

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **16172430**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para:
“5,6,7,8 - TETRAHIDROPIRIDO [3,4-b] PIRAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINA COMO MODULADORES DE GPR6” (nuevo título)
Solicitante: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **8537** del **19 de agosto de 2016** y para el cual solicité oportunamente prórroga el día **18 de octubre de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Indica el examinador que el título de la solicitud se considera general, porque al hacer mención de " moduladores de dihidropiridopirazina", se incluyen muchos compuestos que cumplen con esta característica estructural, pero que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud.

A fin de superar dicha objeción, el título de la presente solicitud se ha modificado por:

“5,6,7,8 - TETRAHIDROPIRIDO [3,4-b] PIRAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINA COMO MODULADORES DE GPR6”

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador ha objetado el uso de la reivindicación 12 por ser materia no patentable.

Teniendo en cuenta que en esta oportunidad no se incluye dicha reivindicación, la objeción se ve superada.

3. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones, en donde principalmente, se

ha modificado la reivindicación 1 de manera tal que se hace referencia a todos los sustituyentes, limitando el alcance a los siguientes grupos:

- alquilo C₁₋₆
- cicloalquilo C₃₋₈
- heterociclilo C₃₋₆

Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 es una generalización razonable de los compuestos que se describen en los ejemplos.

Adicionalmente, en esta oportunidad no se incluyen las antiguas reivindicaciones 5, 9 y 12.

Por su parte, se han adicionado las nuevas reivindicaciones 9, 10 y 11.

La siguiente tabla, refleja las modificaciones realizadas en esta oportunidad.

Tabla 1. Soporte para las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio

Nueva reivindicación	Soporte (original Reivindicacións and description)
1	Formula (p=0, q=s=1, R ₃ esta ausente, y R ₂ =NR ₆ R ₇): reivindicación 1 p: ejemplos (0) q: ¶ [0075] (1) s: ¶ [0074] (1) R ₁ : Reivindicación 5 (arilo C ₆₋₁₀) y ¶ [0041] (fenil y las sustituciones opcionales) R ₂ : Reivindicación 9 (NR ₆ R ₇) R ₇ : Reivindicación 1 (opciones) y ¶ [0073] (alquilo C ₁₋₆ , cicloalquilo C ₃₋₈ , y - heterociclilo C ₃₋₆ ; ¶ [0014] (sustituyentes opcionales en alquilo C ₁₋₆); and ¶ [0040] (heterociclilo C ₃₋₆ es tetrahidrofurilo, entre otros) R ₉ : Reivindicación 1 (opciones) R ₁₀ : Reivindicación 1 (opciones); ¶ [0014] (sustituyentes opcionales de alquilo C ₁₋₆); ¶ [0043] (Heteroarilo C ₁₋₁₀ es isoxazolilo entre otros)
2	Reivindicación 2
3	Reivindicación 3
4	Reivindicación 4
5	Reivindicación 6
6	Reivindicación 7
7	Reivindicación 8
8	Reivindicación 10 (Reescrita como reivindicación independiente; se han corregido los nombres de los compuestos cuyas estructuras se muestran en los ejemplos 5, 16 y 141; Compuesto redundante suprimido)
9	Reivindicación 10 y el compuesto que se muestra en el ejemplo 47
10	Reivindicación 10 y el compuesto que se muestra en el ejemplo 45
11	Reivindicación 10 y el compuesto que se muestra en el ejemplo 94
12	Reivindicación 11

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

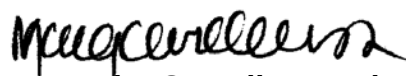
4. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

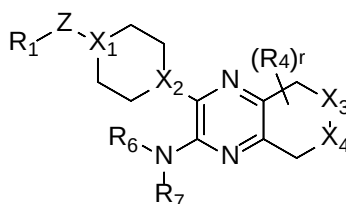
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt
P4413
RESPUESTA EXAMEN DE FORMA

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL EXAMEN DE
FORMA OFICIO 8537 – EXPEDIENTE NO. 16172430**

1. Un compuesto de la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, halo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

X_1 es N y X_2 es CH; o

X_1 es CH y X_2 es N; o

X_1 es N y X_2 es N;

cuando X_1 es N, Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_{1-6} , haloalquileno C_{1-6} ,

$-C(O)-$, y $-S(O)_2-$;

cuando X_1 es CH, Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_{1-6} , haloalquileno C_{1-6} ,

$-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$;

R_4 , cada vez que se toma, se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxilo y halo;

r es 0 o 1;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en,

- a) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-4} y halo
- b) cicloalquilo C_{3-8} y
- c) tetrahydrofurilo;

X_3 se selecciona del grupo que consiste en CH y CR_4 y X_4 es NR_8 ; o

X₃ es NR₈ y X₄ se selecciona del grupo que consiste en CH y CR₄;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈,

-S(O)₂-R₉, -C(O)-R₁₀, -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂) y -C(O)-OR₁₃;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈;

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en:

- a) Hidrógeno,
- b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₄ y halo, y
- c) cicloalquilo C₃₋₈
- d) isoxazolilo, y
- e) Heterociclilo C₃₋₆ seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo y tetrahydrofurilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; O

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1 donde X₁ es CH y X₂ es N.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1 donde X₁ es N y X₂ es N.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 3 donde X₃ se selecciona del grupo que consiste en CH y CR₄ y X₄ es NR₈.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Z es alquileo.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Z es -O- .

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Z es -C(O)- .

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ciclopropil(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanona;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietan-1-ona;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N*-(2-metoxietil)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(tetrahydrofuran-2-il)metanona;

3-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-3-oxopropanonitrilo;

4-((1-(6-acetil-3-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

ciclopropil(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanona;

1-(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietan-1-ona;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

2-(4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-fluoro-4-((1-(3-(isopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;

(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(morfolino)metanona;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-*N*-(2-metoxietil)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-il)(tetrahidrofurano-2-il)-metanona.

3-(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-3-oxopropanonitrilo;

(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(isoxazol-5-il)metanona;

4-((1-(6-acetil-2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo;

4-((1-(6-(ciclopropanocarbonil)-2-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-(isopropilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-6-(metil-*L*-prolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazina;

(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetan-1-ona;

3-fluoro-4-((1-(2-(isopropilamino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;

3-fluoro-4-((1-(2-(isopropilamino)-6-(2-metoxiacetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;

3-fluoro-4-((1-(2-(isopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo;

3-(4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-N,N-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

N-(2,2-difluoroetil)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietanona;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

N-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietanona;

1-(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-5-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietanona;

ciclopropil(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanona;

ciclopropil(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanona;

ciclopropil(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanona;

1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

1-(3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

1-(2-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

2-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

1-(2-((2,2-difluoroetil)amino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietanona;

(*R*)-1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-5-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(3-((2,2-difluoroetil)amino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

N-(2,2-difluoroetil)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

metil-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxilato;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-fluoroetil)-*N*-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

(*R*)-1-(2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

1-(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

N-ciclopropil-2-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

N-ciclopropil-3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

N-ciclopropil-3-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

(*S*)-*N*-ciclopropil-3-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

(*R*)-*N*-ciclopropil-3-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina; 3-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(3-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

3-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

2-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina; 2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

1-(2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

(5-cloro-2-fluorofenil)(1-(2-(isopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanona;

1-(3-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

3-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

(5-cloro-2-fluorofenil)(1-(3-(isopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanona;

1-(2-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona; 2-(4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

1-(2-(*terc*-butilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona; 2-(*terc*-butilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

1-(2-((2,2-difluoroetil)amino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

1-(2-(ciclobutilamino)-3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

2-(ciclobutilamino)-3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

1-(3-(ciclobutilamino)-2-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

3-(ciclobutilamino)-2-(4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

N-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

(*S*)-1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

(*S*)-1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

(*R*)-1-(3-(2,2-difluoroetilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

1-(2-(ciclopropilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

2-(ciclopropilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

N-ciclopropil-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N,N*,7-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxamida;

N-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difluoroetanona;

1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxietanona;

N-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

(2*S*)-1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

(2*R*)-1-(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoxipropan-1-ona;

ciclopropil(2-(2,2-difluoroetilamino)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanona;

6-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amina;

(*S*)-1-(2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

(*S*)-2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carbaldehído;

(*R*)-2-(4-((2,4-difluorofenil)fluorometil)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carbaldehído;

1-(3-(4-(3-fluorofenilsulfonil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

1-(2-(isopropilamino)-3-(4-(3-metoxifenilsulfonil)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

1-(3-(4-((2-fluorofenil)sulfonil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

1-(3-(4-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

3-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carbaldehído;

1-(3-(4-(2-fluoro-4-metoxifenilsulfonil)piperidin-1-il)-2-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-((1-metoxipropan-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

(*R*)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-((1-metoxipropan-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

1-(3-(ciclobutilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

(*S*)-1-(3-(*sec*-butilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

(*R*)-1-(3-(*sec*-butilamino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-ona;

metil2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazina-6(5*H*)-carboxilato;

2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(2-fluoroetil)-*N*-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

1-(3-(ciclobutilamino)-2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona; 2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-*N*-isopropil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-ona;

terc-butil 4-(6-acetil-3-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato;

acetato de (1*s*,3*s*)-3-((6-acetil-2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)ciclobutilo;

1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

acetato de (1*s*,3*s*)-3-((6-acetil-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)ciclobutilo;

1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metilpropan-1-ona;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(((1*r*,3*r*)-3-fluorociclobutil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

4-((4-(6-acetil-3-(isopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3-fluorobenzonitrilo;

acetato de (1*r*,3*r*)-3-((6-acetil-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)ciclobutilo;

1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-ona;

1-(3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona;

N-ciclobutil-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina;

(*R*)-1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanona; y

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-ona

y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

9. Un compuesto que es 1- (2- (4- (2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il) -3- (isopropilamino) -7,8-dihidropirido [3,4-*b*] pirazin-6 5*H*) -il) etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto que es 1- (2- (4- (2-fluoro-4-metoxifenoxi) piperidin-1-il) -3- (isopropilamino) -7,8-dihidropirido [3,4- *b*] pirazin- 6 (5*H*) - il) etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto que es 1- (3- (ciclobutilamino) - 2- (4- (2 - fluoro - 4 - metoxifenoxi) piperidin - 1 - il) - 7,8 - dihidropirido [3,4 - b] pirazin - 6 (5H) - il) etanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.