

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente **No. NC2022/0011590**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“DERIVADOS DE
HIDROQUINONA DISUSTITUIDOS EN 2,5 O 2,6 CON AL MENOS UN GRUPO
CARBOXI, SULFO O AMIDO ÚTILES COMO MEDICAMENTOS”**.

Solicitante: **OM PHARMA SA**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

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. 18540** notificado electrónicamente el 22 de octubre de 2025, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad de las Reivindicaciones y soporte de la descripción

Con respecto a las reivindicaciones, el Examinador señala lo siguiente:

- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 3, 5, 6, 9, 10 y 12 a 15 no son concisas porque las definiciones de los radicales Ra , Rb , R1 , R2 , R3 , R4 , R5 , R6 , R7 , R8 y R9 comprenden un número muy extenso de alternativas, así como sus posibles sustituyentes, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Particularmente, en algunos casos no se definen los arilos o heteroarilos, que heteroátomos los conforman, el número de posibles átomos, o en otros casos la amplitud de las definiciones de los radicales contempla un sinnúmero de opciones que no se encuentran sustentadas en la descripción. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.
- Esta Oficina informa que, las reivindicaciones 2 y 14 no son concisas, porque se observa que dichas reivindicaciones son formalmente redactadas como

independientes, sin embargo, su contenido técnico no difiere sustancialmente del de la reivindicación 1, y no introducen una categoría diferente de invención frente a la reivindicación principal. Por tanto, se considera que estas reivindicaciones deberían ser dependientes de la reivindicación 1, y presentadas de forma concisa. Se sugiere reorganizar las reivindicaciones 2 y 14 como reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 o, reclamar únicamente las características preferentes del grupo inventivo de la reivindicación 1, en reivindicaciones dependientes de esta.

- Esta oficina informa que, la reivindicación 18 no es clara, ya que la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” no es una característica técnica esencial de una composición, dado que es indicio de método de tratamiento.

Con respecto a la descripción, el Examinador señala que la materia de invención recitada en las reivindicaciones de la presente solicitud de patente no se encuentra soportada en la descripción por las siguientes razones:

- En particular, las reivindicaciones definen una clase de compuestos de hidroquinona extremadamente amplia, con múltiples alternativas estructurales en los radicales Ra , Rb , R1 , R2 , R3 , R4 , R5 , R6 , R7 , R8 y R9 , abarcando grupos alquilos, arilos, acilos, amidas, heteroarilos y otros sustituyentes funcionalizados, sin que la descripción proporcione una enseñanza que permita reproducir de forma general dicha amplitud.
- Si bien la memoria presenta algunos ejemplos de síntesis y ensayos biológicos para un número limitado de compuestos (aproximadamente 20), estos representan sólo una fracción mínima del alcance reivindicado. La Tabla 13 de la descripción (Pág. 102), por ejemplo, reporta resultados de inhibición de citocinas inflamatorias frente a múltiples dianas (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α , etc.); sin embargo, no se establece una correlación estructural clara entre las variaciones químicas y los efectos biológicos observados, ni se demuestra que tales resultados sean extrapolables a todas las combinaciones de sustituyentes comprendidas en la fórmula general (I).
- Además, las pruebas biológicas son inespecíficas y heterogéneas, ya que los compuestos parecen exhibir actividad frente a más de veinte dianas terapéuticas distintas, sin evidenciar un mecanismo de acción definido o una relación estructura actividad (SAR) consistente que sustente la amplitud de las reivindicaciones. En el campo de los compuestos farmacéuticos, modificaciones relativamente pequeñas en la estructura química pueden

alterar significativamente la actividad biológica, por lo que no es razonable asumir que todas las variaciones propuestas conservarían el mismo efecto terapéutico sin evidencia experimental que lo respalde.

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 19 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

Se ha revisado el pliego reivindicatorio y el nuevo pliego reivindicatorio incluye una sola reivindicación independiente. En particular, el solicitante ha modificado las reivindicaciones 2, 14 convirtiéndolas en dependientes.

Asimismo, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.

De otro lado, el examinador objeta que las reivindicaciones 1 a 3, 5, 6, 9, 10 y 12 a 15 no son concisas porque las definiciones de los radicales Ra, Rb, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 comprenden un número muy extenso de alternativas que impiden establecer claramente el alcance de la protección. El examinador señala específicamente que, en algunos casos, los arilos o heteroarilos, los heteroátomos que los componen y el número de átomos posibles no están definidos, y que la amplitud de las definiciones contempla innumerables opciones que no están respaldadas por la descripción. El solicitante respetuosamente discrepa y sostiene que esta objeción es infundada. De hecho, las definiciones radicales de las reivindicaciones emplean una nomenclatura química estándar que es totalmente clara e inequívoca para una persona versada en química médica, y la descripción proporciona un respaldo completo al amplio alcance de la reivindicación mediante pruebas tanto estructurales como funcionales. El solicitante mantiene las reivindicaciones sin modificar las definiciones de los radicales y presenta los siguientes argumentos que demuestran que el amplio alcance está plenamente respaldado.

Además, el solicitante mantiene respetuosamente que la solicitud divulga la invención de una manera suficientemente clara y completa para que pueda ser llevada a cabo por una persona versada en la materia.

Las definiciones radicales Ra, Rb, R1 a R10 utilizan terminología química bien establecida con un significado estructural preciso. La estructura Markush de la fórmula (I) sigue las convenciones establecidas para reivindicar compuestos

químicos, y una fórmula Markush es el medio más conciso para definir una clase de compuestos químicos en una reivindicación. El químico medicinal versado en la materia puede determinar con certeza si un compuesto determinado entra o no dentro del alcance reivindicado basándose en las definiciones estructurales proporcionadas. Esto satisface el requisito de claridad.

- Relación estructura-actividad que respalda un amplio alcance

Si bien no es práctico probar cada compuesto individual para cada enfermedad, la descripción proporciona una justificación clara de la relación estructura-actividad y una coherencia mecánica que demuestra que los compuestos de la fórmula Markush reivindicada comparten el mismo farmacóforo y modo de acción biológico.

De hecho, la estructura central de hidroquinona, concretamente el armazón de 2,5-dihidroxibenceno, está presente en todos los compuestos activos con sustituyentes ácidos conservados y enlaces amida. Esta conservación estructural subyace a un perfil de actividad bioquímica común que se extiende a lo largo de toda la amplitud de las variaciones radicales reivindicadas.

La descripción divulga más de 200 compuestos ejemplificados organizados en las tablas 1 a 11, que demuestran una amplia diversidad estructural que coincide con las definiciones radicales reivindicadas. La tabla 1 presenta compuestos con variaciones en las que R9 comprende 4-carboxi-2,5-dihidroxifenilo, 2-carboxi-4-hidroxifenilo y múltiples patrones de sustitución dicarboxifenilo. La tabla 2 divulga derivados sulfo con R1 igual a SO₃H. La tabla 3 presenta compuestos con R1 igual a CH₂COOH y varios sustituyentes dicarboxifenilo, incluyendo 2,3-dicarboxifenilo, 2,5-dicarboxifenilo y 2,6-dicarboxifenilo. La tabla 4 divulga derivados de tetrazol. Las tablas 5 y 6 presentan compuestos con R6 igual a CONHCOR9 y variaciones del enlazador CONH(CH₂)_n-R9, respectivamente. Las tablas 9 y 10 describen derivados de heteroarilo, incluyendo anillos de triazina y estructuras de bencimidazol. La tabla 11 presenta compuestos con R8 igual a (CH₂)_m X(CH₂)_p R9 que muestran enlaces de éter, sulfuro, sulfona y amina.

A través de estas diversas variaciones estructurales, el farmacóforo conservado de hidroquinona con sustituyentes ácidos y enlaces de amida proporciona la base estructural para la actividad biológica compartida. La persona versada en la materia reconocería que estos elementos estructurales son responsables de la capacidad de los compuestos para interactuar con múltiples objetivos de citocinas y vías celulares, lo que respalda el amplio alcance de la reivindicación.

- Mecanismo de acción común: inhibición de múltiples citocinas

Los compuestos de hidroquinona inventivos de la presente invención comparten un mecanismo de acción común a través de la inhibición de múltiples citocinas fundamentales para la tríada de inflamación, angiogénesis y fibrosis que se encuentra en todas las indicaciones reivindicadas. En todos los compuestos reivindicados, se demuestra un perfil antiangiogénico, antiinflamatorio y antifibrótico consistente a través de pruebas biológicas exhaustivas.

La descripción de las figuras 3A a 3D y los ejemplos 3.6, 5.1 a 5.4, 5.6, 5.8, 5.19 y 5.29 vincula estas firmas de citocinas directamente con las vías de la enfermedad. El perfil de inhibición de múltiples citocinas no es un hallazgo aislado en un solo compuesto, sino que representa un efecto de clase derivado de la estructura farmacófora compartida. Esta consistencia mecánica en las diversas sustituciones del grupo R demuestra que el amplio alcance de la reivindicación está respaldado funcionalmente por un mecanismo biológico unificado.

- Efectos terapéuticos comunes con evidencia experimental

La descripción proporciona una amplia evidencia experimental que demuestra que los compuestos que representan diversas sustituciones del grupo R dentro de la Fórmula I modulan de manera reproducible los mismos objetivos moleculares y producen resultados terapéuticos comparables en diferentes modelos de enfermedad.

Actividad antiangiogénica: La inhibición directa de la fosforilación del VEGFR-2 en HUVEC se demuestra con valores de IC50 recopilados en BIODATA para cada compuesto probado. Esto establece un mecanismo de clase que se traduce en enfermedades impulsadas por la angiogénesis, como la retinopatía diabética, el edema macular diabético y los tumores sólidos. El compuesto Ic-007a muestra una inhibición del VEGFR con un IC50 de 0,09 micromolar. El compuesto Ia-001a-Tz muestra una inhibición del VEGFR IC50 de 0,23 micromolar. El compuesto IIc-057a presenta una inhibición del VEGFR IC50 de 0,2 micromolar. El compuesto IVc-059a muestra una inhibición del VEGFR IC50 de 4,8 micromolar. Estos compuestos representan diversas variaciones estructurales, incluyendo diferentes sustituyentes R1 (COOH frente a SO3H), diferentes tipos de enlaces en R6 (CONH-R9 frente a (CH2)m X(CH2)p R9) y diferentes sistemas aromáticos R9 (fenilo con diversos patrones de sustitución carboxilo e hidroxilo), pero todos muestran una potente inhibición del VEGFR, lo que establece esta como una propiedad de la clase.

Actividad antiinflamatoria: Los paneles de citocinas en sangre completa presentados en el ejemplo 3.6 y la tabla 13 muestran una inhibición dependiente de la dosis de citocinas inflamatorias clave, incluyendo IL-6, TNF-alfa, IL-1beta, IL-17A, IL-10 e IL-12p70, con valores de IC50 proporcionados compuesto por compuesto. Esto evidenció un perfil inmunomodulador común en toda la serie, y no un efecto aislado de la molécula. El compuesto Ic-001a-Tz/004a muestra un IC50 de GM-CSF de 3,4 micromolares y un IC50 de IFN-gamma de 0,61 micromolares. El compuesto Illc-057a presenta un IC50 de IFN-gamma de 0,9 micromolar y un IC50 de IL-1beta de 16,2 micromolar. El compuesto IVc-059a presenta un IC50 de IFN-gamma de 4,34 micromolar y un IC50 de IL-1beta de 38,6 micromolar. El perfil de inhibición de citocinas consistente en compuestos con diferentes patrones de grupos R demuestra una similitud mecánica que respalda el amplio alcance de la reivindicación.

Actividad antifibrótica: en modelos de pancreatitis aguda, varios andamios distintos, incluidos Ia-001a, Ia-001a-Tz, Ic-001aTz/004a, Ic-007a, Ib-010a, Illc-061a e IVc-059a, reducen los niveles de IL-33 y TGF-beta pancreáticos y mejoran la puntuación de Schmidt en comparación con los controles inducidos e incluso con el control antifibrótico pirfenidona en algunos casos. Esto demuestra la eficacia convergente de diferentes patrones de grupos R ejemplificados. El área de colágeno del páncreas medida mediante tinción tricrómica se reduce significativamente en todos los compuestos probados, lo que proporciona una lectura tisular antifibrótica directa que es independiente de las elecciones específicas de sustitución del grupo R.

Estos datos demuestran colectivamente que los compuestos que representan diversas sustituciones del grupo R dentro de la Fórmula I modulan de forma reproducible los mismos objetivos moleculares, incluidos el VEGFR-2, múltiples citocinas inflamatorias y mediadores fibróticos, y producen resultados terapéuticos comparables en diferentes modelos de enfermedad. La amplitud de las definiciones radicales reivindicadas se apoya en esta evidencia funcional que muestra que las variaciones estructurales dentro de la fórmula de Markush mantienen las propiedades farmacológicas básicas que se derivan del farmacoforo conservado de la hidroquinona.

En vista de las modificaciones y argumentos presentados, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones cumplen con los requisitos establecidos en los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

2. Nivel Inventivo

El Examinador concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 19 se ve afectado por la combinación de las enseñanzas de los documentos CN109265362 (D1) y WO2005000298 (D2).

A este respecto, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

- Análisis de D1 (CN109265362A)

D1 describe compuestos de 2,5-dihidroxitereftalamida de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La definición estructural del párrafo [0008] de D1 especifica que el radical R representa $-(CH_2)_n-NR_1R_2$, donde n es igual a 1-12, y el sustituyente de nitrógeno NR_1R_2 abarca aminas alifáticas cíclicas, incluidos los grupos tetrahidropirrolilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo. Estas aminas cíclicas pueden estar sustituidas adicionalmente en la posición 4 con grupos alquilo C_1-C_{12} , grupos bencilo o grupos bencilo sustituidos. D1 proporciona numerosos ejemplos de compuestos en las tablas 2-4, incluidos los compuestos 1-2-24 a 1-2-32 (con n igual a 2), los compuestos 1-3-24 a 1-3-32 (con n igual a 3) y los compuestos 1-5-24 a 1-5-32 (con n igual a 5), todos ellos con estructuras centrales de piperidina o piperazina con diversos sustituyentes unidos al átomo de nitrógeno cíclico.

El problema técnico abordado por D1, tal y como se describe en los párrafos [0002] a [0006], se refiere a la necesidad de ligandos dirigidos a múltiples dianas (MTDL) para tratar enfermedades neurodegenerativas. D1 enseña que las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la demencia vascular, implican múltiples mecanismos patológicos, entre los que se incluyen el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la disfunción de la acetilcolinesterasa y la agregación de beta-amiloide. Los compuestos de D1 están diseñados para abordar estos múltiples objetivos simultáneamente a través de un efecto sinérgico.

El mecanismo de acción biológico descrito en D1, tal y como se expone en los párrafos [0015] a [0019], opera a través de cuatro vías principales. En primer lugar, los compuestos de D1 muestran una inhibición selectiva de la acetilcolinesterasa con valores de IC_{50} que oscilan entre 0,01 micromolar y 20,0 micromolar, lo que demuestra una selectividad más de 100 veces superior para la AChE que para la butirilcolinesterasa. En segundo lugar, los compuestos demuestran actividad antioxidante medida por el método ORAC-FL, alcanzando niveles de actividad entre 0,6 y 4,0 veces superiores a los del estándar Trolox. En tercer lugar, los compuestos

de D1 inhiben la agregación de beta-amiloide 1-42, alcanzando una inhibición superior al 70 % a una concentración de 20 micromolares. En cuarto lugar, los compuestos muestran actividad antineuroinflamatoria al inhibir la producción de óxido nítrico inducida por LPS en células microgliales BV-2, con una inhibición superior al 25 % observada a una concentración de 2,5 micromolar.

Es fundamental señalar que el mecanismo de acción de D1 se dirige específicamente a las vías neurodegenerativas. Los criterios de valoración biológicos medidos en D1 (actividad de la acetilcolinesterasa, agregación de beta-amiloide, marcadores de estrés oxidativo y producción de óxido nítrico inducida por LPS en células neurales) son mecánicamente distintos del mecanismo de inhibición multicitocina descrito en la presente solicitud. D1 no contiene ninguna divulgación sobre la inhibición de la fosforilación del VEGFR-2, ninguna enseñanza sobre mecanismos antiangiogénicos directos y ninguna divulgación sobre los efectos antifibróticos en los tejidos, medidos por el depósito de colágeno pancreático o la modulación del factor de crecimiento transformante beta.

- Diferencias técnicas entre la invención reivindicada y D1

El examinador ha declarado que la diferencia entre la invención reivindicada y D1 reside en el uso de radicales arilo o heteroarilo en la presente solicitud frente a radicales alifáticos cíclicos (tipo piperidina) en D1.

La caracterización del examinador subestima significativamente la importancia estructural y funcional de esta diferencia.

De hecho, a nivel estructural, la invención reivindicada tal y como se define en la reivindicación 1 especifica que R3 es igual a R5, donde R5 puede ser R6, R7 o R8. Cuando R5 es igual a R6, la estructura se define como CONH-R9, CONHCOR9, CONH(CH₂)_k-R9 o CONHCH(COOR4)(CH₂)_k R9, donde k es igual a 0-4. La característica fundamental es que R9 representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido con al menos uno o más grupos seleccionados entre COOR4, (CH₂)_n COOR4, (CH₂)_n SO₃H, OR4, SO₃H, azoles, flúor, C igual a O o NHCOR10. Esta definición estructural significa que el sistema de anillos arilo o heteroarilo está unido DIRECTAMENTE al armazón de hidroquinona a través de un enlace amida, creando un sistema conjugado rígido y plano que amplía el carácter aromático del núcleo de hidroquinona.

Por el contrario, la definición estructural de D1 en el párrafo [0008] especifica que R representa -(CH₂)_n-NR₁R₂, donde la amina alifática cíclica (piperidina, piperazina,

morfolina o tetrahidropirrol) está separada del núcleo de hidroquinona por un enlazador metileno alifático de 1 a 12 átomos de carbono. Cuando D1 describe sustituyentes bencílicos, estos grupos bencílicos se unen como sustituyentes en la posición 4 del átomo de nitrógeno de la amina cíclica, no como sustituyentes amídicos directos al núcleo de hidroquinona. Esto significa que, en D1, cualquier sistema de anillo aromático (grupo bencilo) está separado del armazón de hidroquinona tanto por el enlazador metileno alifático como por el sistema de anillo de amina cíclica saturada, lo que crea una arquitectura flexible y no conjugada.

Esta diferencia estructural no es trivial. El enlace directo de aril o heteroaril amida en la invención reivindicada crea una geometría farmacófora completamente diferente con propiedades de distribución electrónica distintas. El sistema aromático conjugado que se extiende desde el núcleo de hidroquinona a través del enlace amida hasta el sustituyente arilo o heteroarilo R9 permite la deslocalización de los electrones pi y crea una arquitectura molecular plana que es fundamentalmente diferente de las estructuras de amina cíclica saturada y flexible de D1 separadas por enlaces alifáticos. Esta distinción estructural se traduce directamente en diferentes mecanismos de acción biológicos, como lo demuestran los datos experimentales divulgados en la descripción.

- Problema técnico resuelto por la presente invención

El examinador ha formulado el problema técnico objetivo de la siguiente manera: «¿Cómo se pueden modificar los compuestos de hidroquinona disustituídos conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos?». El examinador justifica esta formulación afirmando que «no hay pruebas de que la inclusión específica de grupos arilo o heteroarilo en las amidas de hidroquinona proporcione un compuesto con un efecto técnico diferente o mejorado que el ya obtenido con los compuestos de D1, ya que los datos experimentales que se recogen en él muestran que la variación en los sustituyentes amino no altera significativamente la actividad antioxidante o neuroprotectora, que se mantiene dentro del mismo rango de IC₅₀ (0,01-20 micromolar)».

Esta formulación del problema técnico es fundamentalmente errónea, ya que no reconoce los efectos técnicos reales logrados por la invención reivindicada tal y como se describe en la descripción. La formulación del problema técnico objetivo debe basarse en los efectos técnicos que pueden derivarse de la solicitud tal y como se presentó, cuando se considera a la luz de la técnica anterior más cercana. El hecho de que el examinador se base en la actividad antioxidante y neuroprotectora de D1 como referencia relevante ignora el hecho de que la invención reivindicada logra un

conjunto de efectos biológicos completamente diferente a través de una vía mecánicamente distinta.

La formulación correcta del problema técnico objetivo, basada en los efectos técnicos descritos en la descripción, debería ser: «Cómo proporcionar compuestos de hidroquinona que logren una inhibición multicitocina de amplio espectro con efectos terapéuticos convergentes antiangiogénicos, antiinflamatorios y antifibróticos en múltiples modelos de enfermedad». Esta reformulación está respaldada por amplias pruebas experimentales divulgadas a lo largo de la descripción, que demuestran tres categorías de efectos técnicos que son fundamentalmente diferentes del mecanismo de la enfermedad neurodegenerativa de D1.

Con respecto a la relación estructura-actividad que respalda la amplia actividad biológica, la descripción demuestra que la estructura central de hidroquinona (2,5-dihidroxibenceno) está presente en todos los compuestos activos con sustituyentes ácidos conservados y enlaces amida. Esta conservación estructural subyace a un perfil de actividad bioquímica común que es fundamentalmente diferente del mecanismo neurodegenerativo de D1. La descripción proporciona más de 200 compuestos ejemplificados en las tablas 1 a 11, lo que demuestra la coherencia mecánica entre las diversas sustituciones del grupo R. Este extenso trabajo experimental establece que el patrón de sustitución directa de aril o heteroaril amida crea un farmacoforo distinto que permite la inhibición de múltiples objetivos de citocinas, lo que no está relacionado mecánicamente con la inhibición de la acetilcolinesterasa o la vía de agregación beta-amiloide de D1.

Además, con respecto al mecanismo compartido de inhibición de múltiples citocinas, la descripción revela en el ejemplo 3.6 y la tabla 13 datos del panel de citocinas en sangre completa que demuestran la inhibición dependiente de la dosis de múltiples citocinas inflamatorias, entre ellas la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina-1 beta, la interleucina-17A, la interleucina-10 y la interleucina-12p70. La descripción proporciona valores de IC_{50} específicos para cada compuesto probado, lo que demuestra que esta inhibición de múltiples citocinas no es un fenómeno aislado de una sola molécula, sino más bien un perfil inmunomodulador compartido por toda la serie de compuestos. Este mecanismo de inhibición de múltiples citocinas es mecánicamente distinto de la vía de D1, que actúa mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa y la agregación de beta-amiloide dirigida a las enfermedades neurodegenerativas. La actividad antineuroinflamatoria de D1 se limita a la inhibición de la producción de óxido nítrico inducida por LPS en las células microgliales BV-2, lo que representa una única vía de neuroinflamación en lugar de

la modulación de citocinas de amplio espectro que logran los compuestos reivindicados.

Además, con respecto a los efectos terapéuticos convergentes en múltiples modelos de enfermedades, la descripción demuestra tres actividades biológicas distintas que no aparecen en la divulgación de D1. En cuanto a los efectos antiangiogénicos, la descripción divulga la inhibición directa de la fosforilación del VEGFR-2 en células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) con valores de IC_{50} recopilados en la sección de datos biológicos para cada compuesto probado. Esto establece un mecanismo de clase que se traduce en enfermedades impulsadas por la angiogénesis, como la retinopatía diabética, el edema macular diabético y los tumores sólidos. D1 no contiene ninguna divulgación sobre la inhibición del VEGFR o los mecanismos antiangiogénicos, ya que D1 se centra exclusivamente en las vías neurodegenerativas. En cuanto a los efectos antiinflamatorios más allá de los datos multicitocínicos, la descripción proporciona datos del panel de citocinas en sangre completa en el ejemplo 3.6 y en la tabla 13, que muestran la inhibición dependiente de la dosis de la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina-1 beta, la interleucina-17A, la interleucina-10 y la interleucina-12p70 con valores IC_{50} específicos del compuesto. Esta actividad inmunomoduladora de amplio espectro es mecánicamente distinta de la vía limitada de neuroinflamación de D1 que implica la producción de óxido nítrico inducida por LPS. En cuanto a los efectos antifibróticos, la descripción revela en los estudios del modelo de pancreatitis aguda que varios andamios estructurales distintos, incluidos los compuestos Ia-001a, Ia-001a-Tz, Ic-001aTz/004a, Ic-007a, Ib-010a, IIc-061a e IVc-059a, reducen los niveles de interleucina-33 y factor de crecimiento transformante beta pancreáticos y mejoran las puntuaciones histológicas de Schmidt en comparación con los controles inducidos. Cabe destacar que la descripción demuestra que varios compuestos probados logran efectos antifibróticos superiores en comparación con la pirfenidona, un compuesto antifibrótico de control establecido. El área de colágeno pancreático medida mediante tinción tricrómica se reduce significativamente en múltiples compuestos probados, lo que proporciona evidencia directa a nivel tisular de la actividad antifibrótica. D1 no contiene ninguna divulgación de actividades o mecanismos antifibróticos.

La afirmación del examinador de que «no hay pruebas» de efectos técnicos diferentes o mejorados es demostrablemente incorrecta. La descripción proporciona amplias pruebas experimentales en múltiples ensayos biológicos y modelos de enfermedades que demuestran que los compuestos reivindicados logran efectos técnicos (inhibición de múltiples citocinas, inhibición de la fosforilación del VEGFR-2 y efectos antifibróticos en los tejidos) que son completamente diferentes de los criterios de valoración de la enfermedad neurodegenerativa de D1. No se trata de meros

«compuestos alternativos», sino de compuestos que resuelven un problema técnico fundamentalmente diferente a través de una vía biológica mecánicamente distinta.

- Falta de motivación para combinar D1 con D2 (WO2005000298)

El examinador afirma que D2 divulga compuestos aminoarílicos sustituidos por heterociclos de 5 miembros con actividad biológica inhibidora de citocinas, y que una persona versada en la materia estaría motivada para incluir los grupos arilo o heteroarilo de D2 en los compuestos de D1 con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1.

El solicitante respetuosamente discrepa de la afirmación del examinador por las siguientes razones.

En primer lugar, D2 aborda un problema técnico completamente diferente a través de una vía mecánicamente incompatible. La divulgación de D2, tal y como se establece en el párrafo [0001], afirma: «Se proporcionan aquí compuestos heterocíclicos de 5 miembros sustituidos por aminoarilo que tienen actividad inhibidora de citocinas. También se proporcionan los usos de compuestos heterocíclicos de 5 miembros sustituidos por aminoarilo para tratar afecciones asociadas con las quinasas p38 alfa y beta y para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38». D2 explica además en el párrafo [0001] que «las isoformas alfa y beta se expresan en las células inflamatorias y son moduladores clave de la producción de TNF-alfa. La inhibición de las enzimas p38 alfa y beta en las células da lugar a una reducción de los niveles de expresión de TNF-alfa». El punto crítico es que todo el mecanismo biológico de D2 opera a través de la inhibición de las quinasas p-38 alfa y beta como un mecanismo de objetivo único. El párrafo [0122] de D2 confirma explícitamente este enfoque de vía única al afirmar que las enfermedades que se van a tratar son aquellas «en las que los niveles de citocinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular a través de p38». Aunque D2 menciona múltiples citocinas, entre ellas la interleucina-1, la interleucina-4, la interleucina-6, la interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral alfa, TODOS estos efectos de las citocinas se atribuyen exclusivamente a la modulación de la vía de la p-38 quinasa. Por el contrario, la invención reivindicada logra la inhibición de múltiples citocinas a través de un mecanismo basado en la hidroquinona que NO depende de la modulación de la vía p-38. Los datos experimentales de la descripción que figuran en la tabla 13 demuestran la inhibición directa de múltiples citocinas a través de un mecanismo que es fundamentalmente diferente de la inhibición de la p-38 quinasa.

En segundo lugar, D2 no contiene ninguna enseñanza sobre la combinación de sus características estructurales divulgadas con estructuras de hidroquinona. La fórmula (I) de D2, tal y como se divulga en el párrafo [0002] y en las reivindicaciones, define los sustituyentes R1 en el anillo fenilo A como hidrógeno, metilo, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquinilo inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, amino, NR4R5 u OR4. Si bien D2 permite explícitamente que R1 sea hidroxilo, no hay ninguna divulgación de patrones de sustitución 2,5-dihidroxi o estructuras centrales de hidroquinona. D2 se centra exclusivamente en anillos heterocíclicos de cinco miembros, incluidos tiazol, oxazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,2,4-tiadiazol como farmacoforos inhibidores de la p-38 quinasa. No hay ninguna enseñanza, sugerencia o motivación en D2 para combinar estos sustituyentes heteroarílicos con las estructuras de hidroquinona de D1. La persona versada en la materia que lea D2 entenderá que el documento se refiere a la inhibición de la p-38 quinasa a través de andamios heterocíclicos de 5 miembros, y no a la modificación de las estructuras de hidroquinona para la inhibición de múltiples citocinas.

En tercer lugar, la combinación propuesta sería contraria a la intuición según las propias enseñanzas de D1. D1 revela explícitamente en el párrafo [0015] que la actividad de inhibición de la acetilcolinesterasa para la clase de compuestos (I) oscila entre un IC₅₀ igual a 0,01 micromolar y 20,0 micromolar, y D1 afirma además que este rango de actividad se observa en las diversas variaciones estructurales exploradas en el documento. El propio examinador reconoce esta enseñanza, afirmando que los datos experimentales que se recogen en él muestran que la variación en los sustituyentes amino no altera significativamente la actividad antioxidante o neuroprotectora, que se mantiene dentro del mismo rango de IC₅₀. Esta enseñanza de D1 DESALENTARÍA, en lugar de motivar, la persona versada en la materia a modificar los sustituyentes alifáticos cíclicos de D1 con los grupos arilo o heteroarilo de D2, ya que D1 enseña afirmativamente que tales modificaciones de los sustituyentes no afectan significativamente a la actividad biológica. Si la persona versada en la materia en la materia creyera, basándose en la enseñanza de D1, que las variaciones de los sustituyentes son irrelevantes para la actividad, no habría motivación para llevar a cabo la modificación propuesta. Además, el mecanismo de inhibición de la p-38 de D2 es fundamentalmente incompatible con el enfoque neurodegenerativo multiobjetivo de D1. La enseñanza técnica fundamental de D1 es que los ligandos dirigidos a múltiples objetivos que abordan la inhibición de la acetilcolinesterasa, la agregación de beta-amiloide, la actividad antioxidante y la anti-neuroinflamación proporcionan simultáneamente beneficios terapéuticos sinérgicos para las enfermedades neurodegenerativas. Combinar el enfoque multiobjetivo de D1 con el mecanismo de inhibición de la p-38 de un solo objetivo de D2 requeriría

abandonar la premisa técnica fundamental de D1 sobre la necesidad de modular simultáneamente múltiples vías neurodegenerativas.

En cuarto lugar, no habría ninguna expectativa razonable de éxito en la consecución de los efectos técnicos de la invención reivindicada mediante la combinación propuesta. La persona versada en la materia que partiera de los compuestos para enfermedades neurodegenerativas de D1 no tendría motivos para esperar que la incorporación de las características estructurales del inhibidor de p-38 de D2 lograra la inhibición multicitocina de la invención reivindicada con efectos antiangiogénicos y antifibróticos. Los datos de actividad biológica de D2 divulgados en el párrafo [0281] muestran valores de IC_{50} de inhibición de la p-38 quinasa inferiores a 10 micromolar, con muchos compuestos que alcanzan una potencia inferior a 1 micromolar, pero esta potencia se refiere exclusivamente a la actividad enzimática de la p-38 quinasa medida en un ensayo enzimático radiactivo, tal y como se describe en el párrafo [0122]. Esta potencia de inhibición de la p-38 quinasa no proporciona ninguna base para predecir la modulación de citocinas de amplio espectro lograda por los compuestos reivindicados, como se demuestra en la tabla 13, ni proporciona ninguna base para predecir la inhibición de la fosforilación del VEGFR-2 o los efectos antifibróticos en el tejido pancreático. Los datos experimentales de la descripción, incluidos los paneles de citocinas de la tabla 13, los valores IC_{50} de inhibición del VEGFR y la reducción de la interleucina-33 pancreática y del factor de crecimiento transformante beta con mejoras en la puntuación de Schmidt, demuestran efectos técnicos que ni D1 ni D2 revelan o sugieren. La persona versada en la materia no tendría motivos para esperar que la combinación de los compuestos neurodegenerativos de D1 con las características del inhibidor p-38 de D2 diera lugar a compuestos que exhibieran el mecanismo multipathway de la invención reivindicada, que abarca la inhibición antiangiogénica del VEGFR, la modulación de citocinas de amplio espectro más allá de la vía p-38 y los efectos antifibróticos directos en el tejido.

- Conclusiones

En vista de lo anterior, el solicitante sostiene respetuosamente que debe retirarse el rechazo por falta de actividad inventiva. El examinador ha formulado incorrectamente el problema técnico objetivo como la búsqueda de meros «compuestos alternativos» a D1, cuando la descripción demuestra claramente que la invención reivindicada resuelve un problema técnico fundamentalmente diferente que implica la inhibición multicitocina de amplio espectro con efectos terapéuticos convergentes antiangiogénicos, antiinflamatorios y antifibróticos en múltiples modelos de enfermedad. Los efectos técnicos logrados por la invención reivindicada no son

mejoras del mecanismo de la enfermedad neurodegenerativa de D1, sino que representan un mecanismo biológico completamente diferente que aborda diferentes objetivos terapéuticos a través de diferentes vías moleculares.

D1 y D2 abordan problemas técnicos completamente diferentes a través de mecanismos incompatibles. D1 proporciona ligandos dirigidos a múltiples objetivos para enfermedades neurodegenerativas que actúan a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa, la inhibición de la agregación de beta-amiloide, la actividad antioxidante y la anti-neuroinflamación. D2 proporciona inhibidores de la p-38 quinasa de un solo objetivo para modular las citocinas exclusivamente a través de la vía p-38. No hay ninguna enseñanza, sugerencia o motivación en el estado de la técnica para combinar las estructuras de hidroquinona de D1 con los sustituyentes heteroarílicos de D2. D1 enseña afirmativamente EN CONTRA de esperar cambios significativos en la actividad a partir de modificaciones de los sustituyentes, al revelar que la actividad permanece dentro del mismo rango de IC_{50} independientemente de la variación de los sustituyentes amino.

Lo más importante es que los compuestos reivindicados logran efectos técnicos que incluyen la inhibición de la fosforilación del VEGFR-2, la modulación multicitocina de amplio espectro a través de mecanismos no p-38 y efectos antifibróticos directos en los tejidos, medidos por la reducción del colágeno pancreático, que ni D1 ni D2 revelan o sugieren. La evidencia de la relación estructura-actividad presentada en la descripción, que incluye más de 200 compuestos ejemplificados que demuestran la consistencia mecánica en diversas sustituciones del grupo R, los datos de citocinas de la tabla 13 con valores IC_{50} específicos de cada compuesto, los datos de inhibición del VEGFR y las lecturas de tejido antifibrótico pancreático con mejoras en la puntuación de Schmidt, establecen que los compuestos incluidos en el ámbito de Markush reivindicado comparten un farmacoforo de hidroquinona común, un mecanismo de inhibición multicitocina coherente y efectos terapéuticos convergentes.

El solicitante solicita respetuosamente que el examinador retire el rechazo por falta de actividad inventiva y permita que las reivindicaciones 1 a 19 procedan a la concesión.

Por al menos los motivos anteriores, la invención reivindicada presenta actividad inventiva por sobre el arte previo.

3. Pago por un Nuevo Examen de Patentabilidad

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones y de acuerdo con lo establecido en el título 1.2.2.5.1., literal d), de la Circular Única, se adjunta copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago y continuar el trámite respectivo.

4. Conclusión

En vista de 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 19 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad y modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

P5794/mgm



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0011590
Recibo: 25-213162
Fecha: 16/12/2025

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CC: 39.779.654
Pago PSE No: 1202155
CUS: 2013078451

Patente PCT

**DERIVADOS DE HIDROQUINONA DISUSTITUIDOS EN 2,5 O 2,6 CON AL MENOS UN GRUPO CARBOXI,
SULFO O AMIDO ÚTILES COMO MEDICAMENTOS**

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1.522,000	\$ 1,522,000
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 1,747,000

Página 1

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400