



No. 13-038904- -00000-0000

Fecha: 2013-02-26 15:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

ENSAYOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR O MEDIR INHIBICIÓN DE

54. TITULO _____

ACTIVIDAD QUINASA TOR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

DOMICILIO _____

SAN DIEGO, CA. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

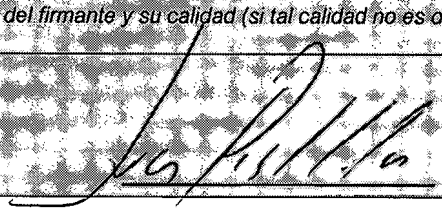
22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-038904- -00000-0000 Fecha: 2013-02-26 15:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 75
---	---

AS. 123.671

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/045842	Fecha	29.07.2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/016113	Fecha	02.02.2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
ENSAYOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR O MEDIR INHIBICIÓN DE ACTIVIDAD QUINASA TOR				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN		4550 Towne Centre Court, 92121	No. TELÉFONO	
CIUDAD		San Diego	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		CA	NACIONALIDAD O	US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1. WONG		Lilly	US	
2. XU		Shuichan	US	
3. DING		Jian-Hua	US	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US		CA	Solana Beach	871 Viva Court, 92075
2. US		CA	San Diego	12426 Dormouse Road, 92129
3. US		CA	San Diego	8024 Camino Jonata, 92122
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492	
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/369,455	2010.07.30
2.				
3.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-5176, 13-2185	Fecha: 21.02.2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
☒ Descripción N° de folios: 4-45 ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11 ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 66-71 ☒ Resumen. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. ☐ Arte final 12 x 12. ☐ Anexo formato digital.		☒ Poderes, si fuera el caso. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 February 2012 (02.02.2012)


PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/016113 A1

- (51) International Patent Classification:
G01N 33/573 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/045842
- (22) International Filing Date:
29 July 2011 (29.07.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/369,455 30 July 2010 (30.07.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC** [US/US]; 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **WONG, Lilly** [US/US]; 871 Viva Court, Solana Beach, CA 92075 (US). **XU, Shuichan** [US/US]; 12426 Dormouse Road, San Diego, CA 92129 (US). **DING, Jian-Hua** [US/US]; 8024 Camino Jonata, San Diego, CA 92122 (US).
- (74) Agents: **INSOGNA, Anthony, M.** et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

WO 2012/016113 A1

(54) Title: BIOMARKER ASSAYS FOR DETECTING OR MEASURING INHIBITION OF TOR KINASE ACTIVITY

(57) Abstract: Provided herein are methods for detecting and/or measuring the inhibition of TOR kinase activity in a subject and uses associated therewith.

ENSAYOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR O MEDIR INHIBICIÓN DE ACTIVIDAD QUINASA TOR

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 61/369,455, presentada el 30 de julio 2010, el contenido completo de la cual se incorpora en la presente para referencia.

1. CAMPO

Se proporcionan en la presente métodos para detectar y/o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR en un sujeto y su uso asociado con el mismo.

2. ANTECEDENTES

La conexión entre la fosforilación anormal de la proteína y la causa o consecuencia de enfermedades se ha conocido durante más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasa se han convertido en un grupo muy importante de objetivos de fármacos. Véase Cohen, *Nature Reviews Drug Discovery*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de proteína quinasa se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo diabetes y apoplejía. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem*, 268:5001-5010 (2001), *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

Las proteínas quinasa son una familia grande y diversa de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y juegan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasa pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína objeto. Las proteínas quinasa se involucran en vías de señalización específicas que regulan las funciones celulares tales como, pero no limitadas a, metabolismo, progresión del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis y angiogénesis. El mal funcionamiento de la señalización celular se ha asociado con muchas enfermedades, el más caracterizado de los cuales incluyen el cáncer y la diabetes. La regulación de transducción de señal por las citosinas y la asociación de moléculas de señal con protooncógenos y genes supresores tumorales han sido bien documentados. De manera similar, la conexión entre la diabetes y

padecimientos relacionados, y los niveles desregulados de proteínas quinasa, se ha demostrado. Véase, por ejemplo, Sridhar *et al. Pharmaceutical Research*, 17(11): 1345-1353 (2000). Las infecciones virales y los padecimientos relacionados con los mismos también se han asociado con la regulación de las proteínas quinasa. Park *et al. cell* 101 (7): 777-787 (2000).

Las proteínas quinasa pueden dividirse en grupos amplios basados en la identidad del o los aminoácidos que están dirigidos a (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por ejemplo, las tirosinas quinasa incluyen los receptores de tirosinas quinasa (RTK), tales como factores de crecimiento y no receptores de tirosinas quinasa, tales como la familia quinasa src. Existen también dos proteínas quinasa específicas que se dirigen tanto a la tirosina como a la serina/treonina, tales como las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y las proteínas quinasa activadas por mitógeno (MAPK).

Debido a que las proteínas quinasa regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular y supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en la cual las proteínas quinasa juegan un papel esencial, son procesos celulares asociados con numerosos padecimientos de enfermedad tales como, pero no limitadas a cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

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

La elucidación de la intrincación de las vías de la proteína quinasa y la complejidad de la relación y la interacción con y entre las diversas proteínas quinasa y vías quinasa acentúan la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores de proteína quinasa, reguladores o inhibidores que tienen actividad benéfica en múltiples quinasas o múltiples vías quinasas. En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de nuevos moduladores de quinasa.

La proteína llamada mTOR (objetivo en mamíferos de rapamicina), la cual también se llama FRAP, RAFTI o RAPT1), es una Ser/Thr proteína quinasa de 2549 aminoácidos, que ha demostrado ser una de las proteínas más crítica en la vía de mTOR/PI3K/Akt que regula el crecimiento celular y proliferación. Georgakis y Younes *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140 (2006). mTOR existe dentro de dos complejos, mTORC1 y mTORC2. Mientras mTORC1 es sensible a análogos de rapamicina (tales como, temsirolio o everolio), mTORC2 es en gran medida insensible a la rapamicina. En particular, la rapamicina no es un inhibidor de quinasa TOR. Varios inhibidores de mTOR han sido o están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer. El temsirolio se aprobó para su uso en el carcinoma de células renales en 2007 y el everolio se aprobó en 2009 para pacientes con carcinoma de células renales que han progresado en inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. Además, el sirolio se aprobó en 1999 para la profilaxis del rechazo al trasplante renal. El éxito interesante pero clínicamente limitado de estos compuestos inhibidores de mTORC1 demuestra la utilidad de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer y el rechazo de trasplantes, y el potencial incrementado para compuestos con actividad inhibidora de ambos de mTORC1 y mTORC2.

Debido a las posibles aplicaciones farmacéuticas para inhibidores de la actividad quinasa TOR, existe una necesidad de métodos para detectar y/o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR *in vivo*.

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

3. COMPENDIO DE LA INVENCION

Se proporcionan en la presente métodos para detectar o medir la

inhibición de la actividad quinasa TOR en un sujeto, que comprende medir la cantidad de fosforilados 4EBP1 (también denominado en la presente como "p4EBP1 en una muestra biológica del sujeto, por ejemplo una muestra de sangre periférica, antes y después de la administración de un inhibidor de quinasa TOR al sujeto. En una modalidad, la cantidad de p4EBP1 se midió utilizando citometría de flujo. Los métodos proporcionados en la presente se cree que tienen utilidad en la siguiente inhibición de quinasa TOR en un sujeto.

Además, se proporciona en la presente métodos para determinar una relación de respuesta de dosis para la administración de un inhibidor de quinasa TOR a un sujeto, en donde al sujeto se le administran diferentes dosis del inhibidor de quinasa TOR y la cantidad de inhibición de actividad quinasa TOR en el sujeto que resulta de cada dosis del inhibidor de quinasa TOR se determina utilizando un método proporcionado en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para determinar si un sujeto es sensible a un inhibidor de quinasa TOR, que comprende administrar al sujeto el inhibidor de quinasa TOR y determinar si la actividad quinasa TOR se inhibe o no en el sujeto utilizando un método proporcionado en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para determinar la cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR para el tratamiento o manejo de una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto dosis variables del inhibidor de quinasa TOR y determinar la cantidad de inhibición de la actividad quinasa TOR en el paciente que resulta de cada dosis del inhibidor de quinasa TOR utilizando un método proporcionado en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para tratar o manejar una enfermedad asociada con la quinasa TOR en un paciente que tiene una enfermedad asociada con la quinasa TOR, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR, en donde la cantidad efectiva del inhibidor TOR se determina utilizando un método proporcionado en la presente.

En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente se llevan a cabo por medio de poner en contacto una muestra biológica de un paciente con un inhibidor de quinasa TOR *ex vivo*.

Además, se proporcionan en la presente equipos que comprenden uno o más recipientes llenos con reactivos para detectar p4EBP1 utilizando citometría de flujo e instrucciones para detectar p4EBP1 utilizando citometría de

flujo.

Se pueden entender más completamente las modalidades presentes por referencia a la descripción detallada y ejemplos, los cuales se pretenden para ejemplificar las modalidades no limitantes.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIGURA 1** Proporciona histogramas que representan las poblaciones celulares de las células no tratadas (parte sombreada), células tratadas con DMSO (líneas discontinuas), células tratadas con péptido de bloqueo específico (línea continua) y las células tratadas con el Compuesto 1 (líneas punteadas). (A) representa las células PC3 tratadas con 10 μ M del Compuesto 1. (B) Proporciona histogramas que representan los monocitos CD91+ de sangre de voluntarios sanos normales tratados *ex vivo* con 30 μ M del Compuesto 1. (C) Proporciona histogramas que representan los monocitos CD91+ de sangre de un paciente con cáncer de pulmón tratado *ex vivo* con 30 μ M del Compuesto 1.

La **FIGURA 2** Ilustra la reproducibilidad del ensayo p4EBP1 con respecto a la variación día a día de p4EBP1 en los monocitos de los mismos donantes sanos (se extrajo sangre de 3 donantes sanos en 3 días consecutivos). (A) ilustra la intensidad de fluorescencia promedio para los 3 donantes en días diferentes. (B) ilustra la inhibición por el Compuesto 1. (C) proporciona un histograma ilustrativo que representa poblaciones celulares de las células no tratadas (parte sombreada), células tratadas con DMSO (líneas discontinuas), células tratadas con péptido de bloqueo específico (línea continua), y células tratadas con el compuesto 1 (línea punteada).

La **FIGURA 3** Ilustra la estabilidad de la señal de p4EBP1 en células congeladas fijas. Todas las muestras de sangre se trataron con DMSO o el Compuesto 1 a 37°C durante 2 horas y las PBMCs se fijaron y se congelaron sin regulador de estabilización. (A) Proporciona los histogramas de los monocitos CD91+ de sangre recién preparada. (B) proporciona una gráfica de barras que ilustra la estabilidad de señales p4EBP1 en la población de monocito CD91+ de células congeladas durante un periodo de 1 mes. (C) Proporciona una tabla que resume la viabilidad y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de las células tratadas.

La **FIGURA 4** (A) ilustra el tratamiento *ex vivo* de sangre de donantes sanos con el Compuesto 1 durante 2 horas a temperatura ambiente. Las muestras

se procesaron por triplicado. El tratamiento con el Compuesto 1 mostró inhibición significativa ($p < 0.005$) en 5 μM y 0.5 μM . (B) ilustra el tratamiento *ex vivo* de sangre de un donante sano con el Compuesto 1 a las concentraciones indicadas por triplicado, durante 2 horas a temperatura ambiente. Las muestras se procesaron por triplicado. El tratamiento con el Compuesto 1 mostró inhibición significativa ($p < 0.005$) en 5 μM y 0.5 μM .

La **Figura 5** ilustra que p4EBP1 se inhibe en la sangre periférica de los pacientes. Cada línea representa a un paciente.

La **FIGURA 6** ilustra que p4EBP1 se inhibe en la sangre periférica de los pacientes. Cada línea representa a un paciente.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 DEFINICIONES

El término “tratar” como se utiliza en la presente, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o disminución o detención de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas.

El término “cantidad efectiva” en relación con un inhibidor de quinasa TOR significa una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno, o disminuir o detener la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas. La cantidad efectiva del inhibidor de quinasa TOR, por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, alrededor de 0.005 mg/kg de un peso corporal de un sujeto a alrededor de 100 mg/kg de un peso corporal de un paciente en dosis unitaria para la administración oral y parenteral. Como será evidente para aquellos expertos en la técnica, se esperará que la cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR descrita en la presente pueda variar dependiendo de la gravedad de la indicación a tratar.

Los términos “paciente” y “sujeto” como se utilizan en la presente incluyen un animal, incluyendo, pero no limitado a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobayo, en una modalidad un mamífero, en otra modalidad un humano. En una modalidad, un “paciente” o “sujeto” es un humano que tiene una enfermedad proporcionada en la presente, tal como una enfermedad asociada con una quinasa TOR.

El término “muestra biológica” como se utiliza en la presente incluye muestras de sangre y muestras de tejido, tales como muestras tumorales. En una modalidad, la muestra biológica es una muestra de sangre periférica. En otra modalidad, la muestra biológica es plasma. En otra modalidad, la muestra biológica es plasma rico en plaquetas.

El término “inhibidor de quinasa TOR” como se utiliza en la presente significa un compuesto (por ejemplo, una molécula pequeña), o un agente biológico (por ejemplo, una proteína) capaz de la inhibición de la actividad quinasa TOR (es decir, *in vitro* o *in vivo*). En una modalidad, el inhibidor de quinasa TOR es un compuesto descrito en WO 2008/023161 (véase, por ejemplo, página 5, línea 5 hasta la página 11, línea 15), WO 2009/007751 (véase, por ejemplo, página 9, línea 8 hasta la página 26, línea 8), WO 2009/007749 (véase, por ejemplo, página 9, línea 21 hasta la página 29, línea 23), WO 2009/007750 (véase, por ejemplo, página 9, línea 21 hasta la página 32, línea 22), WO 2009/007748 (véase, por ejemplo, página 9, línea 6 hasta la página 42, línea 28), WO 2008/032028 (véase, por ejemplo, página 11, línea 13 hasta la página 21, línea 13), WO 2008/032086 (véase, por ejemplo, página 10 línea 21 hasta la página 15, línea 22), WO 2008/032072 (véase, por ejemplo, página 11, línea 11 hasta la página 16, línea 13), WO 2008/032033 (véase, por ejemplo, página 11, línea 3 hasta la página 16, línea 5), WO 2008/032089 (véase, por ejemplo, página 11, línea 11 hasta la página 16, línea 13), WO 2008/032060 (véase, por ejemplo, página 11, línea 3 hasta la página 16, línea 6), WO 2008/032091 (véase, por ejemplo, página 11, línea 11 hasta la página 16, línea 13), WO 2008/032036 (véase, por ejemplo, página 11, línea 13 hasta la página 21, línea 13), WO 2008/032077 (véase, por ejemplo, página 10, línea 21 hasta la página 15, línea 22), WO 2008/032064 (véase, por ejemplo, página 11, línea 3 hasta la página 16, línea 5), WO 2008/032027 (véase, por ejemplo, página 10, línea 21 hasta la página 15, línea 22), WO 2007/135398 (véase, por ejemplo, página 11, línea 28 hasta la página 16, línea 6), WO 2007/129052 (véase, por ejemplo, página 10, línea 8 hasta la página 13, línea 5), WO 2007/129044 (véase, por ejemplo, página 10, línea 22 hasta la página 13, línea 20), WO 2007/080382 (véase, por ejemplo, página 9, línea 20 hasta la página 32, línea 32), WO 2007/066102 (véase, por ejemplo, página 9, línea 22 hasta la página 14, línea 17), WO 2007/066099 (véase, por ejemplo, página 9, línea 22 hasta la página 14, línea 14), WO 2007/066103 (véase, por ejemplo, página 9, línea 22 hasta la página 14, línea 16),

WO 2007/060404 (véase, por ejemplo, página 5, línea 4 hasta la página 7, línea 25), WO 2006/090169 (véase, por ejemplo, página 4, líneas 1-25), WO 2006/090167 (véase, por ejemplo, página 3, línea 33 hasta la página 6, línea 23), WO 2008/115974 (véase, por ejemplo, página 4, párrafo [0012] hasta la página 127, párrafo [0257]), WO 2009/052145 (véase, por ejemplo, página 5, párrafo [0015] hasta la página 81, párrafo [0082]), WO 2010/006072 (véase, por ejemplo, página 28, línea 1 hasta la página 34, línea 1), WO 2007/044698 (véase, por ejemplo, página 3, párrafo [0010] hasta la parte inferior de la página 7), WO 2007/044813 (véase, por ejemplo, página 3, párrafo [0010] a la mitad de la página 7), WO 2007/044729 (véase, por ejemplo, página 3, párrafo [0010] hasta la parte inferior de la página 10), WO 2007/129161 (véase, por ejemplo, página 2, línea 10 hasta la página 9, línea 19), WO 2006/046031 (véase, por ejemplo, página 2, línea 15 hasta la página 4, línea 12), WO 2003/072557 (véase, por ejemplo, página 1, línea 4 hasta la página 2, línea 27), WO 2004/048365 (véase, por ejemplo, página 1, línea 4 hasta la página 4, línea 17), WO 2004/078754 (véase, por ejemplo, página 1, línea 4 hasta la página 2, línea 21), WO 2004/096797 (véase, por ejemplo, página 1, línea 4 hasta la página 2, línea 34), WO 2005/021519 (véase, por ejemplo, página 1, línea 4 hasta la página 4, línea 17) o US 2007/112005 (véase, por ejemplo, página 2, párrafo [0012] hasta la página 22, párrafo [0065]), cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. Los inhibidores quinasa TOR pueden obtenerse mediante metodología sintética estándar, bien conocida, véase, por ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992. Los materiales de partida útiles para preparar compuestos de la fórmula (III) e intermediarios por lo tanto, están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de materiales comercialmente disponibles utilizando métodos y reactivos sintéticos conocidos. Los métodos particulares para la preparación de inhibidores quinasa TOR se describen en la Solicitud Estadounidense No. 11/975,652, presentada el 18 de octubre de 2007, Solicitud Estadounidense No. 11/975,657, presentada el 18 de octubre de 2007 y la Solicitud Estadounidense No. 12/605,791, presentada el 26 de octubre de 2009, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad específica, los inhibidores quinasa TOR no incluyen rapamicina o análogos de rapamicina (rapálogos).

5.2 MÉTODOS DE USO

Sin estar limitado por la teoría, se cree que debido a que 4EBP1 (proteína 1 de unión de 4E, también referida en la presente como “p4EBP1”) es un sustrato directo de la quinasa TOR (es decir, la quinasa TOR cataliza la fosforilación de 4EBP1 a p4EBP1) la inhibición de la actividad quinasa TOR *in vivo* se puede medir al determinar los niveles de p4EBP1 de un sujeto (por ejemplo, niveles en una muestra biológica de un sujeto) pre- y post- tratamiento con un inhibidor de quinasa TOR.

Por consiguiente, se proporcionan en la presente métodos para detectar o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR en un sujeto, que comprende medir la cantidad de p4EBP1 en una muestra biológica del sujeto antes y después de la administración de un inhibidor de quinasa TOR. En una modalidad, la cantidad de p4EBP1 se mide utilizando citometría de flujo.

En una modalidad, se mide la cantidad del p4EBP1 en sangre de un sujeto. En otra modalidad, se mide la cantidad de p4EBP1 en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de un sujeto. En otra modalidad, se mide la cantidad de p4EBP1 en una muestra de tejido de un sujeto. En otra modalidad, se mide la cantidad de p4EBP1 en una muestra de tumor de un sujeto.

Además, se proporcionan en la presente métodos para determinar una relación de dosis-respuesta para la administración de un inhibidor de quinasa TOR a un sujeto, en donde el sujeto se le administran diferentes dosis del inhibidor de quinasa TOR y la cantidad de inhibición de la actividad quinasa TOR en el sujeto que resulta de cada dosis del inhibidor de quinasa TOR se determina utilizando un método proporcionado en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para determinar si un sujeto es sensible a un inhibidor de quinasa TOR, que comprende administrar al sujeto el inhibidor de quinasa TOR y la determinación de si la actividad quinasa TOR se inhibe o no en el sujeto utilizando un método proporcionado en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para determinar la cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR para el tratamiento o manejo de una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto dosis variables del inhibidor de quinasa TOR y determinar la cantidad de inhibición de la actividad quinasa TOR en el paciente que resulta de cada dosis del inhibidor de quinasa TOR utilizando un método proporcionado en la presente.

Además, se proporcionan en la presente métodos para tratar o

manejar una enfermedad asociada con la quinasa TOR en un paciente que tiene una enfermedad asociada con TOR, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR, en donde la cantidad efectiva del inhibidor TOR se determina utilizando un método proporcionado en la presente.

En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente se llevan a cabo por medio de poner en contacto una muestra biológica de un paciente con un inhibidor de quinasa TOR *ex vivo*. Por ejemplo, en lugar de la administración de un inhibidor de quinasa TOR a un sujeto, los métodos proporcionados en la presente pueden comprender medir la cantidad de p4EBP1 en una muestra biológica de un sujeto, poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de quinasa TOR *ex vivo*, seguido por la medición de la cantidad de p4EBP1 en la muestra biológica después de tal contacto. En consecuencia, se proporcionan en la presente métodos para detectar o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR en una muestra biológica de un sujeto, que comprende medir la cantidad de p4EBP1 en la muestra biológica antes y después de poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de quinasa TOR *ex vivo*. En una modalidad, la cantidad de p4EBP1 se mide utilizando citometría de flujo.

En ciertas modalidades, un valor IC_{50} de alrededor de 250 μM o menos, alrededor de 100 μM o menos, alrededor de 10 μM o menos, alrededor de 1 μM o menos o alrededor de 0.10 μM o menos indica que un inhibidor de quinasa TOR es efectivo para tratar una enfermedad asociada con la actividad quinasa TOR, tal como una enfermedad proporcionada en la presente.

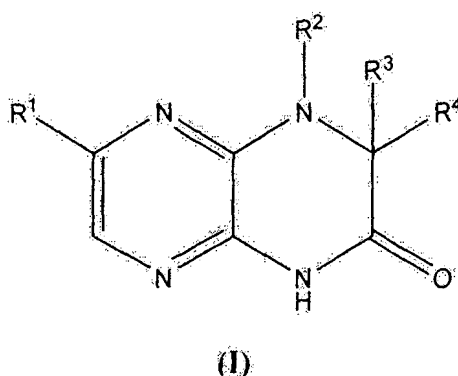
Además, se proporcionan en la presente equipos que comprenden uno o más recipientes llenos con reactivos para detectar p4EBP1 utilizando citometría de flujo e instrucciones para la detección de p4EBP1 utilizando citometría de flujo. En una modalidad, los equipos comprenden uno o más recipientes llenos con un anticuerpo anti-p4EBP1. En ciertas modalidades, el anticuerpo anti-p4EBP1 es Alexa Fluor 647 de ratón anti-p4EBP1 o un anticuerpo anti-p4EBP1 conjugado con Alexa Fluor 488. En ciertas modalidades, los equipos proporcionados en la presente además comprenden uno o más inhibidores quinasa TOR, tales como aquellos proporcionados en la presente, incorporados en la presente para referencia o aquellos conocidos en la técnica.

En una modalidad, el paciente tiene un cáncer tumoral sólido. En otra modalidad, el paciente tiene un cáncer de la sangre. En una modalidad particular,

el cáncer de la sangre es leucemia, tal como la leucemia crónica, leucemia aguda, eritroleucemia, leucemia linfocítica, leucemia mieloide o leucemia mielógena. En otra modalidad, el paciente tiene un cáncer de la sangre además de la leucemia linfoblástica (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda de células T).

5.3 INHIBIDORES QUINASA TOR ILUSTRATIVOS

Los inhibidores quinasa TOR ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



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

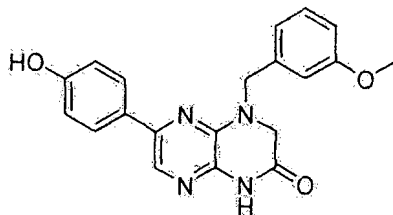
R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heterocicilalquilo sustituido o no sustituido;

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

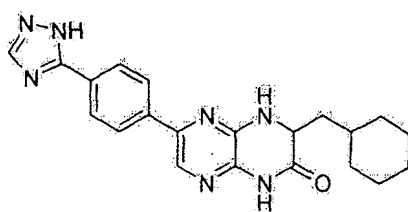
R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o R^3 y R^4 , junto con los átomos a los cuales se unen, forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

o R^2 y uno de R^3 y R^4 , junto con los átomos a los cuales se unen, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades, el inhibidor de quinasa TOR no es un compuesto representado a continuación, a saber:

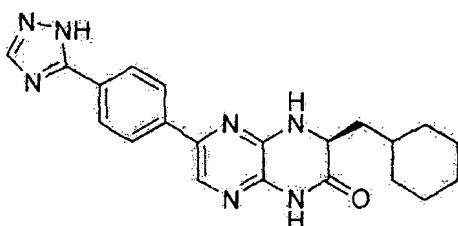


6-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;



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

o,

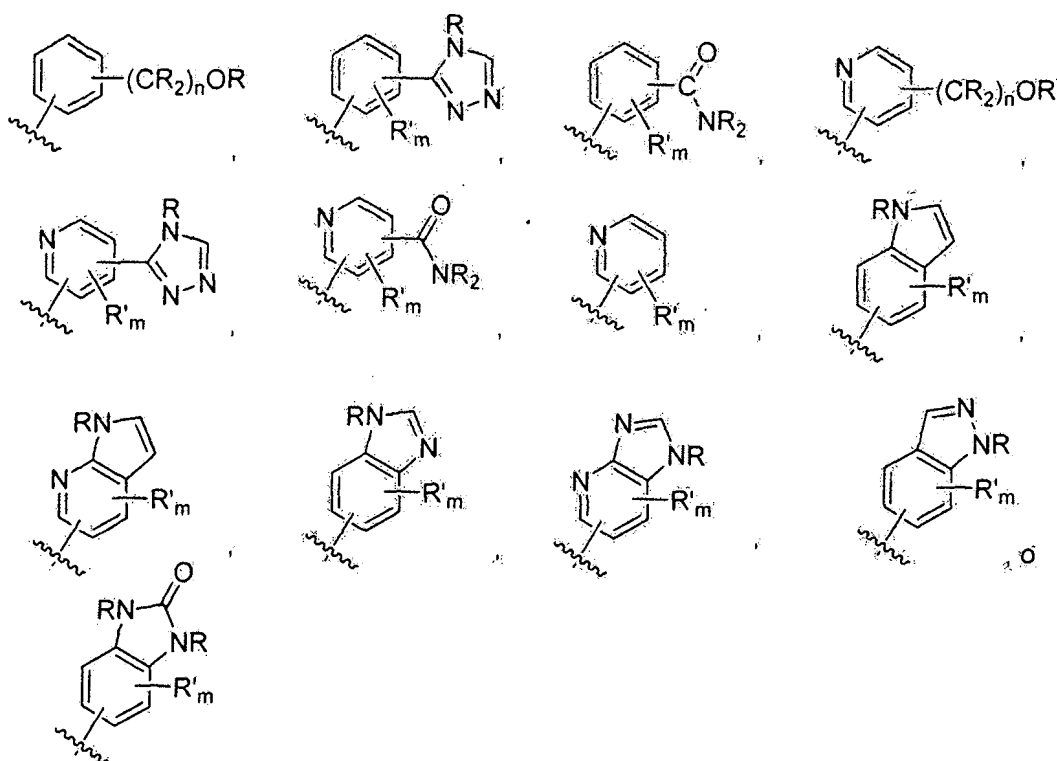


(R)-6-(4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo o pirazolilo sustituido o no sustituido), halógeno (por ejemplo, flúor), aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), e hidroxilo. En otras modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o

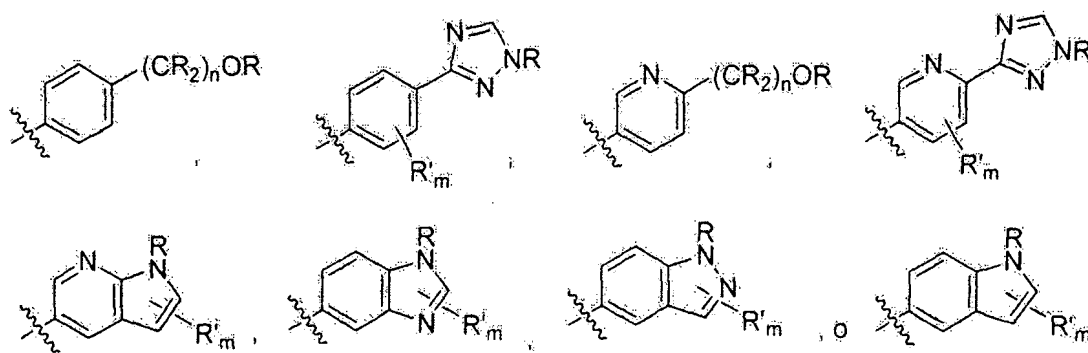
más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo, $-OR$, y $-NR_2$, en donde cada R es independientemente H , o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En aún otras modalidades, R^1 es 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, y $-NR_2$, en donde cada R es independientemente H , o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^1 es



en donde R es en cada caso independientemente H , o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada caso independientemente un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, $-OR$, o $-NR_2$; m es 0-3; y n es 0-3. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que cualquiera de los sustituyentes R' pueden unirse a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en sistemas de anillos fusionados. Se entenderá también por aquellos expertos en la técnica que el enlace de conexión de R^1 (designado por la línea bisectriz ondulada) puede unirse a cualquiera de los átomos en cualquiera de los anillos en sistemas de anillos fusionados.

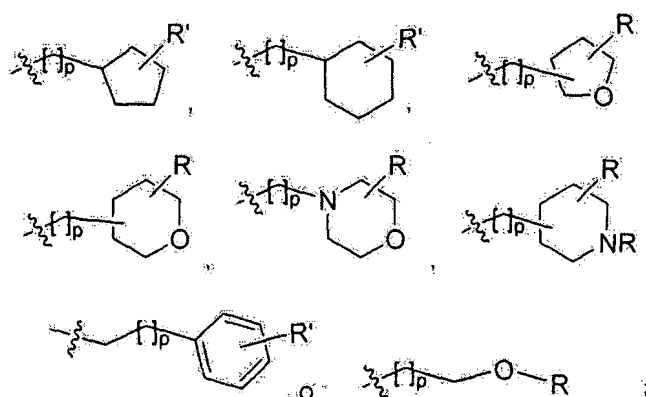
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^1 es



en donde R es en cada caso independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' es en cada caso independientemente un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R² es H, un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-arilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, (ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, (alquilo de C_{1-4})-fenilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopropilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclobutilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopentilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclohexilo, (alquilo de C_{1-4})-pirrolidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperazinilo, (alquilo de C_{1-4})-morfolinilo, (alquilo de C_{1-4})-tetrahydrofuranilo, o (alquilo de C_{1-4})-tetrahydropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido.

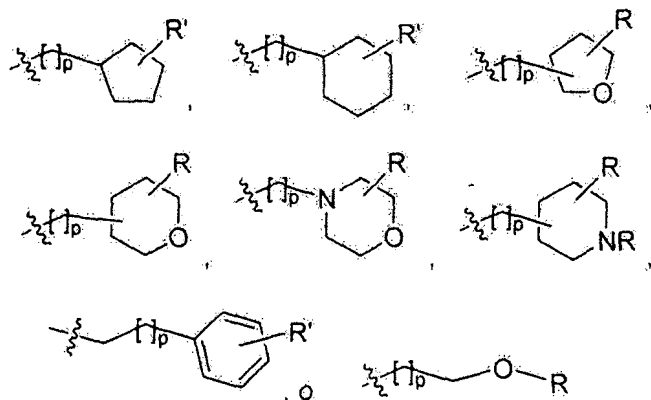
En otras modalidades, R² es H, alquilo de C_{1-4} , (alquilo de C_{1-4})(OR),



en donde R es en cada caso independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada caso

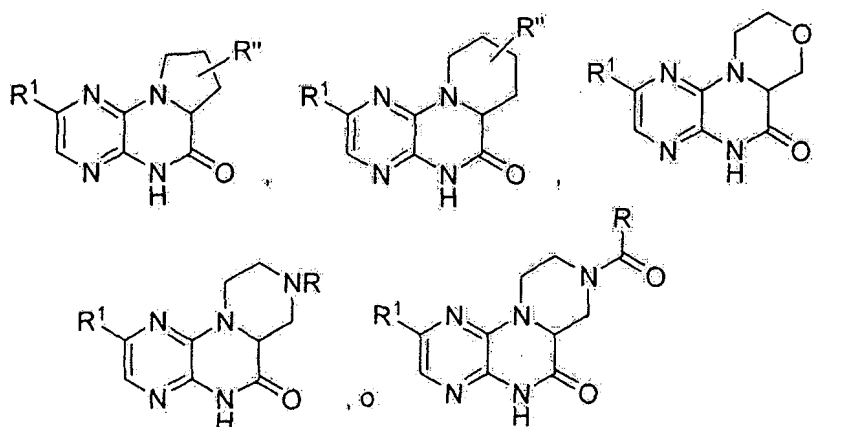
independientemente H, -OR, ciano, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); y p es 0-3.

En algunas modalidades, R² es H, alquilo de C₁₋₄, (alquilo de C₁₋₄)(OR),



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

En modalidades adicionales de los compuestos de la fórmula (I), R^2 y uno de R^3 y R^4 junto con los átomos a los cuales se unen forman un heterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) es



en donde R es en cada caso independientemente H, o un alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido; R" es H, OR, o un alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido; y R¹ es como se define en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), R^3 y R^4 son ambos H. En otras, uno de R^3 y R^4 es H y el otro es distinto de H. En aún otros, uno de R^3 y R^4 es alquilo de C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y el otro es H. En aún

otros, ambos de R³ y R⁴ son alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).

En algunas de las modalidades descritas en lo anterior, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ es fenilo, piridilo, primidilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo e hidroxí. En otras, R¹ es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, -OR, y -NR₂, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En otras, R¹ es 1H-pirrol[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R es independientemente H, o un alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades, los compuestos de fórmula (I) tienen un grupo R¹ establecido en la presente y un grupo R² establecido en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), el compuesto es

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

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

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

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

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

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

6-(6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-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[ciclopentan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-

metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 4-(2-metoxietil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 9-(6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-piridil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 5-(8-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-6-metilpicolinonitrilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)(3aS,2R)-2-metoksi-5,10,3a-irihidropirazino[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;

(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;

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;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-fenetil-3,4-dihidropirazino[2,3-

b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

4-(ciclohexilmetil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*trans*-4-

metoxiciclohexil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-

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

(R)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

(S)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-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;

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;

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;

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;

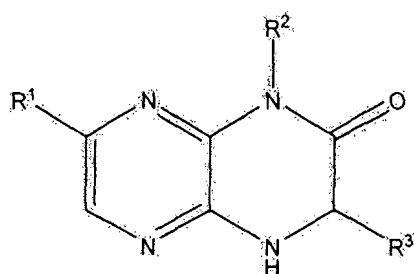
6-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-

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; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además los inhibidores quinasa TOR ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen la siguiente fórmula (II):



(II)

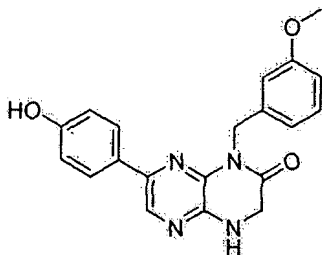
sales, clatratos, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

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

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

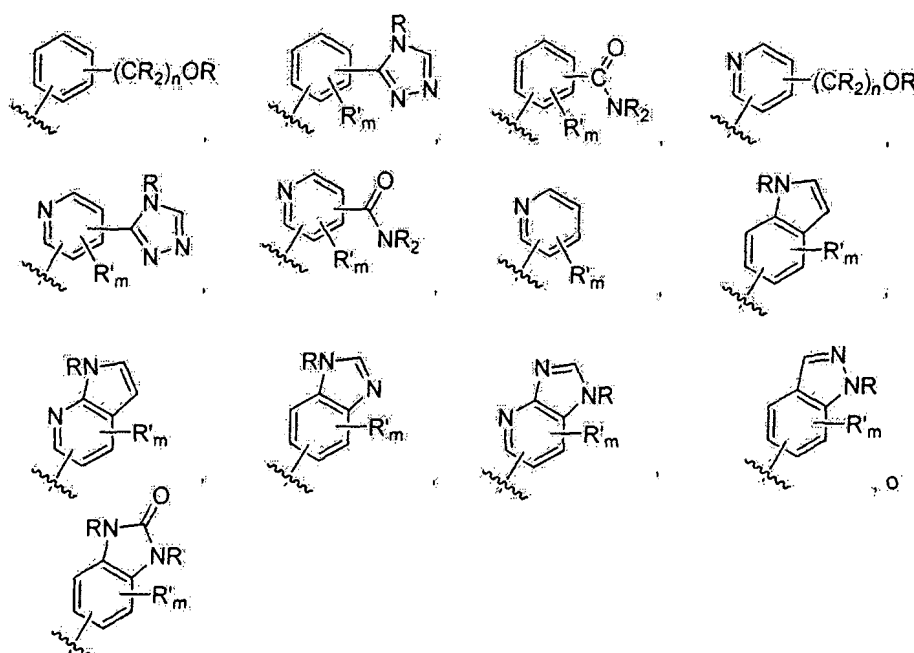
R^3 es H, o un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades, el inhibidor de quinasa TOR no es 7-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxibencil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, representados en lo siguiente:



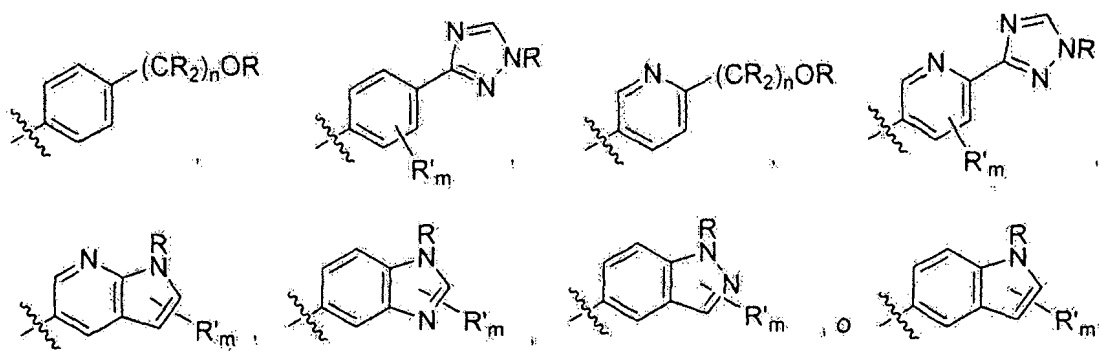
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R^1 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 es fenilo, piridilo, pirimidilo, benzimidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, indazolilo, indolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-onilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} 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. En otras modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), heterociclilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un triazolilo sustituido o no sustituido), halógeno, aminocarbonilo, ciano, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroxipropilo), -OR, y -NR₂, en donde cada R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo o benzimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, y -NR₂, en donde R es independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es



en donde R es en cada caso independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo); R' es en cada caso independientemente un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, fluoro), ciano, -OR, o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que cualquiera de los sustituyentes R' puede unirse a cualquier átomo adecuado de cualquiera de los anillos en sistemas de anillos fusionados.

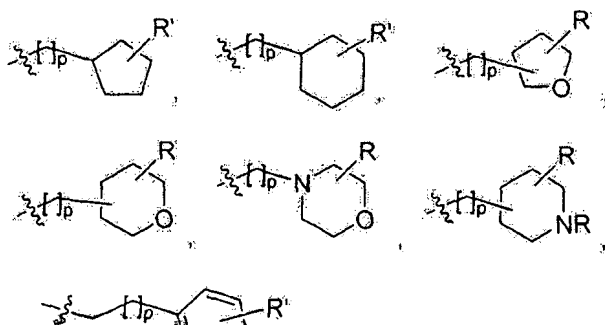
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R¹ es



en donde R es en cada caso independientemente H, o un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; R' es en cada caso independientemente un alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, -OR o -NR₂; m es 0-3; y n es 0-3.

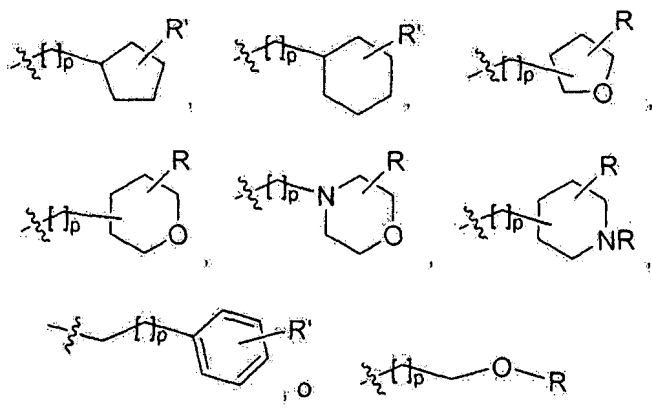
En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R² es H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquil-arilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, o alquil-cicloalquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, (alquilo de C_{1-4})-fenilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopropilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclobutilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclopentilo, (alquilo de C_{1-4})-ciclohexilo, (alquilo de C_{1-4})-pirrolidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperidilo, (alquilo de C_{1-4})-piperazinilo, (alquilo de C_{1-4})-morfolinilo, (alquilo de C_{1-4})-tetrahidrofurano, o (alquilo de C_{1-4})-tetrahidropirano, cada uno opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, R² es H, alquilo de C_{1-4} , (alquilo de C_{1-4})(OR),



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

En otras modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R² es H, alquilo de C₁₋₄, (alquilo de C₁₋₄)(OR),



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

En otras modalidades de los compuestos de la fórmula (II), R³ es H.

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

alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (II) tienen un grupo R¹ establecido en la presente y un grupo R² establecido en la presente.

En algunas modalidades de los compuestos de la fórmula (II), el compuesto es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-
 b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-
 2(1H)-ona;
 7-(1H-indazol-6-il)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-
 2(1H)-ona;
 7-(pirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(2-metoxietil)-7-(1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-
 b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-
 2(1H)-ona;
 1-etil-7-(1H-indazol-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(piridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-aminopiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-metil-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-óxido de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-
 oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;
 4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-
 tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida;
 5-(8-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-

tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;

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

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

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

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

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

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

3-((7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)-benzonitrilo;

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;

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;

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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(4-(2-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;
 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-
 3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-
 2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-
 b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(2-metoxietil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-bencil-7-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-
 b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-
 il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(3-fluoro-2-nietil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-
 il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona*;
 7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-1,4-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;
 1-(ciclopentilmetil)-7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-
 dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. EJEMPLOS

6.1 ENSAYO DE CITOMETRÍA DE FLUJO

Anticuerpos

Se utilizaron los siguientes anticuerpos: (i) Phospho-4EBP1 (T37/46), Conjugado Alexa Fluor 647 (Cell Signaling, cat# 5123), (ii) CD3 Anti-humano de Ratón (FITC) (BD Biosciences, cat# 555332), y (iii) CD91 Anti-humano de Ratón (PE) (BD Biosciences, cat# 550497).

Reactivos

Se utilizaron los siguientes reactivos: (i) péptido que bloquea Fosfo-4EBP1 (100µg @1 mg/ml), (Cell Signaling, cat# 1052) (almacenar a -20°C), (ii) regulador de péptido que bloquea Fosfo-4EBP1, que contiene de 20 mM de fosfato de potasio (pH 7.0), 50 mM de NaCl, 0.1 mM de EDTA, 1mg/ml de BSA y 5% de glicerol (almacenar a -20°C), (iii) Regulador de Tinción BD (BSA), Cat# 554657, BD Biosciences, que contiene Solución Salina Regulada con Fosfato de Dulbecco (DPBS) pH 7.4, 0.2% (p/v) albúmina de suero bovino (BSA) y 0.09% de azida de sodio (NaN₃) (almacenar a 4°C), (iv) regulador de BD PhosFlow Lyse/fix (5x), Cat# 558049, BD Biosciences, una solución regulada que contiene <40% de formaldehído y <50% de dietilenglicol (almacenar a temperatura ambiente), (v) Regulador III de BD PhosFlow Perm, cat# 558050, BD Biosciences, una solución regulada que contiene 90% de metanol (almacenar a temperatura ambiente), (vi) Fijador BD Stabilizing (3x), cat# 338036, BD Biosciences (almacenar a temperatura ambiente); (vii) placas de 96 pozos de Fondo en forma de U de Microtest, cat# 353077, Falcon, (viii) tubos BD vacutainer (heparina), cat# 367874

(plástico), cat# 366480 (vidrio); (ix) Compuesto 1, un inhibidor de quinasa TOR ilustrativo se encuentra en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2010/062571, publicado el 3 de junio de 2010, los contenidos de los cual se incorporan en la presente para referencia en su totalidad (véase, por ejemplo, Sección 4.2, páginas 15-43 y Tabla 1), (x) la sangre de voluntarios sanos normales obtenida del Servicio Normal de Donantes de Sangre TSRI, La Jolla, CA, y (xi) sangre del paciente obtenida a partir de Conversant Biologics.

Tratamiento de Sangre

La sangre se recolectó de donantes/pacientes sanos en tubos vacutainer que contienen heparina de sodio (BD, cat# 367874 (plástico), cat# 366480 (vidrio)). Se tuvo cuidado para mezclar completamente la sangre en el tubo para prevenir la coagulación.

Las diluciones del compuesto se prepararon como sigue: El Compuesto 1 se disolvió en DMSO al 100% para hacer concentración de solución de 30 mM o 10 mM, la concentración de solución de 30 nM o 10 nM del Compuesto 1 se diluyó en DMSO al 100% para hacer concentraciones de solución de 5 mM, 0.5 mM y 0.1 mM y 1:100 diluciones de las concentraciones de solución de 5 mM, 0.5 mM y 0.1 mM se hicieron en los medios, con las concentraciones finales del Compuesto 1 en los medios que son de 50 μ M, 5 μ M y 1 μ M, respectivamente. Las diluciones se mantuvieron a temperatura ambiente antes de la adición a la sangre.

Se transfirió 1.8 mL de sangre a un tubo cónico de 50 ml y se trató con 200 μ L, del Compuesto 1 diluido en el medio durante 2 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. La concentración del Compuesto 1 final fue de 5 μ M, 0.5 μ M y 0.1 μ M, respectivamente. La concentración de DMSO final fue de 0.1%. Cada tratamiento se realizó por triplicado.

Fijación y Permeabilización

Mientras se espera que terminen los tratamientos de sangre, se diluyó el Regulador 5x de BD Lyse/Fix (cat# 558049) con agua destilada (o desionizada). Se precalentó el Regulador 1x de Lyse/Fix en un baño de agua a 37°C durante 5-10 minutos antes de su uso.

Las células se lisaron/fijaron inmediatamente al mezclar 1 volumen de sangre con 20 volúmenes del regulador 1x de Lyse/fix (para los 2 mL de sangre

+ Compuesto 1, se agregó 40 mL del regulador 1x de Lyse/fix) y se mezcló completamente por inversión del tubo varias veces.

La mezcla de Lyse/fix y sangre se incubó en un baño de agua a 37°C durante 10 minutos.

Las células se granularon por centrifugación a 800x g durante 5 minutos y el sobrenadante se removió por aspiración.

Las células se suspendieron con 1.3 mL de PBS frío y se transfirieron a un tubo eppendorf de 1.5 ml. Las células se granularon por centrifugación a 800x g durante 5 minutos y el sobrenadante se removió por aspiración.

Las células se lavaron con 1 mL de PBS frío, se centrifugaron a 800x g durante 5 minutos y el sobrenadante se removió por aspiración. (Las células también pueden congelarse a -80°C directamente en esta etapa para un uso posterior. Si se desea, las células de 1.8 ml de sangre puede dividirse en 2 frascos para 2 conjuntos de reacciones de tinción). Para las células congeladas a -80°C, los tubos congelados con células se transfieren en hielo y las células se suspenden con 1 mL de PBS frío. Las células se granulan por centrifugación a 800x g durante 5 minutos y el sobrenadante se remueve por aspiración.

Las células se suspendieron y permeabilizaron al agregar 1 mL del Regulador Perm III (células $1-10 \times 10^6$) y se incubaron en hielo durante 15 minutos (las células granuladas deben re-suspenderse también sin la presencia de fragmentos. Es importante que las células se traten durante no más de 30 minutos. Sobre o debajo de la permeabilización de las células puede afectar las señales generales del epítipo fosfato).

Las células se granularon por centrifugación a 880x g durante 5 minutos y el sobrenadante se removió por aspiración.

Las células se lavaron con 1mL del regulador de tinción, se centrifugaron a 880x g durante 5 minutos y el sobrenadante se removió por aspiración.

Adición del Anticuerpo y Recopilación de Datos

Las celulares se tiñeron por lotes con anticuerpos de superficie, asegurándose de que los marcadores de superficie fueran compatibles con el sistema Regulador III Perm (si el anticuerpo no es compatible, debe intentarse etiquetar la superficie con anticuerpos antes de tratar las células con el Regulador III Perm. Becton Dickinson recomienda utilizar 20 µl de cada anticuerpo de

superficie por cada 100 µl de reacción).

Para las células PBMC de 1.8 mL de sangre, se resuspendió la granulación celular a partir de lo anterior en 30 µL del regulador de tinción (40 µL del regulador de tinción se utiliza si sólo se tiñen las células CD91. Se agregaron 10 µL de anti-CD3 y 10 µL de anti-CD91 a las células, se mezcló completamente y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos en la oscuridad (las células PC3 no necesitan teñir la superficie).

Mientras se espera la tinción de la superficie, se prepararon las placas de fondo en forma de U de 96 pozos con los anticuerpos de fosfato y péptido de bloqueo o regulador. Solución de tinción p4EBP1, solución de péptido de bloqueo y la solución control se prepararon también durante el período de espera, como sigue: solución de tinción p4EBP1: 10 partes del regulador de péptido + 2 partes del anticuerpo anti-p4EBP1; solución de péptido de bloqueo: 10 partes de péptido de bloqueo + 2 partes de anticuerpo anti-p4EBP1 y solución control: 10 partes de regulador de péptido + 2 partes de regulador de tinción.

Se agregaron 12 µL de solución de tinción, solución de péptido de bloqueo o solución control de acuerdo con lo establecido en la placa siguiente:

	1	2	3	4	5	
A	trato 1 en DMSO	trato 1 en 5µM	trato 1 en 0.5µM	trato 1 en 0.1µM		tinción de p4EBP1
B	trato 2 en DMSO	trato 2 en 5µM	trato 2 en 0.5µM	trato 2 en 0.1µM	PC3 DMSO	
C	trato 3 en DMSO	trato 3 en 5µM	trato 3 en 0.5µM	trato 3 en 0.1µM	PC3--5µM	
D	trato 1 en DMSO	trato 2 en DMSO	trato 3 en DMSO	PC3 DMSO	PC3--5µM	Péptido-p4EBP1-
E	trato 1 en DMSO	trato 2 en DMSO	trato 3 en DMSO	PC3 DMSO	PC3--5µM	control

Se transfirieron 88 µL de células diluidas a cada pozo siguiendo la disposición de la placa anterior. La placa se agitó suavemente para mezclar el regulador de tinción con las células.

La placa se agitó a 25 rpm en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células se granularon en la placa por centrifugación a 880x g durante 5 minutos. El sobrenadante se removió rápidamente al invertir la placa y expulsar el contenido.

La placa se agitó para soltar el granulo celular en la placa de 96 pozos. Las células se lavaron con 200 µl de regulador de tinción por pozo. Las

células se granularon en la placa por centrifugación a 880x g durante 5 minutos. Se removió el sobrenadante al invertir rápidamente la placa y expulsar el contenido.

La placa se agitó de nuevo a 25 rpm en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células se granularon en la placa por centrifugación a 880x g durante 5 minutos. El sobrenadante se removió rápidamente al invertir la placa y expulsar el contenido.

Durante la centrifugación, el fijador de Estabilización BD 3x Concentrado se diluyó 1:3 con agua desionizada a temperatura ambiente.

La placa se agitó para soltar el granulo celular. Las células se resuspendieron en 200 µl fijador de Estabilización BD 1x.

La placa se leyó en un citómetro de flujo FACS Calibur equipado con un lector de placas de 96 pozos. Las placas que no se pueden leer de inmediato deben cubrirse en papel de aluminio para protegerlas de la luz y se almacenan a 4°C. Las placas deben leerse dentro de 2-3 horas.

El análisis de datos se llevó a cabo utilizando FlowJo (software de análisis de citometría de flujo) de Tree Star, Inc. Intensidad de fluorescencia de media/mediana y se evaluó el porcentaje de inhibición de la fosforilación de la proteína.

Los resultados se ilustran en las FIGURAS 1-4.

6.2 ENSAYO DE mTOR HTR-FRET

El siguiente es un ejemplo de un ensayo que se puede utilizar para determinar la actividad inhibidora mTOR de un compuesto de prueba. Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y se preparan como 10 mM de solución y se diluyen apropiadamente para los experimentos. Los reactivos se preparan como sigue:

“Regulador TOR simple” (utilizado para diluir la fracción TOR con glicerol elevado): 10 mM Tris pH 7.4, 100 mM de NaCl, 0.1% de Tween-20, 1 mM de DTT. Invitrogen mTOR (Cat# PR8683A) se diluye en este regulador en una concentración de ensayo de 0.200 µg/mL.

Solución de ATP/Sustrato: 0.075 mM ATP, 12.5 mM MnCl₂, 50 mM de Hepes, pH 7.4, 50 mM de β-GOP, 250 nM de microcistina LR, 0.25 mM de EDTA, 5 mM de DTT, y 3.5 µg/mL GST-p70S6.

Solución de reactivo de detección: 50 mM de HEPES, pH 7.4, 0.01% de Triton X-100, 0.01% de BSA, 0.1 mM de EDTA, 12.7 µg/mL de Cy5-αGST Amersham (Cat# PA92002V), 9 ng/mL de α-fosfo p70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal #9206L), 627 ng/mL de α-mouse Lance Eu (Perkin Elmer Cat# AD0077).

Se agrega a 20 µL del regulador mTor Simple 0.5 µL, del compuesto de prueba en DMSO. Para iniciar la reacción se agrega 5 µL de solución ATP/sustrato a 20 µL de la solución de regulador TOR simple (control) y a la solución del compuesto preparado en lo anterior. El ensayo se detuvo después de 60 minutos al agregar 5 µL de una solución de 60 mM de EDTA; entonces se agregó 10 µL de solución de reactivo de detección y la mezcla se dejó asentar durante al menos 2 horas antes de leerse en un Lector de Microplaca Perkin-Elmer Envision ajustado para detectar LANCE Eu TR-FRET (excitación a 320 nm y emisión a 495/520 nm).

6.3 ESTUDIO CLÍNICO

La población de pacientes consistió de hombres y mujeres, mayores de 18 años.

El Compuesto 1 se administró oralmente, en un programa ininterrumpido de una vez al día. Cada dosis se tomó en la mañana, con el paciente en ayunas durante la noche (mínimo de 6 horas).

A cada paciente se le administró una sola dosis del Compuesto 1 (Día 1), seguido por un período de lavado de 24 horas y un periodo de observación y colección de muestra farmacocinética de 48 horas, que entonces se siguió en el día uno por dosificación diaria durante 28 días.

Las siguientes dosis iniciales se administraron: Cohorte 1 = 7.5 mg; Cohorte 2 = 15 mg; Cohorte 3 = 30 mg; Cohorte 4 = 45 mg. Los Cohortes iniciales de un sujeto se dieron en el Compuesto 1 en incrementos de dosis de 100% (es decir, doblando el nivel de dosis cada vez) hasta que el primer caso del grado 2 del primer curso o la mayor toxicidad se sospechó para ser el Compuesto 1 relacionado.

Los resultados se ilustran en las FIGURAS 5 y 6.

Las modalidades descritas en la presente no se limitaran en el alcance por las modalidades específicas descritas en los ejemplos, las cuales se pretenden como ilustraciones de unos cuantos aspectos de las modalidades

descritas y cualquiera de las modalidades que son funcionalmente equivalentes se abarcan por la presente descripción. En efecto, diversas modificaciones de las modalidades descritas en la presente son además aquellas mostradas y descritas en la presente, serán aparentes para aquellos expertos en la técnica y se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Se han citado un número de referencias, las descripciones de las cuales se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR en un sujeto, que comprende el uso de citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del sujeto antes y después de la administración de un inhibidor de quinasa TOR.

2. Un método para determinar una relación de respuesta de dosis para la administración de un inhibidor de quinasa TOR a un sujeto, en donde al sujeto se le administran diferentes dosis del inhibidor de quinasa TOR y la cantidad de inhibición de actividad quinasa TOR en el sujeto resultante de cada dosis del inhibidor de quinasa TOR se determina mediante el uso de citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del sujeto antes y después de cada administración del inhibidor de quinasa TOR.

3. Un método para determinar si un sujeto es sensible a un inhibidor de quinasa TOR, que comprende administrar al sujeto el inhibidor de quinasa TOR y determinar si o no la quinasa TOR se inhibe en el sometiendo mediante el uso de la citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del sujeto antes y después de la administración del inhibidor de quinasa TOR.

4. Un método para determinar la cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR para el tratamiento o manejo de una enfermedad en un paciente, que comprende administrar al paciente diferentes dosis del inhibidor de quinasa TOR y determinar la cantidad de inhibición de actividad quinasa TOR en el paciente resultante de cada dosis del inhibidor de quinasa TOR mediante el uso de la citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del sujeto antes y después de cada administración del inhibidor de quinasa TOR.

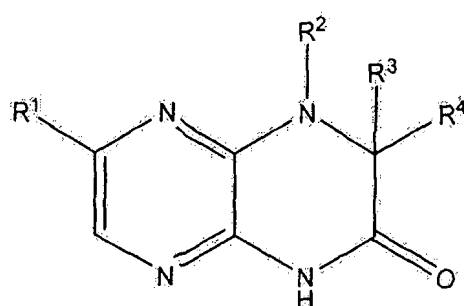
5. Un método para tratar o medir una enfermedad asociada con la quinasa TOR en un paciente que tiene una enfermedad asociada con la quinasa TOR, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa TOR, en donde la cantidad efectiva del inhibidor de TOR se determina utilizando el método de la reivindicación 4.

6. Un método para detectar o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR en una muestra biológica de un sujeto, que comprende el uso de citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en la muestra

biológica antes y después de poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de quinasa TOR *ex vivo*.

7. Un equipo que comprende uno o más recipientes llenos con reactivos para detectar p4EBP1 utilizando citometría de flujo y las instrucciones para detectar p4EBP1 utilizando citometría de flujo.

8. El método de la reivindicación 1, en donde los inhibidores de quinasa TOR tienen la fórmula



(I)

o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

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

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

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

o R^2 y uno de R^3 y R^4 , junto con los átomos a los cuales se unen, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el inhibidor de quinasa TOR es:

6-(1H-pirroló[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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(1H-indazol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-

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

4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-

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

4-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-

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

4-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-

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

4-etil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(1H-pirrol-2-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(1H-indol-6-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(1H-indol-5-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

4-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-

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

4-(((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)metil)-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-

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

6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-

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

6-(3-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxietil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3,3-dimetil-6-(4-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-((1S,3R)-3-metoxiciclopentil)-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(((1S,3S)-3-

metoxiciclopentil)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(ciclopropilmetil)-6-(6-(2-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-spiro[ciclopentan-1,2'-pirazino[2,3-b]pirazin]-3'(4'H)-ona;

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

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

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

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

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

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

4-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

4-etil-3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-

b]pirazin-2(1H)-ona;

3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-((tetrahidro-

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

(R)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-

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

3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-((tetrahidro-2H-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-

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

3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

3,3-dimetil-6-(2-metil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-(2-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(*trans*-4-

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

(S)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-

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

3,3-dimetil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-4-(2-(tetrahidro-2H-

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

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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-isobutil-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 3-metil-6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 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;
 (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-trihidropirazino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6,11,4a-trihidromorfolino[4,3-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 9-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)-6,11,4a-trihidropiperidino[1,2-e]pirazino[2,3-b]pirazin-5-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;
 6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-4-(2-morfolinoetil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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;

(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;

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;

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;

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

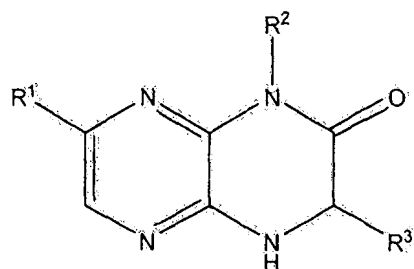
6-(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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; o una r una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El método de la reivindicación 1, en donde los inhibidores quinasa TOR tienen la fórmula (II):



(II)

o una sal, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

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

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

sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; y

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

11. El método de la reivindicación 10, en donde el inhibidor quinasa TOR es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(6-hidroxipiridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

7-(piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,4-

dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-óxido de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(8-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)piridina;

4-metil-5-(7-oxo-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)meti1)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)picolinamida;

5-(8-((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-oxo-5,6,7,8-

tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)-4-metilpicolinamida;

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

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

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

1-((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)-7-(4-metil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona; 3-(7-oxo-8-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirazino[2,3-b]pirazin-2-il)benzamida;

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

3-((7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;

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;

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;

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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(4-(2-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;

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

7-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

7-(5-fluoro-2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(tetrahidro-2H-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;

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

7-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona;

(S)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-

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

(R)-7-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(1-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;

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; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Proporcionados en la presente se encuentran métodos para detectar y/o medir la inhibición de la actividad quinasa TOR en un sujeto y usos asociados con la misma.

1/6

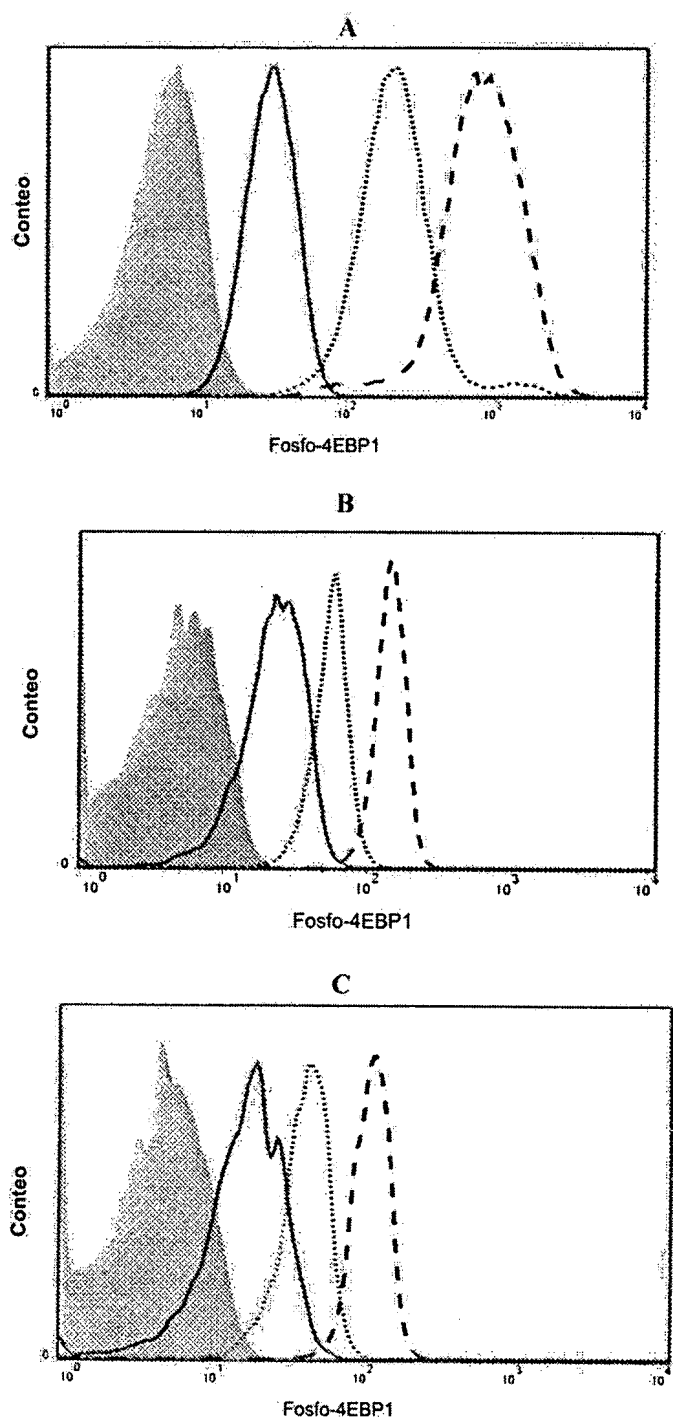


FIG. 1

2/6

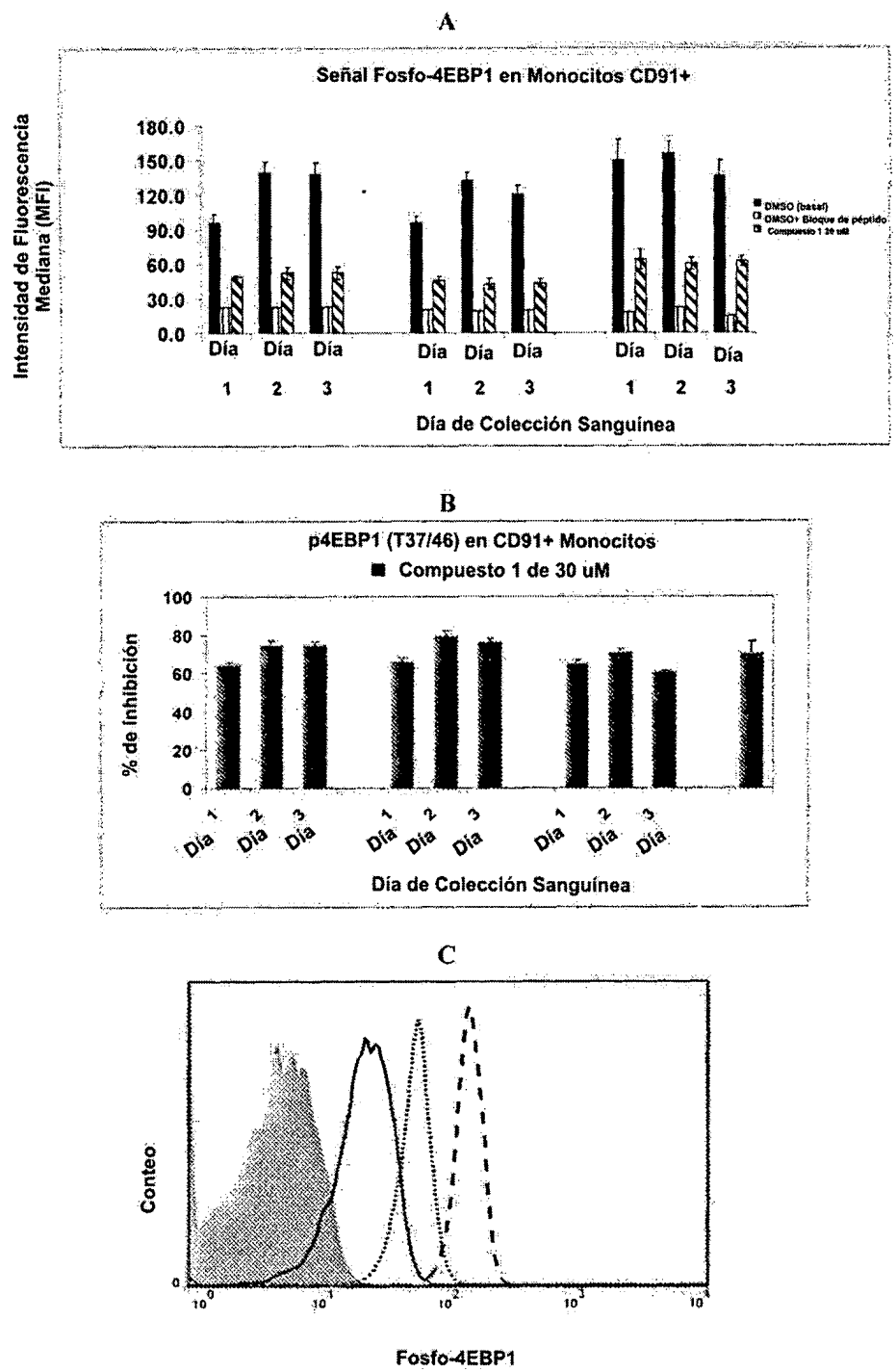
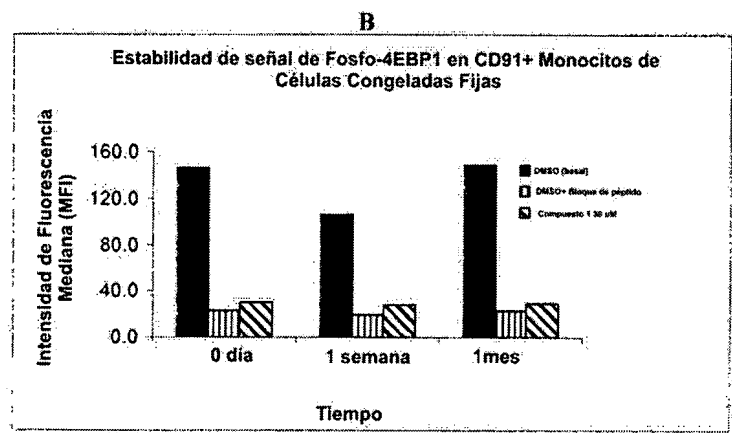
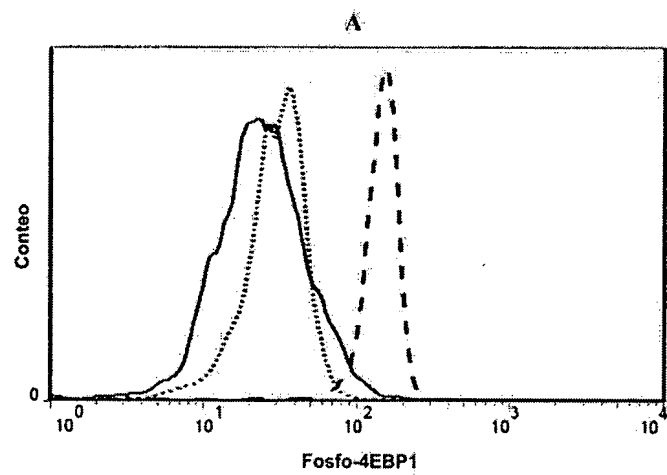


FIG. 2

3/6



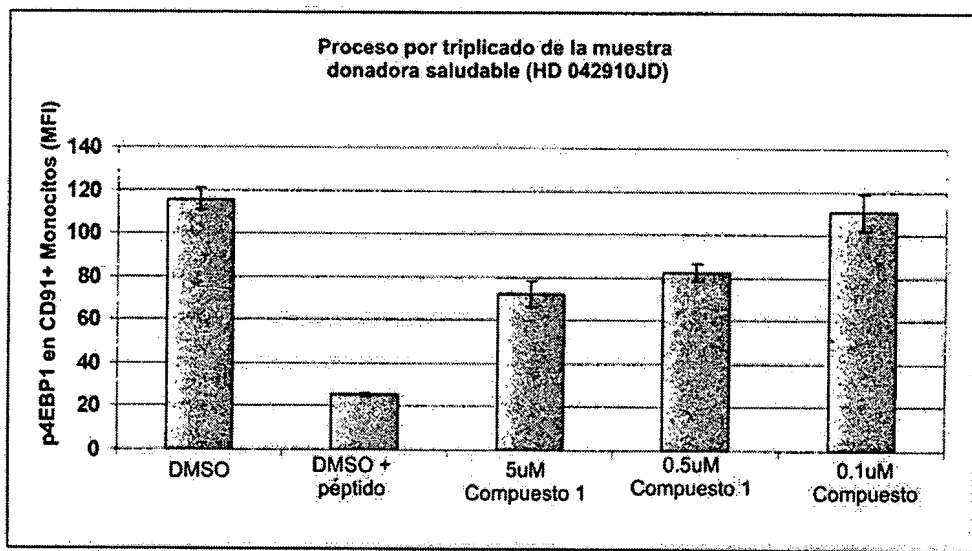
C

Fosfo-4EBP1 en CD91+ Monocitos									
Tiempo	DMSO (basal)			DMSO + Bloque de péptido			30uM Compuesto 1		
0 día	49136	3218	147.0	49165	3339	23.8	49102	3082	30.6 94.5
1 semana	49103	2832	106.6	49081	2565	20.1	49103	2675	28.5 90.3
1mes	47426	2720	149.5	47380	2680	23.4	47868	2679	29.5 95.2

FIG. 3

4/6

A



B

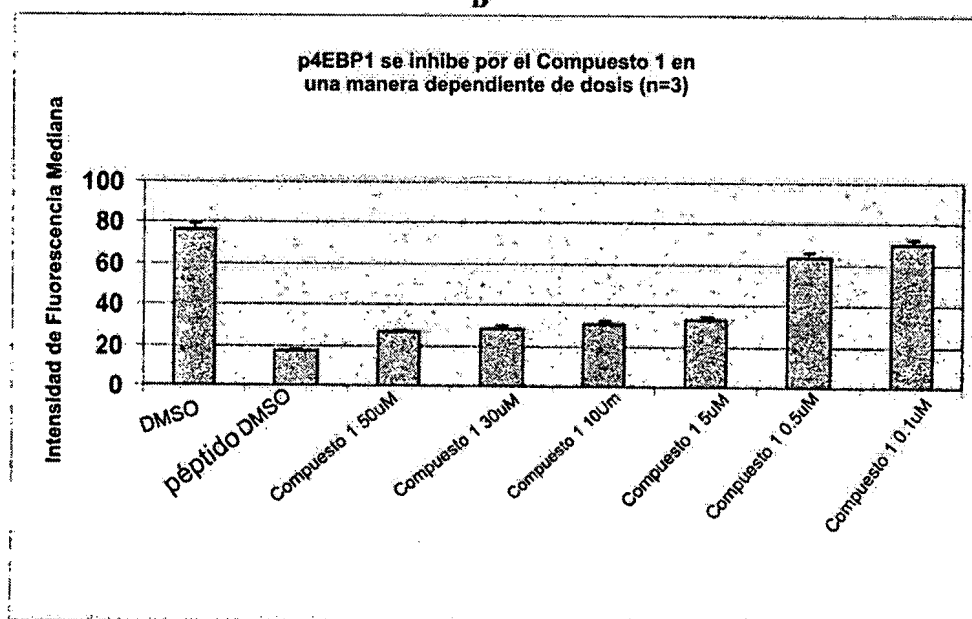


FIG. 4

5/6

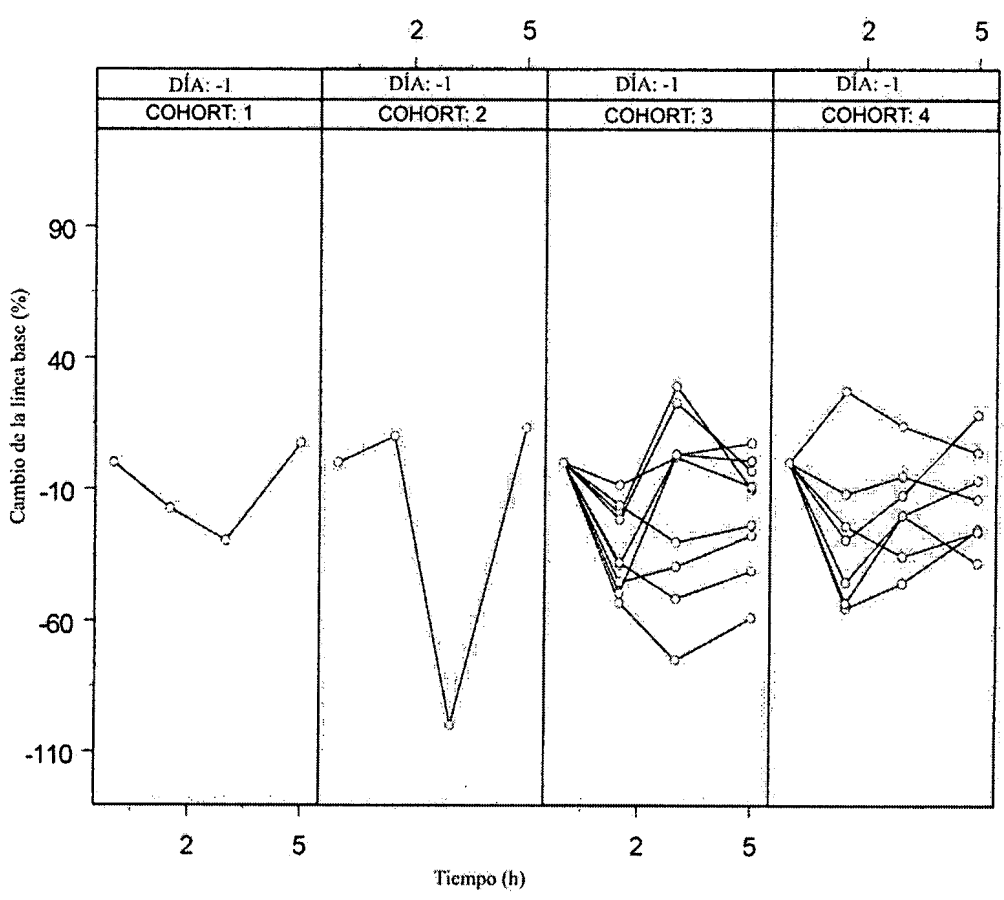


FIG. 5

6/6

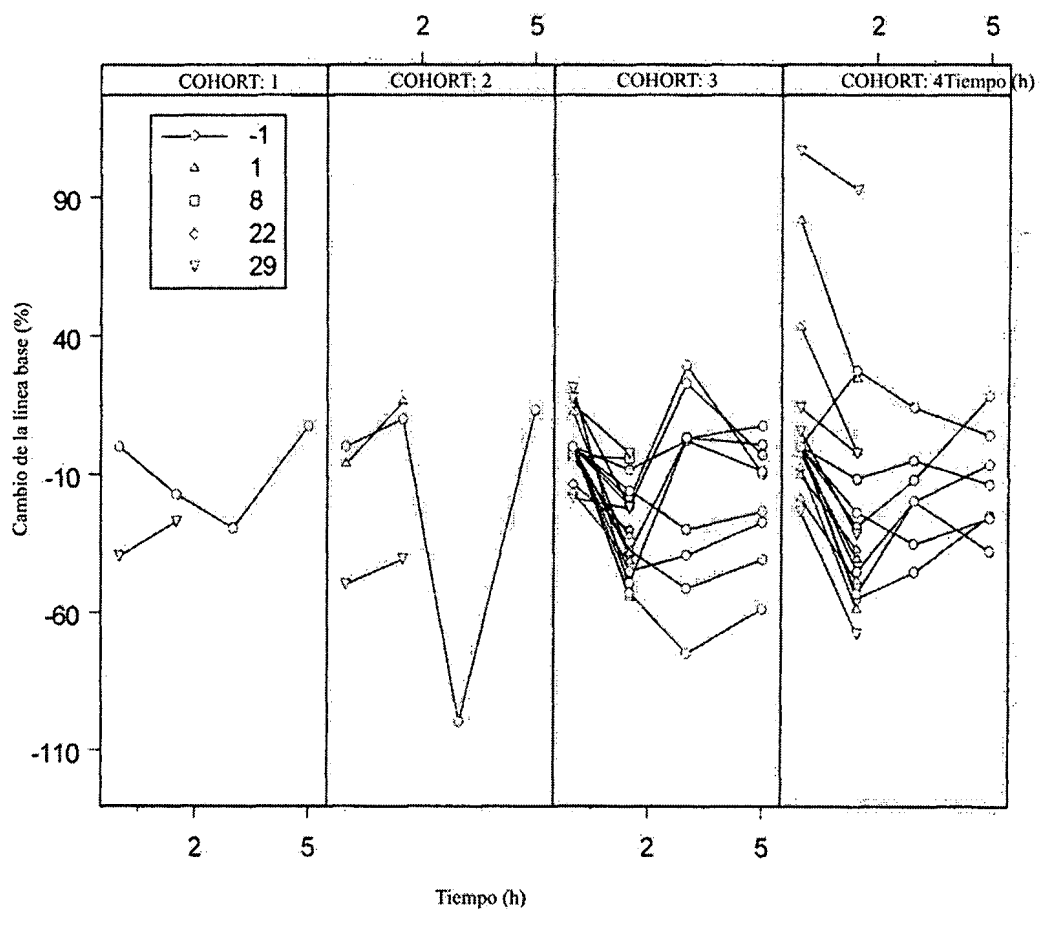


FIG. 6

120636
08 Apr 12

BRIGARDO
CASTRO
BOGOTÁ-COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

I (We), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliado(s) en, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América

domiciled in, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, United States of America

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo; y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law; renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and; in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf; and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

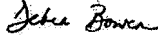
hoy de de 2012_

this 11th day of May 2012_

Firma

Signature

State of California
Secretary of State

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays/Pais:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Sholita Packer		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public, State of California		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Sholita Packer, Notary Public, State of California		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Sacramento, California	6. the le / el día	24th day of May 2012
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. N° sous n° bajo el número	41140		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		10. Signature: Signature: Firma:	

This Apostille is the trilingual model Apostille Certificate as suggested by the Permanent Bureau and developed in response to the 2009 Special Commission on the practical operation of the Hague Apostille Convention.
This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.
This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.
To verify the issuance of this Apostille, see: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Cette apostille est le modèle d'Apostille trilingue tel que suggéré par le Bureau Permanent et élaboré en réponse à la Commission spéciale de 2009 sur le fonctionnement pratique de la Convention de La Haye Apostille.
Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.
L'utilisation de cette Apostille n'est pas valable en / au États-Unis d'Amérique, ses territoires ou possessions.
Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Esta apostilla es el modelo trilingüe Certificado de Apostilla según lo sugerido por la Oficina Permanente y desarrollado en respuesta a la Comisión especial de 2009 sobre el funcionamiento práctico del Convenio de La Haya sobre Apostilla.
Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.
Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
No es válido el uso de esta Apostilla en Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.



10624-242-026

STATE OF CALIFORNIA

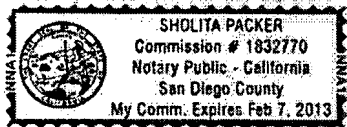
COUNTY OF San Diego

)
) SS
)

On this 11TH day of May, 2012, before
me, Sholita Packer, notary public, personally
appeared Gregory R. Reyes, proved to me on the basis
of satisfactory evidence to be the person whose name is
subscribed to the within instrument (Power of Attorney) and
acknowledged to me that he/she executed the same in his/her
authorized capacity (SENIOR VICE PRESIDENT - Dana Discovery), and
that by his/her signature on the instrument the person, or the
entity upon behalf of which the person acted, executed the
instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the
State of California that the foregoing paragraph is true and
correct.

WITNESS my hand and official seal.



Sholita Packer
Notary Public

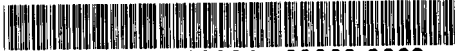
THE
NOTARY
PUBLIC

AS. 123.671

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 -/-					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 005176	
				Bogotá D.C., Enero 18 de 2013 - 08:23:24	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446244923	17/01/2013	32.086.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT	BENTISTICO	CONCEPTO	Vr	UNDITARIO	Vr
1	50005-01-01	SOLICITUDES	7	TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	500.000.00
					500.000.00
					\$500.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
-*****-					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-038904- -00000-0000 Fecha: 2013-02-26 15:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 75					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Enero 18 de 2013 - 08:23:38					

AS. 123.671

75

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 002185	
				Bogotá D.C., Enero 09 de 2013 - 11:49:12	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2140	09/01/2013		61.300.00
RECIBO DE CA	999999999	119741	19/11/2012		710.000.00
RECIBO DE CA	999999999	119742	19/11/2012		710.000.00
RECIBO DE CA	999999999	119743	19/11/2012		710.000.00
RECIBO DE CA	999999999	119744	19/11/2012		710.000.00
RECIBO DE CA	999999999	119745	19/11/2012		710.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC		30.000.00	30.000.00	
			=====		
			\$30.000.00		
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 13-038904- -00000-0000					
Fecha: 2013-02-26 15:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 9 de 2013 - 11:49:27					

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PI02-F08 (2009-11-18)



No. 13-038904- -00000-0000

Fecha: 2013-02-26 15:59:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75