



No. 13-038904- -00006-0000

Fecha: 2015-08-25 16:22:44
Tra: 11 PATENTE IYII
Act: 523 RESPUESTA

Dep: 2020 DIR NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 18

As. 123.671

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13 038.904**– solicitud de patente de invención a favor de **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**. Título: **ENSAYOS BIOMARCADORES PARA DETECTAR O MEDIR INHIBICIÓN DE ACTIVIDAD CINASA TOR.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 5499 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 26 de Mayo de 2015.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de ocho (8) reivindicaciones, las cuales mantienen pleno sustento en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente reclamada.

De acuerdo con lo anterior, es preciso destacar que dicho nuevo pliego reivindicatorio corresponde a una franca restricción del objeto de la presente solicitud, hecho que busca solventar las objeciones manifestadas por el señor Examinador en contra de su patentabilidad.

Concretamente, solicitamos sean tenidas en cuenta las siguientes modificaciones:

- El alcance de los compuestos inhibidores de TOR cinasa reclamados a lo largo de la totalidad del pliego reivindicatorio fue restringido únicamente al compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, limitando el radical R^1 a un grupo piridilo sustituido o no sustituido. De esta manera se establece una clara diferenciación de la presente invención frente al estado de la técnica, aspecto que será comentado en profundidad más adelante.
- El encabezado de las reivindicaciones 1 a 4 hace referencia ahora a la aplicación de un anticuerpo anti-p4EBP1 en la fabricación de un kit farmacéutico;
- La reivindicación 5 hace alusión al uso de una cantidad determinada de tales compuestos inhibidores de TOR cinasa;
- La nueva reivindicación 8 enuncia una serie de modalidades específicas de dichos compuestos inhibidores de TOR cinasa guardando estrecha concordancia con el nuevo alcance de la presente invención.

Por lo anterior, solicitamos respetuosamente sea admitido a trámite este nuevo pliego reivindicatorio, el cual cumple satisfactoriamente con los requisitos exigidos por su Despacho.

Ahora bien, dados los comentarios del señor Examinador en relación con los documentos D1 (US2009/0215812) y D2 (US2009/0023724), nos permitimos reiterar que la materia objeto de la presente solicitud resulta completamente distinguible e inventiva en comparación con tal estado técnico, hecho que procedemos a demostrar a la luz de las modificaciones ya comentadas.

En primera instancia, llamamos la atención sobre el hecho de que los compuestos inhibidores de TOR cinasa relacionados con la presente invención se encuentran estrechamente relacionados con el siguiente núcleo estructural:

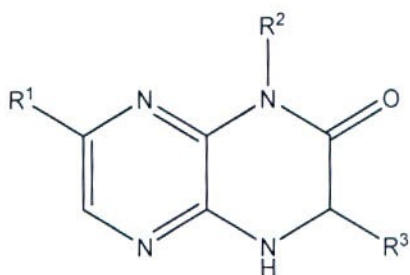


Figura 1. Fórmula (II) – núcleo estructural de la presente invención

Teniendo en cuenta el nuevo alcance de la invención, es decir, que el radical R^1 de la fórmula (II) equivale únicamente a un **grupo piridilo sustituido o no sustituido**, concluimos que los documentos D1 y D2 no tienen ninguna relevancia para el estudio de patentabilidad de la presente invención.

En lo que respecta al documento D1, es pertinente señalar que este ignora por completo el desarrollo de moléculas como la ilustrada anteriormente, razón por la que consideramos que esta referencia no desvirtúa ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención.

Más concretamente, encontramos que los compuestos divulgados en dicho documento D1 son estructuralmente distintos a la presente invención y por tanto, no hay lugar a atribuirle similitud alguna a tal anterioridad respecto a la presente divulgación.

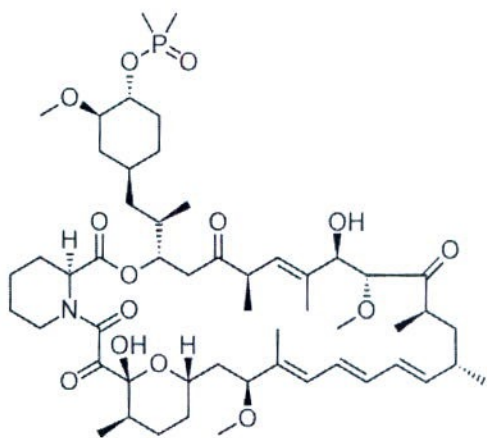


Figura 2. Molécula AP23573, análogo de rapamicina.
Adaptado de documento D1

Tal y como ilustra la Figura 2, la molécula AP23573 carece abiertamente de cualquier núcleo estructural que pueda ser comparado o asemejarse mínimamente al compuesto de fórmula (II) característico de la presente invención, lo cual demuestra que esta última se mantiene completamente novedosa a pesar de las divulgaciones del citado documento D1.

Similar es el caso del documento D2, el cual da a conocer una cantidad considerable de compuestos derivados de imidazo[4,5-b]pirazinas que, como podrá notar el señor Examinador, no tienen ningún vínculo con el objeto de la presente invención, la cual se caracteriza por presentar un núcleo de pirazino[2,3-b] pirazina provisto de un grupo piridilo ilustrado anteriormente en la Figura 1.

En este orden de ideas, es evidente que las enseñanzas del documento D2 tampoco desvirtúan la novedad de la presente invención pues fallan en anticipar de manera exacta los inhibidores de TOR cinasa que hacen parte de los métodos y kit reclamados a lo largo de este nuevo pliego reivindicatorio, hecho que solicitamos sea reconocido pertinentemente por su Despacho.

En cuanto al requisito de nivel inventivo, vale la pena señalar que tales documentos D1 y D2 no constituyen una aproximación al objeto de la presente solicitud pues carecen de la información necesaria para que una persona normalmente versada en la materia pueda, sin acudir a la aplicación de su propia habilidad inventiva, alcanzar cada uno de los métodos y kit descritos en las nuevas reivindicaciones 1 a 8.

Contrario a esto, consideramos que las enseñanzas de las referencias en estudio alejarían al versado en la materia de la presente invención al sugerir o instruir el desarrollo de **moléculas estructuralmente distintas** a las reivindicadas, derivando por tanto en otro tipo de desarrollos de cualquier manera distintos a aquí divulgado.

Dicho esto, afirmamos que en el caso eventual en el que un versado en la materia tomara como punto de partida las divulgaciones de las referencias en mención, este optaría por dar lugar a métodos y kits farmacéuticos que comprenden análogos de rapamicina y/o derivados de imidazo[4,5-b]pirazinas basándose en los documentos

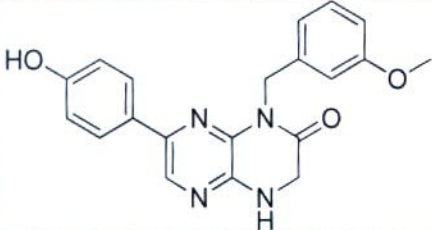
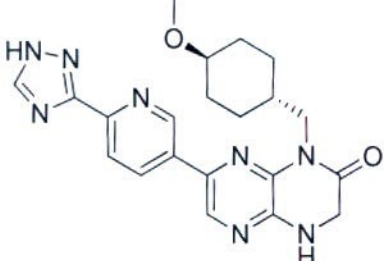
D1 y D2 respectivamente, lo cual de ninguna manera resulta comparable al objeto aquí reivindicado.

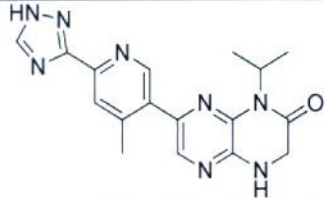
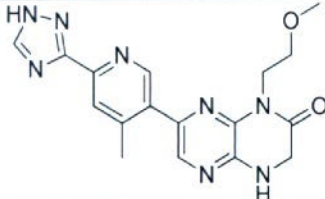
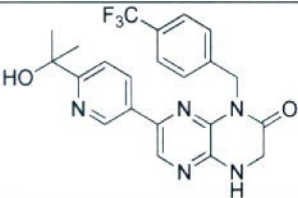
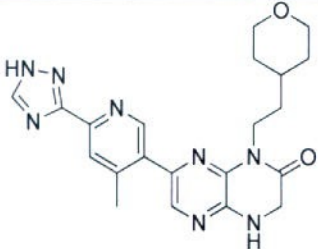
Partiendo de que el concepto técnico inventivo que define a la presente invención se fundamenta principalmente en la inclusión y aprovechamiento de los inhibidores de TOR cinasa aquí reivindicados como parte esencial de kits de partes farmacéuticos, concluimos que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no logran afectar la patentabilidad de esta divulgación al desconocer completamente dichos compuestos y su caracterización estructural.

A pesar de que, como hemos demostrado, las referencias citadas por el señor Examinador no instruyen ni motivan el desarrollo de la presente invención al guardar total silencio respecto a la naturaleza estructural que caracteriza a los inhibidores de TOR cinasa que la conforman, nos permitimos mencionar que la presente invención cuenta con claras **ventajas** en comparación con el estado de la técnica que, como tal, respaldan y ratifican la patentabilidad de la misma.

Así pues, presentamos aquí una tabla comparativa que incluye datos biológicos relacionados con la actividad inhibitoria sobre mTOR cinasa de los compuestos de la presente invención frente al estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de la actividad mTOR de algunos ejemplos de la presente invención frente al compuesto 103 del documento D2.

Estructura	Nivel de actividad mTOR	No. de ejemplo
	A	103 (documento D2)
	D	158 de la presente solicitud

	D	179 de la presente solicitud
	D	240 de la presente solicitud
	D	257 de la presente solicitud
	D	260 de la presente solicitud

Nivel de Actividad D = IC₅₀ entre 0.005 nM y 250 nM

Nivel de Actividad C = IC₅₀ entre 250 nM y 500 nM

Nivel de Actividad B = IC₅₀ entre 500 nM y 1 µM

Nivel de Actividad A = IC₅₀ entre 1 µM y 10 µM

De acuerdo con lo ilustrado en la anterior tabla, los compuestos de la presente invención alcanzan una IC₅₀ empleando magnitudes ubicadas en el rango entre 0.005 nM y 250 nM, lo cual implica un nivel de eficacia satisfactorio que, además, resulta **muy superior** al logrado por el compuesto 103 descrito en el documento D2, cuya IC₅₀ se ubica en el rango de 1 µM y 10 µM.

A la luz de esta información, solicitamos sea reconocida la **superioridad** de los compuestos que hacen parte de la presente invención, la cual constituye un indicio adicional de nivel inventivo que reafirma el total cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la misma.

Así las cosas, concluimos que la materia descrita en este nuevo pliego reivindicatorio resulta completamente meritoria del privilegio de patente, hecho que solicitamos sea debidamente reconocido por su Despacho.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

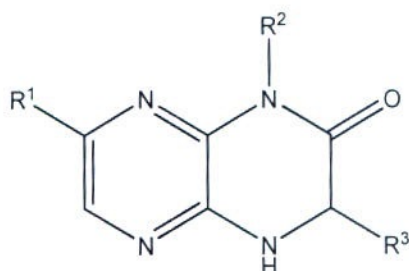
C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Uso de un anticuerpo anti-p4EBP1 para la fabricación de un kit para detectar o medir la inhibición de actividad TOR cinasa en un sujeto, en donde el anticuerpo anti-p4EBP1 es empleado en citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del citado sujeto antes y después de la administración de un inhibidor de TOR cinasa,

en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

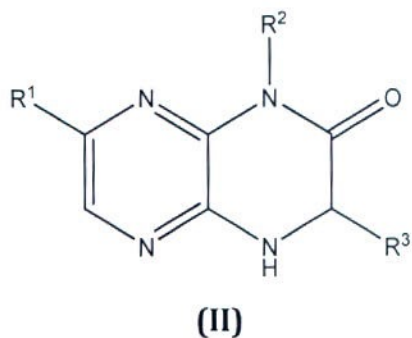
R¹ es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

2. Uso de un anticuerpo anti-p4EBP1 para la fabricación de un kit para determinar una relación de respuesta a la dosis para la administración de un inhibidor de TOR cinasa a un sujeto, en donde al citado sujeto se administran dosis variables del citado inhibidor de TOR cinasa y la magnitud de inhibición de actividad TOR cinasa en el citado sujeto resultante de cada dosis del citado inhibidor de TOR cinasa se determina mediante el uso del anticuerpo anti-p4EBP1 en citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del citado sujeto antes y después de cada administración del citado inhibidor de TOR cinasa,

en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

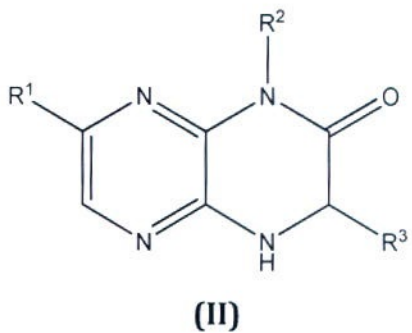
R¹ es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

3. Uso de un anticuerpo anti-p4EBP1 para la fabricación de un kit para determinar si un sujeto es sensible a un inhibidor de TOR cinasa, en donde se determina si la TOR cinasa es o no inhibida en dicho sujeto mediante el uso del anticuerpo anti-p4EBP1 en citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del citado sujeto antes y después de la administración del citado inhibidor de TOR cinasa,

en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

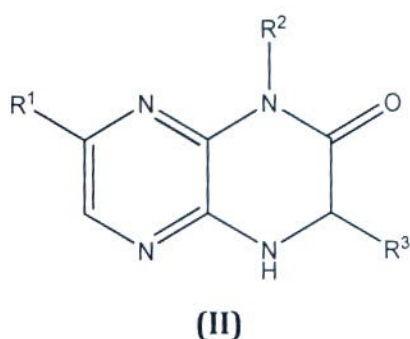
R^1 es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

4. Uso de un anticuerpo anti-p4EBP1 para la fabricación de un kit para determinar la cantidad efectiva de un inhibidor de TOR cinasa para el tratamiento o manejo de una enfermedad en un paciente, en donde la magnitud de inhibición de actividad TOR cinasa en el citado paciente resultante de cada dosis del citado inhibidor de TOR cinasa administrado al paciente es determinada mediante el uso del anticuerpo anti-p4EBP1 en citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en una muestra biológica del citado sujeto antes y después de cada administración del citado inhibidor de TOR cinasa,

en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

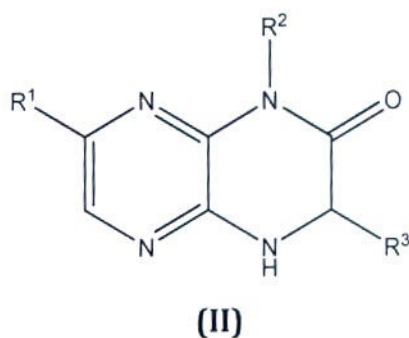
R^1 es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

5. Uso de una cantidad efectiva de un inhibidor de TOR cinasa en la fabricación de un medicamento para tratar o manejar una enfermedad asociada con TOR cinasa en un paciente que tiene una enfermedad asociada con TOR cinasa, donde la cantidad efectiva del citado inhibidor de TOR cinasa se determina usando el método de la reivindicación 4,

en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



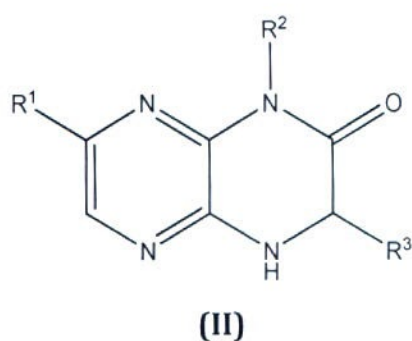
o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

R^1 es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

6. Un método para detectar o medir la inhibición de actividad TOR cinasa en una muestra biológica de un sujeto, que comprende el uso de citometría de flujo para medir la cantidad de 4EBP1 fosforilada en la citada muestra biológica antes o después de contactar la citada muestra biológica con un inhibidor de TOR cinasa *ex vivo*, en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



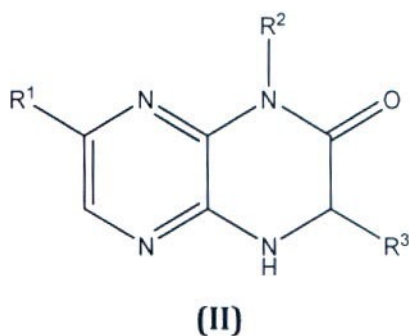
o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

R^1 es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

7. Un kit que comprende uno o más envases llenos con reactivos para detectar p4EBP1 usando citometría de flujo e instrucciones para detectar p4EBP1 usando citometría de flujo, y que comprende además uno o más inhibidores de TOR cinasa, en donde el inhibidor de TOR cinasa tiene la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato, estereoisómero, tautómero, o profármaco del mismo, en donde:

R^1 es piridilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o el método de la reivindicación 6 o el kit de la reivindicación 7, en donde el inhibidor de TOR cinasa es:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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;

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-(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;

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;

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;

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

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;

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

7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)benzil)-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-(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-(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;

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 del mismo.