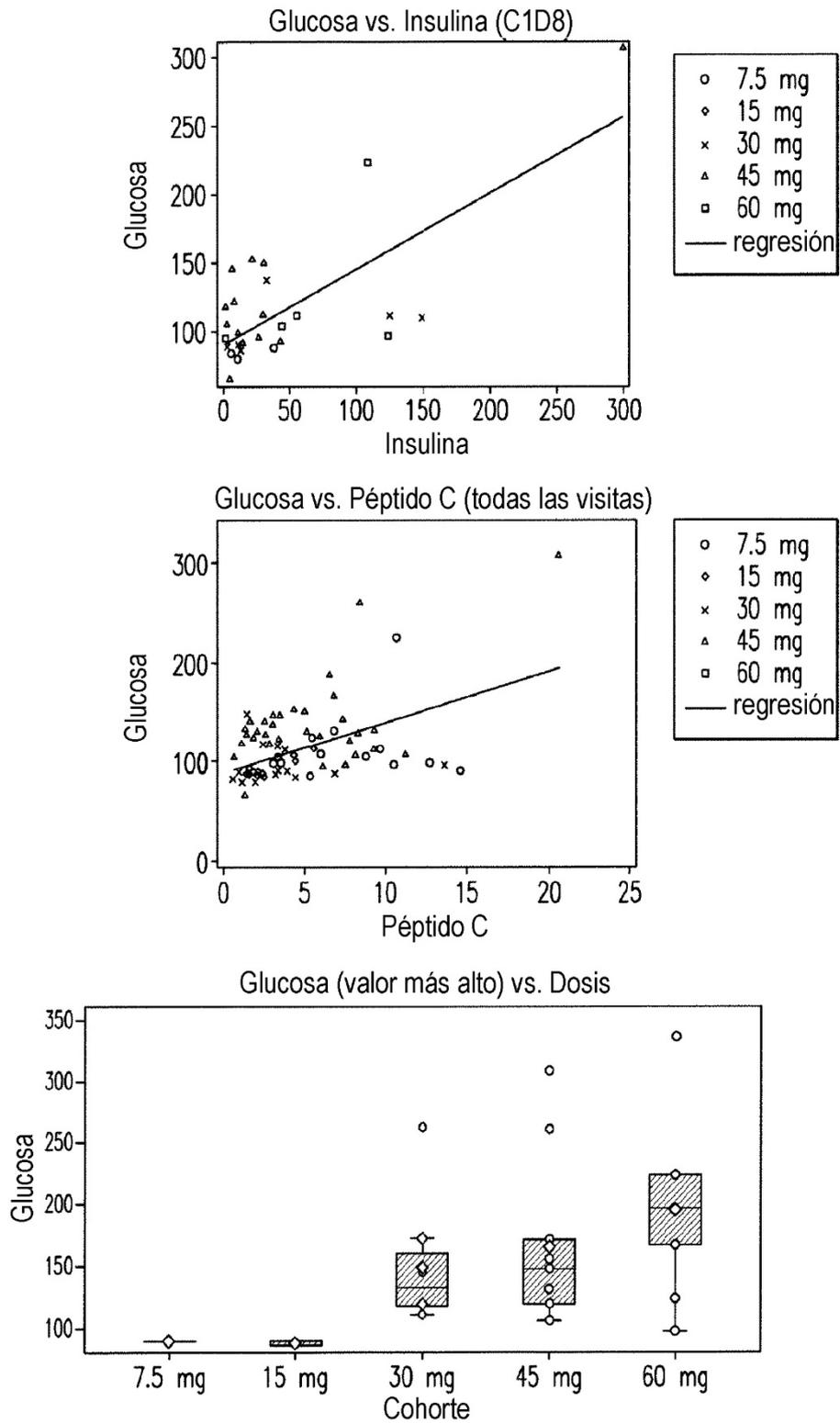


FIG. 24

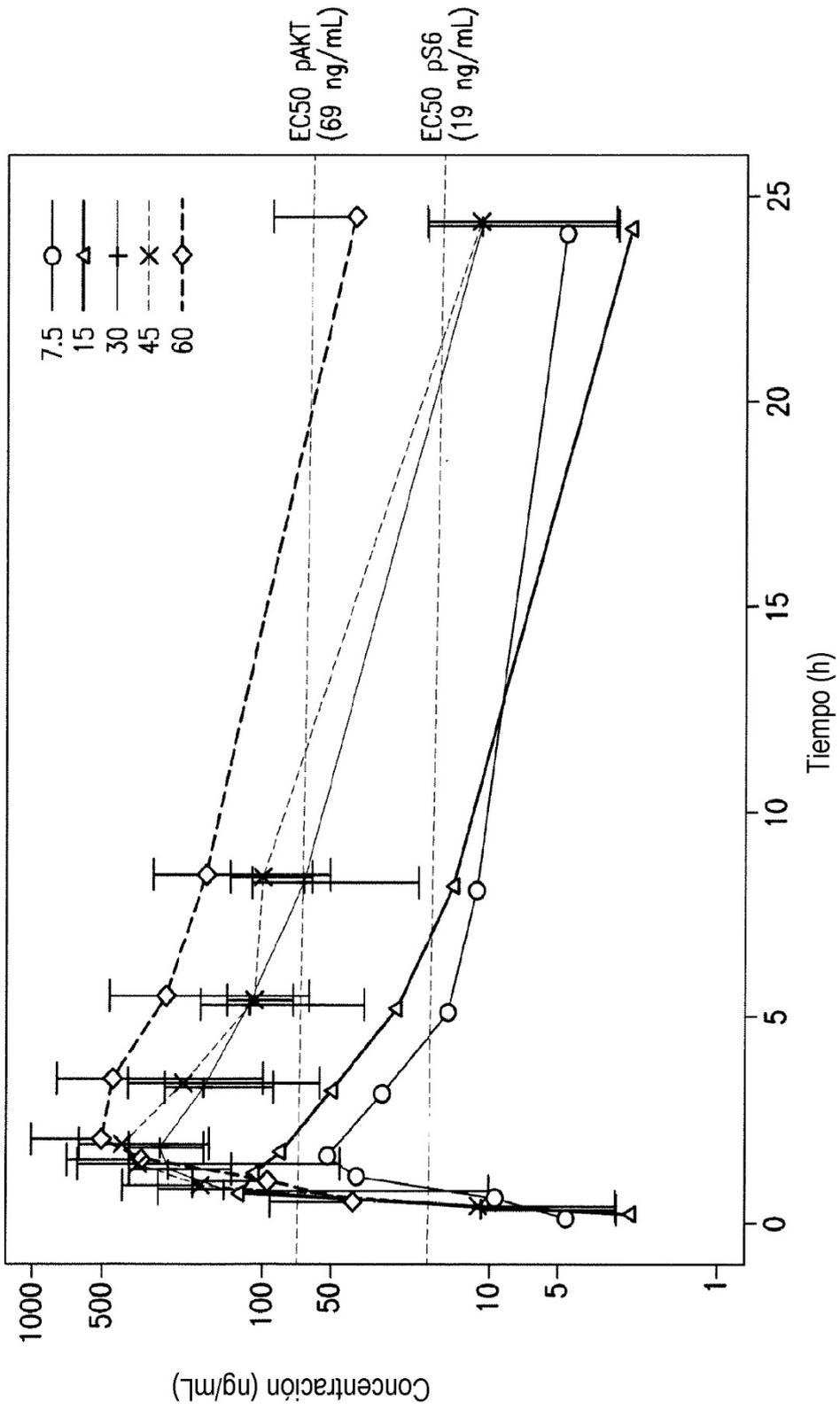


FIG. 25

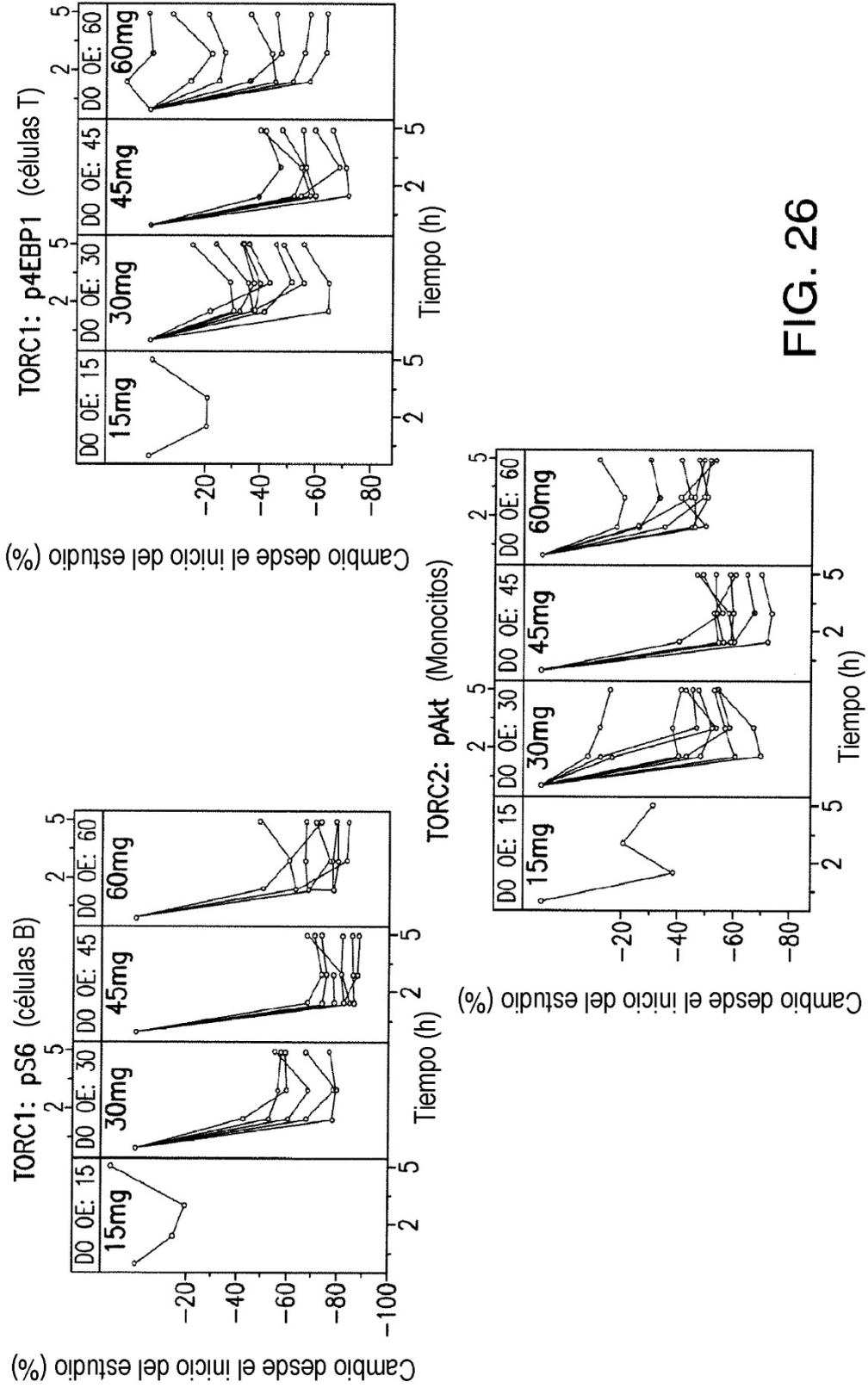


FIG. 26

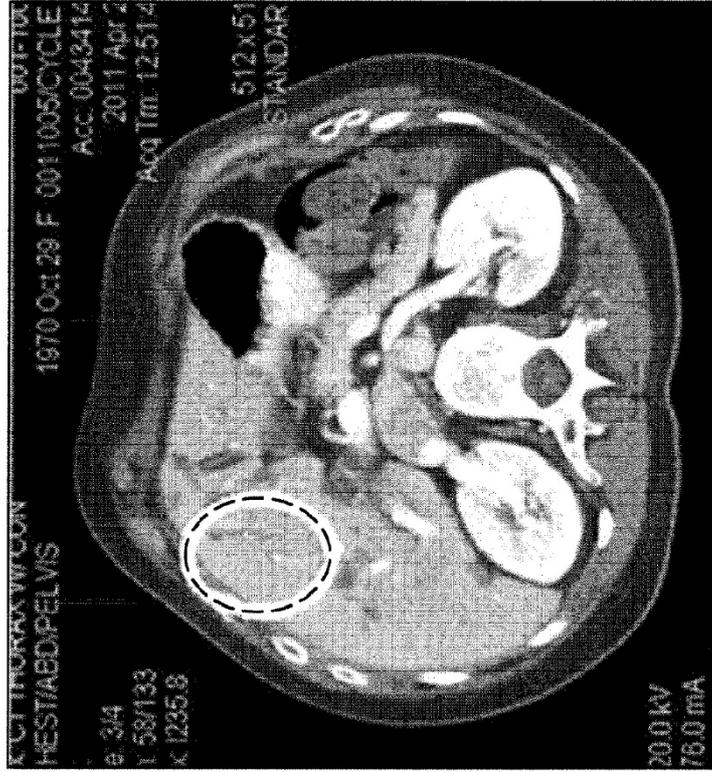


FIG. 27B

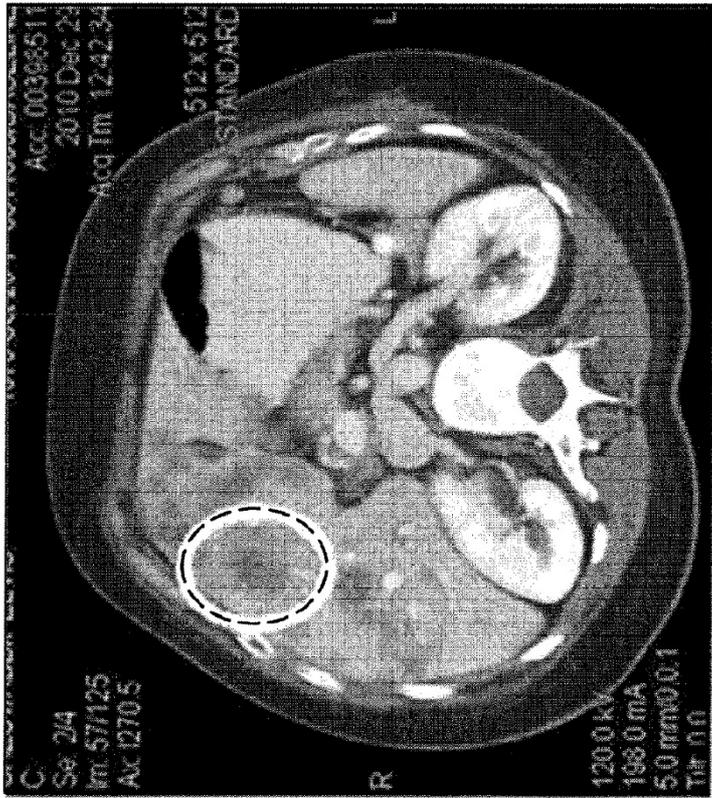


FIG. 27A

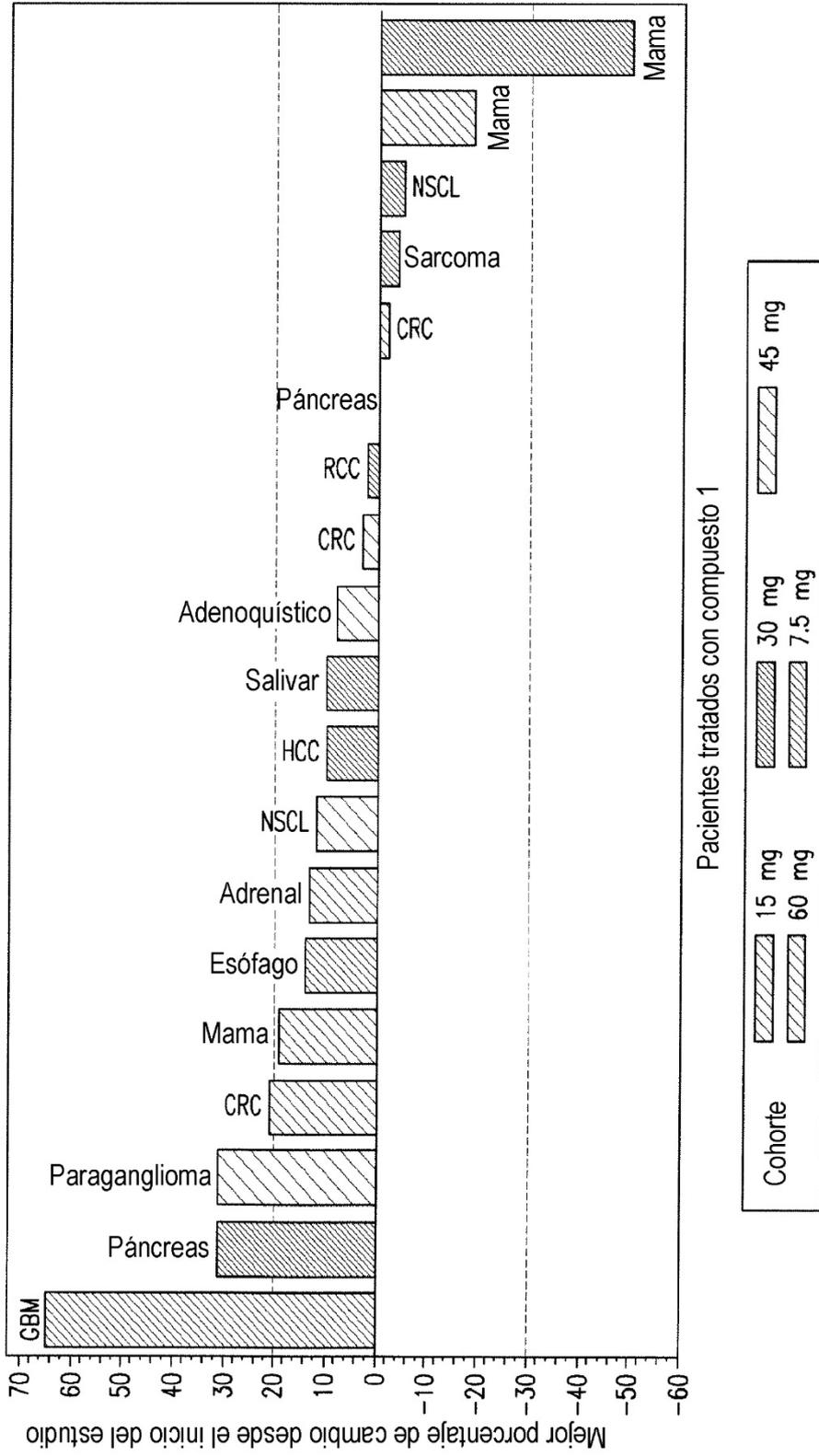


FIG. 28

Ciclos de tratamiento		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	CB-C12
7.5 mg	1-001	Esófago		PD					
15 mg	1-002	Mama						SD	
15 mg	1-007	GBM		PD					
30 mg	1-003	NSCLC		SD					
30 mg	2-002	Páncreas		PD (Hiperglucemia DLT)					
30 mg	1-004	Renal	PD						
30-45 mg	1-005	Mama							PR
30 mg	2-004	Leiomiocarcinoma		PD					
30 mg	1-006	HCC		NE					
30 mg	1-010	HCC		PD					
30/45 mg	1-008	Salivar						SD	
45 mg	2-005	CRC		PD					
45 mg	2-006	Paraganglioma		PD					
45 mg	1-009	Neuroendocrino		PD					
45 mg	2-007	Páncreas						SD (Erupción DLT)	
45 mg	2-008	MM	NE						
45 mg	1-012	NSCLC						SD	
45 mg	2-009	CRC	NE						
45 mg	2-015	Adenoquistico		SD					
45 mg	2-016	GBM	NE						
60/45 mg	2-010	CRC		PD (Fatiga DLT)					
60 mg	2-011	CRC	NE						
60/45 mg	1-013	CRC		NE					
60 mg	1-014	Páncreas		PD					
60/30 mg	1-017	Mama		PD (Mucositis DLT)					
60/45 mg	2-013	Adrenal						SD	
60 mg	2-014	CRC		SD					

*Paciente 2-01 excluido (violación del protocolo después de una única dosis)

FIG. 29