

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. **NC2019/0014259**

Solicitud de registro Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“MITOCETOSCINAS: AGENTES TERAPÉUTICOS BASADOS EN MITOCONDRIAS QUE FIJAN COMO OBJETIVO EL METABOLISMO DE CETONAS EN CÉLULAS CANCEROSAS”

Solicitante: **LUNELLA BIOTECH, INC.**

RESPUESTA OFICIO 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. 14127** notificado el 24 de diciembre de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Capítulo I ó II (PCT)

Se aclara que la presente solicitud de patente es Capítulo II y conforme a lo solicitado por su Despacho, se adjunta el IPRP junto con su respectiva traducción al Español.

2. Poder

Se anexa copia del poder debidamente conferido por **LUNELLA BIOTECH, INC.**, de acuerdo con lo establecido en el artículo 26 literal f) de la Decisión 486.

3. Reivindicaciones

Se adjunta el capítulo reivindicatorio de la solicitud conforme a lo establecido por el artículo 30 de la Decisión 486. En particular, se aclara a su Despacho que el pliego reivindicatorio correspondiente a fase internacional comprende 44 reivindicaciones y se adjunta a la presente respuesta en formato pdf así como de manera separada en formato Word.

En todo caso, respetuosamente solicitamos a su Despacho tener en cuenta para el estudio de la presente solicitud, el pliego reivindicatorio modificado radicado bajo del No. de solicitud NC2019/0014288 conformado por 19 reivindicaciones y el cual también se adjunta a la presente respuesta para su referencia.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible establecer que se cumplen los requisitos formales dispuestos en el artículo 39 de la Decisión 486.

5. Anexos

- Poder debidamente conferido por **LUNELLA BIOTECH, INC.**
- Capítulo reivindicatorio de la solicitud en fase internacional conformado por 44 reivindicaciones.
- Capítulo reivindicatorio modificado con No. de solicitud NC2019/0014288 conformado por 19 reivindicaciones.
- International Preliminary Report on Patentability), correspondiente a la solicitud estudiada, con su respectiva traducción al español.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono (PBX): 7560770

Bogotá,
MCA/mg
P5339

COLOMBIA

PODER

El (los) LUNELLA BIOTECH, INC.

Domiciliados en 145 Richmond Road Ottawa, ON K1Z 1A1, CA,

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de protección de variedades vegetales
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Para la obtención de registros de derechos de autor.
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 4 septiembre 2019

en Ottawa, Ontario CA

por (firma ilegible)

Director

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned LUNELLA BIOTECH, INC.

Of 145 Richmond Road Ottawa, ON K1Z 1A1, CA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of plant variety protection
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- For the obtainment of copyright registrations
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 4th day of September 2019

in Ottawa, Ontario CA

by Steven C. DeSmet

Director

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

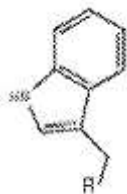
CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 56
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co

REIVINDICACIONES FASE INTERNACIONAL

1. Una mitocetoscina.

2. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada

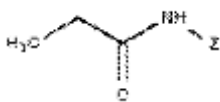
porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada

porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:

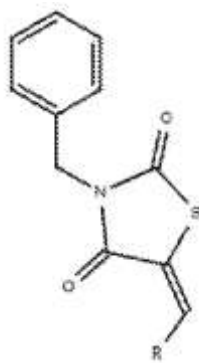


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde Z se define

como etilpiperidina o etilpirrolidina.

4. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada

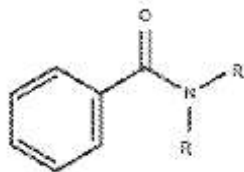
porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

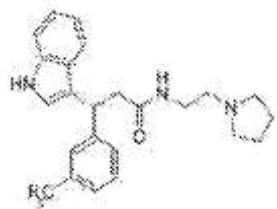
5. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada

porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



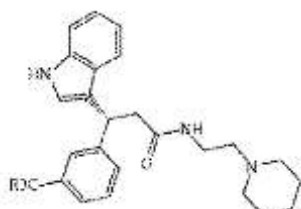
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende el farmacóforo general:



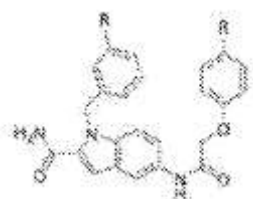
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende el farmacóforo general:



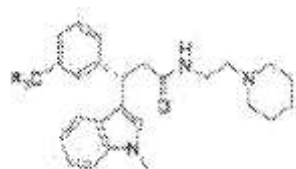
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



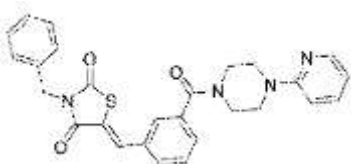
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

9. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



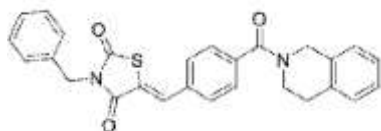
sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



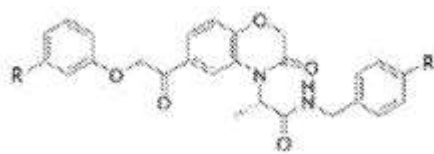
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



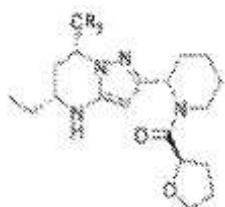
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

12. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



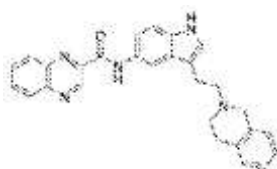
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



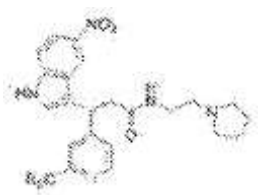
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la mitocetoscina comprende la fórmula general:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

16. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad anti-envejecimiento.

17. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad radiosensibilizante.

18. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad fotosensibilizante.

19. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células cancerosas hacia agentes quimioterapéuticos.

20. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células cancerosas hacia sustancias naturales.

21. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células cancerosas hacia la restricción calórica.

22. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina se enlaza a OXCT1.

23. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina se enlaza a ACAT1.

24. La mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque la mitocetoscina se enlaza a por lo menos una de OXCT1/2 y ACAT1/2.

25. Un método para tratar un cáncer, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de la mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para tratar una infección microbiana, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de la mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

27. Un método para tratar una condición relacionada con la edad, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de la mitocetoscina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

28. Una composición farmacéutica para tratar un cáncer, caracterizada porque contiene como ingrediente activo, por lo menos una mitocetoscina.

29. Una composición farmacéutica para tratar una infección bacteriana, caracterizada porque contiene, como ingrediente activo, por lo menos una mitocetoscina.

30. Una composición farmacéutica para tratar una infección por levadura patógena, caracterizada porque contiene, como ingrediente activo, por lo menos una mitocetoscina.

31. Una composición farmacéutica para tratar el envejecimiento, caracterizada porque contiene, como ingrediente activo, por lo menos una mitocetoscina.

32. Un método para identificar una mitocetoscina mediante el uso de la prospección virtual de alto rendimiento y la prospección fenotípica de fármacos, el método está caracterizado porque comprende; identificar una mitocetoscina que fija como objetivo una enzima de reutilización de cetona mitocondrial usando la prospección virtual de alto

rendimiento; sintetizar la mitocetoscina; y someter a prueba la mitocetoscina por la actividad inhibitoria mitocondrial.

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la mitocetoscina se enlaza a OXCT1.

34. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la mitocetoscina se enlaza a ACAT1.

35. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos es una prospección de fármacos in vitro.

36. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de agotamiento de ATP.

37. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de la tasa de acidificación extracelular.

38. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de la tasa de consumo de oxígeno.

39. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque comprende además someter a prueba la mitocetoscina por la actividad anticancerosa.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la actividad anticancerosa sometida a prueba es la formación de mamoesferas.

41. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la actividad anticancerosa sometida a prueba es la migración de células.

42. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque comprende además someter a prueba la mitocetoscina por la actividad antimicrobiana.

43. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-27, caracterizado porque comprende además administrar un substrato de soporte mitocondrial.

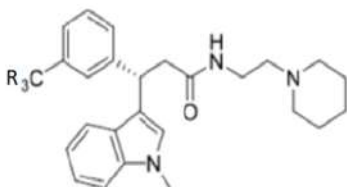
44. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el sustrato de soporte mitocondrial comprende por lo menos uno de glucosa, piruvato, lactato, ácidos grasos y acetil-carnitina.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS RADICADAS BAJO NC2019/0014288

1. Un método para identificar una mitocetoscina mediante el uso de la prospección virtual de alto rendimiento y la prospección fenotípica de fármacos, el método está caracterizado porque comprende; identificar una mitocetoscina que fija como objetivo una enzima de reutilización de cetona mitocondrial usando la prospección virtual de alto rendimiento; sintetizar la mitocetoscina; y someter a prueba la mitocetoscina por la actividad de inhibición mitocondrial.
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la mitocetoscina se enlaza a OXCT1.
3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la mitocetoscina se enlaza a ACAT1.
4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos es la prospección de fármacos in vitro.
5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de agotamiento de ATP.
6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de la tasa de acidificación extracelular.
7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de la tasa de consumo de oxígeno.
8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además someter a prueba la mitocetoscina por la actividad anticancerosa.
9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la actividad anticancerosa sometida a prueba es la formación de mamoesferas.
10. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la actividad anticancerosa sometida a prueba es la migración de células.

11. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque comprende además someter a prueba la mitocetoscina por la actividad antimicrobiana.

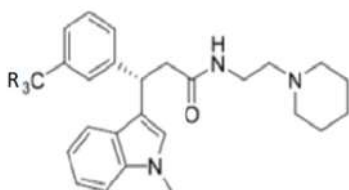
12. Una mitocetoscina, caracterizada porque comprende la fórmula general:



, en donde cada R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroareños, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico.

13. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque R comprende flúor.

14. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como ingrediente activo, una mitocetoscina que comprende la fórmula general:

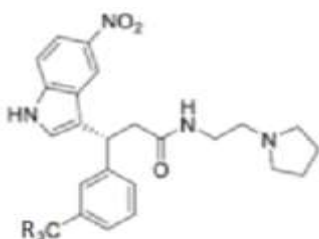


, en donde cada R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroareños, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque R comprende flúor.

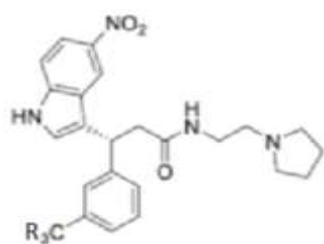
16. Una mitocetoscina, caracterizada porque comprende la fórmula general:



onde cada R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroareños, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico.

17. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque R comprende flúor.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como ingrediente activo, una mitocetoscina que comprende la fórmula general:



, en donde cada R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque R comprende flúor.

AUG 23 2019 AM 11:35

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AUTHORITY

To:

JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.
901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
ARLINGTON, VIRGINIA 22203-1808
UNITED STATES OF AMERICA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
 ON PATENTABILITY (CHAPTER II OF
 THE PATENT COOPERATION TREATY)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
 (day/month/year)

19 AUG 2019

Applicant's or agent's file reference
6814-0032

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2018/039354

International filing date
 (day/month/year) **25 June 2018**
(25.06.2018)

Priority date
 (day/month/year) **26 June 2017**
(26.06.2017)

Applicant

LISANTI, MICHAEL P

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/US

COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP PCT,
ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, UNITED STATES OF AMERICA

Facsimile No. (571)273-8300

Authorized officer

SREENI PADMANABHAN

Telephone No. 571-272-0629

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 6814-0032	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2018/039354	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 June 2018 (25.06.2018)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 26 June 2017 (26.06.2017)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 31/405; C07D 209/04 CPC: A61K 31/405; C07D 209/04			
Applicant LISANTI, MICHAEL P			

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a. ☒ (*sent to the applicant and to the International Bureau*) a total of 10 sheets, as follows:

☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).
☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2).
☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).

b. ☐ (*sent to the International Bureau only*) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I Basis of the report
☐ Box No. II Priority
☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI Certain documents cited
☐ Box No. VII Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 April 2019 (18.04.2019)	Date of completion of this report 14 August 2019 (14.08.2019)
Name and mailing address of the IPEA/US COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP PCT, ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA 22313-1450, UNITED STATES OF AMERICA Facsimile No. (571)273-8300	Authorized officer SREENI PADMANABHAN Telephone No. 571-272-0629

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING
AUTHORITY

To:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.
901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
ARLINGTON, VIRGINIA 22203-1808
UNITED STATES OF AMERICA**

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY (CHAPTER II OF
THE PATENT COOPERATION TREATY)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference
6814-0032

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2018/039354

International filing date
(day/month/year) **25 June 2018**
(25.06.2018)

Priority date
(day/month/year) **26 June 2017**
(26.06.2017)

Applicant
LISANTI, MICHAEL P

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/US
**COMMISSIONER FOR PATENTS MAIL STOP PCT,
ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, UNITED STATES OF AMERICA**

Facsimile No. (571)273-8300

Authorized officer

SREENI PADMANABHAN

Telephone No. 571-272-0629

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2018/039354

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:
- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):
- ☐ the international application as originally filed/furnished, or
- ☒ the description:
pages 1-24 as originally filed/furnished.
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
Nos. _____ as originally filed/furnished.
Nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
Nos.* 32-42, 45-75 received by this Authority on 18 April 2019 (18.04.2019)
- ☒ the drawings:
pages 1/17-17/17 as originally filed/furnished.
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. 1-31, 43-44
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. With regard to top-up searches (Rules 66.1ter and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 14 August 2019 (14.08.2019)
- ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
- ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ has/
have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US2018/039354

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 45-75

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are
so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by
the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 45-75

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	32-42	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	32-42	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	32-42	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

EXPLANATION

Claim 32 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-33(3) because the prior art does not disclose or fairly suggest the claimed subject matter.

Although mitoketoscin is known in the art (see PubChem reference in the written opinion), the prior art does not disclose a method of identifying a mitoketoscin using virtual high-throughput screening and phenotypic drug screening, the method comprising; identifying a mitoketoscin that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening; synthesizing the mitoketoscin; and testing the mitoketoscin for mitochondrial inhibition activity.

Pappolla (US Patent Application 2007/0105937 A1) discloses a method of synthesizing a compound similar to mitoketoscin (method of synthesizing compounds of formula I (similar to mitoketoscin); paragraphs [0014], [0036], [0040]), but Pappolla does not disclose a method of identifying a mitoketoscin using virtual high-throughput screening and phenotypic drug screening, the method comprising; identifying a mitoketoscin that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening; synthesizing the mitoketoscin; and testing the mitoketoscin for mitochondrial inhibition activity.

Cheng (US Patent Application 2007/0292906 A1) discloses a method of identifying a compound using virtual high-throughput screening (method of identifying a compound using high-throughput screening methods; abstract), the method comprising; identifying a compound that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening (method comprises screening for compounds such as ACAT1 (mitochondrial ketone re-utilization enzyme); paragraphs [0009], [0019]); and synthesizing the compound (method comprises providing a compound (synthesizing compound); paragraphs [0018]-[0019]); and testing the compound for activity (measuring enzymatic activity; paragraph [0019]), but Cheng does not disclose wherein the compound is a mitoketoscin; and testing the compound for mitochondrial inhibition activity.

Clement (US Patent Application 2012/0071465 A1) discloses a method of identifying a compound using screening (method of screening compounds; abstract); and synthesizing the compound (method comprises providing a compound (synthesizing compound); abstract; paragraphs [0039], [0060]); and testing the compound for mitochondrial inhibition activity (measuring compound for inhibitory activity against mitochondrial cycles (mitochondrial activity); abstract; paragraph [0024]), but Clement does not disclose a method of identifying a mitoketoscin using virtual high-throughput screening, the method comprising; identifying a compound that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening.

Chang (US Patent Application 2013/0040327 A1) discloses a method of identifying a compound using virtual high-throughput screening (method of identifying a compound using high-throughput screening methods; abstract), the method comprising; identifying a compound that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening (method comprises screening for compounds such as ACAT1 (mitochondrial ketone re-utilization enzyme); abstract; paragraphs [0008], [0012], [0014]); and synthesizing the compound (method comprises providing a compound (synthesizing

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

compound); paragraphs [0012]-[0013]); and testing the compound for activity (measuring inhibition activity; paragraph [0013]), but Chang does not disclose wherein the compound is a mitoketoscin; and testing the compound for mitochondrial inhibition activity.

PubChem, Pappolla, Cheng, Clement, and Chang, alone or in combination, do not provide any motivation for a method of identifying a mitoketoscin using virtual high-throughput screening and phenotypic drug screening, the method comprising; identifying a mitoketoscin that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening; synthesizing the mitoketoscin; and testing the mitoketoscin for mitochondrial inhibition activity.

Claims 32-42 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-33(3) because they depend on claim 32.

Claims 32-42 meet the criteria set out in PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

REPLACEMENT SHEET

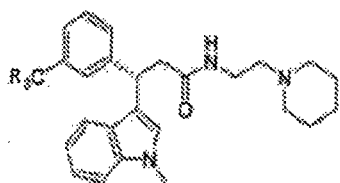
CLAIMS

What is claimed is:

- 1-31. (Cancelled)
32. A method of identifying a mitoketoscin using virtual high-throughput screening and phenotypic drug screening, the method comprising;
identifying a mitoketoscin that targets a mitochondrial ketone re-utilization enzyme using virtual high-throughput screening;
synthesizing the mitoketoscin; and
testing the mitoketoscin for mitochondrial inhibition activity.
33. The method of claim 32, wherein the mitoketoscin binds to OXCT1.
34. The method of claim 32, wherein the mitoketoscin binds ACAT1.
35. The method of claim 32, wherein the phenotypic drug screening is in vitro drug screening.
36. The method of claim 32, wherein the phenotypic drug screening comprises an ATP-depletion assay.
37. The method of claim 32, wherein the phenotypic drug screening comprises an extracellular acidification rate assay.
38. The method of claim 32, wherein the phenotypic drug screening comprises an oxygen consumption rate assay.
39. The method of claim 32, further comprising testing the mitoketoscin for anti-cancer activity.
40. The method of claim 39, wherein the anti-cancer activity tested is mammosphere formation.

REPLACEMENT SHEET

41. The method of claim 39, wherein the anti-cancer activity tested is cell migration.
42. The method of claim 39 further comprising testing the mitoketoscin for anti-microbial activity.
43. (Cancelled)
44. (Cancelled)
45. A mitoketoscin comprising the general formula:



, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives.

46. The mitoketoscin of claim 45, wherein R comprises fluorine.
47. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin possesses anti-aging activity.
48. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin possesses at least one of radiosensitizing activity and photosensitizing activity.

REPLACEMENT SHEET

49. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin possesses anti-microbial activity.

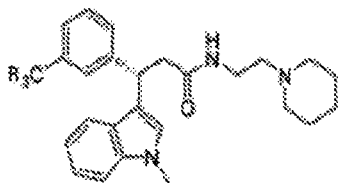
50. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin sensitizes cancer stem cells to chemotherapeutic agents.

51. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin sensitizes cancer stem cells to natural substances.

52. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin sensitizes cancer stem cells to caloric restriction.

53. The mitoketoscin of claim 45, wherein the mitoketoscin binds to at least one of OXCT1, OXCT2, ACAT1, and ACAT2.

54. A method of treating cancer comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoketoscin comprising the general formula:



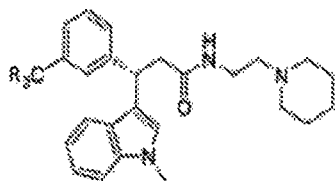
, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives; and

REPLACEMENT SHEET

a pharmaceutically acceptable carrier.

55. The method of claim 54, wherein R comprises fluorine.

56. A method of treating a microbial infection comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoketoscin comprising the general formula:



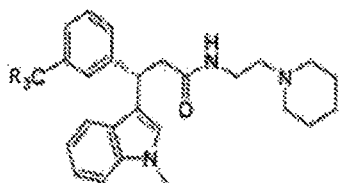
, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

57. The method of claim 56, wherein R comprises fluorine.

58. A method of treating an age-related condition comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoketoscin comprising the general formula:

REPLACEMENT SHEET

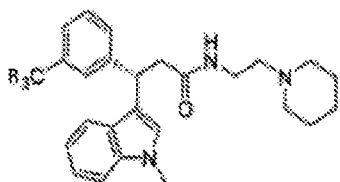


, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

59. The method of claim 58, wherein R comprises fluorine.

60. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, a mitoketoscin comprising the general formula:



, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based

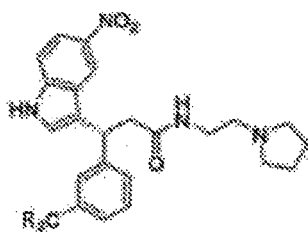
REPLACEMENT SHEET

derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

61. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein R comprises fluorine.

62. A mitoketoscine comprising the general formula:



, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives.

63. The mitoketoscine of claim 62, wherein R comprises fluorine.

64. The mitoketoscine of claim 62, wherein the mitoketoscine possesses anti-aging activity.

65. The mitoketoscine of claim 62, wherein the mitoketoscine possesses radiosensitizing activity.

REPLACEMENT SHEET

66. The mitoketoscin of claim 62, wherein the mitoketoscin possesses photosensitizing activity.

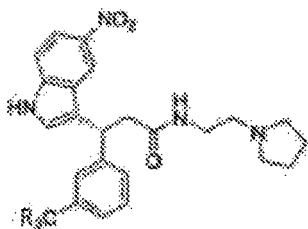
67. The mitoketoscin of claim 62, wherein the mitoketoscin sensitizes cancer stem cells to chemotherapeutic agents.

68. The mitoketoscin of claim 62, wherein the mitoketoscin sensitizes cancer stem cells to natural substances.

69. The mitoketoscin of claim 62, wherein the mitoketoscin sensitizes cancer stem cells to caloric restriction.

70. The mitoketoscin of claim 62, wherein the mitoketoscin binds to at least one of OXCT1, OXCT2, ACAT1, and ACAT2.

71. A method of treating cancer comprising administering to a patient in need thereof of a pharmaceutically effective amount of a mitoketoscin comprising the general formula:



, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives; and

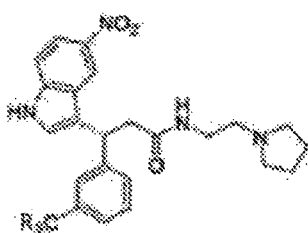
REPLACEMENT SHEET

a pharmaceutically acceptable carrier.

72. The method of claim 71, wherein R comprises fluorine.

73. The method of claim 71, further comprising administering a mitochondrial support substrate comprising at least one of glucose, pyruvate, lactate, fatty acids and acetyl-carnitine.

74. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, a mitoketoscine comprising the general formula:



, wherein R may be selected from the group consisting of hydrogen, carbon, nitrogen, sulfur, oxygen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxyl, alkanes, cyclic alkanes, alkane-based derivatives, alkenes, cyclic alkenes, alkene-based derivatives, alkynes, alkyne-based derivative, ketones, ketone-based derivatives, aldehydes, aldehyde-based derivatives, carboxylic acids, carboxylic acid-based derivatives, ethers, ether-based derivatives, esters and ester-based derivatives, amines, amino-based derivatives, amides, amide-based derivatives, monocyclic or polycyclic arene, heteroarenes, arene-based derivatives, heteroarene-based derivatives, phenols, phenol-based derivatives, benzoic acid, and benzoic acid-based derivatives; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

75. The pharmaceutical composition of claim 74, wherein R comprises fluorine.

BEFORE THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

Applicants: LUNELLA BIOTECH, INC. et al.

International Application No. PCT/US2018/039354 Our Ref.: JBB-6814-0032

International Filing Date: June 25, 2018

Title: MITOKETOSCINS: MITOCHONDRIAL-BASED THERAPEUTICS TARGETING
KETONE METABOLISM IN CANCER CELLS

April 18, 2019

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

AMENDMENT UNDER PCT ARTICLE 34
EXPLANATORY LETTER

In response to the International Search Report and Written Opinion dated October 25, 2018 ("ISR/WO"), and within the time limits allowed, Applicants respectfully provide the attached Replacement Claims as amended under Article 34. Attached are eight (8) new sheets of replacement claims to replace the claims on pages 25-30 of the originally filed application. Applicants provide the following description of amendments made under Article 34. No new matter has been added.

- Claims 1-31 are cancelled.
- Claims 32-42 are unchanged.
- Claims 43-44 are cancelled.
- Claims 45-75 are new.

The basis for the new claims may be found in the original Specification as follows:

- Claims 45-61: At least paragraphs [0033], [0041], [0053], [0054], Figs. 2 and 8A, and original claims 16-24.
- Claims 62-75: At least paragraphs [0039]-[0041], [0053], [0054], Figs. 2 and 8B, and original claims 16-24.

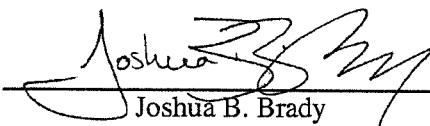
Applicants appreciate the indication in the ISR/WO that claims 32-42 meet the criteria of PCT Article 33(2)-(4). The new claims, directed to specific mitoketoscin compounds, are novel for not only the general and specific chemical structures recited, but also the methods and properties recited in the new claims.

The original Specification provides support for the Replacement Claims, and no new matter has been added. Should a telephone call facilitate further prosecution, the Office is invited to call the undersigned at the number listed below.

Respectfully submitted,

NIXON & VANDERHYE P.C.

By:


Joshua B. Brady
Reg. No. 68,190

Enclosures:

Replacement Sheets
Demand

Nixon & Vanderhye, P.C.
901 North Glebe Road, 11th Floor
Arlington, VA 22203-1808
Telephone: (703) 816-4000
Facsimile: (703) 816-4100

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De: LA ADMINISTRACIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Destinatario:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.****901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
ARLINGTON, VIRGINIA 22203-1808
UNITED STATES OF AMERICA****PCT****NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación
en materia de Patentes)
(Regla 71.1 del PCT)**Fecha de expedición
(día/mes/año)**19AGO2019**

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

6814-0032**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**Solicitud internacional N°
PCT/US2018/039354Fecha de presentación internacional
(día/mes/año) **25 Junio 2018
(25.06.2018)**Fecha de prioridad (día/mes/año)
**26 Junio 2017
(26.06.2017)**

Solicitante

LISANTI, MICHAEL P

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas Oficinas) (Artículo 39.1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33.5 que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33.2 a 4 sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27.5). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones o sobre la cuestión de si las reivindicaciones se fundan en la descripción.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada
del examen preliminar internacional
**COMISIONADO DE PATENTES MAIL STOP PCT
ATTN:IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
N° de fax: **(571)273-8300**

Funcionario autorizado

SREENI PADMANABHANN° de teléfono: **571-272-0629**

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 6814-0032		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/US2018/039354	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 25 Junio 2018 (25.06.2018)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26 Junio 2017 (26.06.2017)	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP IPC: A61K 31/405; C07D 209/04 CPC: A61K 31/405; C07D 209/04			
Solicitante LISANTI, MICHAEL P			

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende <u>5</u> hojas, incluida la presente hoja de portada. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>10</u> hojas, descritas a continuación: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas, y/u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración, a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier escrito de acompañamiento (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Administración porque no estuvieran disponibles en el momento en el que esta Administración comenzó a elaborar este informe, así como los escritos de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2) ☐ hojas de reemplazo y escritos de acompañamiento, que esta Administración considera que, o bien contienen una modificación que se extiende más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada, o bien las hojas de reemplazo no se acompañaron de un escrito indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.16.b)). b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____, que contienen una lista de secuencias, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).	
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base de este informe ☐ Recuadro II Prioridad ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 18 Abril 2019 (18.04.2019)	Fecha de finalización del presente informe 14 Agosto 2019 (14.08.2019)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional COMISIONADO DE PATENTES MAIL STOP PCT, ATTN: IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA 22313-1450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA N° de fax: (571) 273-8300	Funcionario autorizado SREENI PADMANABHAN N° de teléfono: 571-272-0629

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De: LA ADMINISTRACIÓN DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Destinatario:

**JOSHUA B. BRADY
NIXON & VANDERHYE P.C.**

**901 NORTH GLEBE ROAD, 11TH FLOOR
ARLINGTON, VIRGINIA 22203-1808
UNITED STATES OF AMERICA**

PCT

**NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**
(Capítulo II del Tratado de Cooperación
en materia de Patentes)
(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de expedición
(día/mes/año)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

6814-0032

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional N°
PCT/US2018/039354

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año) **25 Junio 2018**
(25.06.2018)

Fecha de prioridad (día/mes/año)
26 Junio 2017
(26.06.2017)

Solicitante

LISANTI, MICHAEL P

1. Se notifica al solicitante que la Administración encargada del examen preliminar internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas Oficinas) (Artículo 39.1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo del informe de examen preliminar internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33.5 que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33.2 a 4 sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27.5). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones o sobre la cuestión de si las reivindicaciones se fundan en la descripción.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada
del examen preliminar internacional
**COMISIONADO DE PATENTES MAIL STOP PCT
ATTN:IPEA/US P.O. BOX 1450 ALEXANDRIA, VA
22313-1450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
N° de fax: **(571)273-8300**

Funcionario autorizado

SREENI PADMANABHAN

N° de teléfono: **571-272-0629**

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PXT/US2018/039354

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:
 - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a) y b))
2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:
 - ☐ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
 - ☒ la descripción: páginas **1-24** _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 páginas* _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 páginas* _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 - ☒ las reivindicaciones: números _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 números* _____, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
 números ~~32-42, 45-75~~ recibidas por esta Administración en fecha **18 Abril 2019 (18.04.2019)**
 - ☒ los dibujos: páginas **1/17-17/17** _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 Páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 - ☐ una lista de secuencias - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias
3. ☒ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:
 - ☐ la descripción, páginas _____
 - ☒ las reivindicaciones, Nos. **1-31, 43-44** _____
 - ☐ los dibujos, hojas/fig. _____
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*): _____
4. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de una carta indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c) y c-bis)).
 - ☐ la descripción, páginas _____
 - ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
 - ☐ los dibujos, hojas/fig. _____
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*): _____
5. ☐ Esta opinión se ha establecido:
 - ☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).
 - ☐ sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2.e)).
6. Por lo que respecta a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1ter y 70.2.f):
 - ☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el **14 Agosto 2019 (14.08.2019)**
 - ☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria
 - ☐ esta Administración no ha realizado búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad.
7. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Administración(es) _____ ha(n) sido recibido(s) y tomados(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8.b) y c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

☐ al conjunto de la solicitud internacional,

☒ a las reivindicaciones Nos. **45-75**

debido a que:

☐ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional (*precisar*):

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*):

☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. **45-75**

☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante en el plazo previsto no:

☐ presentó una lista de secuencias en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, y la Administración encargada de la búsqueda internacional no dispuso de dicha lista en un formato apropiado, o la lista de secuencias proporcionada no cumplía con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas.

☐ presentó una lista de secuencias en formato papel o como archivo de imagen de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y la Administración encargada de la búsqueda internacional no dispuso de dicha lista en un formato apropiado; o la lista de secuencias proporcionada no cumplía con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas.

☐ pagó la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1.a) o b) y 13ter.2.

☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	<u>32-42</u>	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	<u>32-42</u>	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	<u>32-42</u>	SÍ
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

-----EXPLICACIÓN-----

La reivindicación 32 cumple con los criterios establecidos en el Artículo 33 (2) -33 (3) del PCT porque el estado de la técnica no revela ni sugiere la materia reclamada.

Aunque las mitocetoscinas son conocidas en la técnica (ver referencia de PubChem en la opinión escrita), la técnica anterior no divulga un método para identificar una mitocetoscina usando un cribado virtual de alto rendimiento y un cribado fenotípico de fármacos, comprendiendo el método; identificar una mitocetoscina que se dirige a una enzima de reutilización de la cetona mitocondrial utilizando un cribado virtual de alto rendimiento; sintetizando la mitocetoscina; y probar la mitocetoscina para la actividad de inhibición mitocondrial.

Pappolla (Solicitud de Patente de EE. UU. 2007/0105937 A1) describe un método para sintetizar un compuesto similar a la mitocetoscina (método de síntesis de compuestos de fórmula I (similar a la mitocetoscina); párrafos [0014], [0036], [0040]), pero Pappolla no divulga un método para identificar una mitocetoscina usando un cribado virtual de alto rendimiento y un cribado fenotípico de fármacos, comprendiendo el método; identificar una mitocetoscina que se dirige a una enzima de reutilización de la cetona mitocondrial utilizando un cribado virtual de alto rendimiento; sintetizando la mitocetoscina; y probar la mitocetoscina para la actividad de inhibición mitocondrial.

Cheng (Solicitud de Patente de EE. UU. 2007/0292906 A1 describe un método para identificar un compuesto usando un cribado virtual de alto rendimiento (método para identificar un compuesto utilizando métodos de cribado de alto rendimiento; resumen), el método comprende; identificar un compuesto que se dirige a una cetona mitocondrial enzima de reutilización utilizando detección virtual de alto rendimiento (el método comprende la detección de compuestos tales como ACAT1 (enzima de reutilización de cetonas mitocondriales); párrafos [0009], [0019]); y sintetizar el compuesto (el método comprende proporcionar un compuesto (sintetizar compuesto); párrafos [0018] - [0019]); y probar la actividad del compuesto (medición de la actividad enzimática; párrafo [0019]), pero Cheng no revela en qué el compuesto es una mitocetoscina; y probar el compuesto para la actividad de inhibición mitocondrial.

Clement (Solicitud de Patente de EE. UU. 2012/0071465 A1) describe un método para identificar un compuesto usando el cribado (método de cribado de compuestos; resumen); y sintetizar el compuesto (el método comprende proporcionar un compuesto (compuesto de síntesis); resumen; párrafos [0039], [0060]); y probar el compuesto para determinar la actividad de inhibición mitocondrial (medir el compuesto para la actividad inhibitoria contra los ciclos mitocondriales (actividad mitocondrial); resumen; párrafo [0024]), pero Clement no revela un método para identificar una mitocetoscina usando un cribado virtual de alto rendimiento, el método que comprende; identificando un compuesto que se dirige a una enzima de reutilización de cetonas mitocondriales utilizando un cribado virtual de alto rendimiento.

Chang (Solicitud de Patente de EE. UU. 2013/0040327 A1) describe un método para identificar un compuesto utilizando un cribado virtual de alto rendimiento (método de identificación de un compuesto utilizando métodos de cribado de alto rendimiento; resumen), el método comprende; identificar un compuesto que se dirige a una enzima de reutilización de cetonas mitocondriales utilizando un cribado virtual de alto rendimiento (el método comprende el cribado de compuestos como ACAT1 (enzima de reutilización de cetonas mitocondriales); resumen; párrafos [0008], [0012], [0014]); y sintetizar el compuesto (el método comprende proporcionar un compuesto (compuesto de síntesis); párrafos [0012] -

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

[0013]); y probar la actividad del compuesto (medición de la actividad de inhibición; párrafo [0013]), pero Chang no revela en qué el compuesto es una mitocetoscina; y probar el compuesto para la actividad de inhibición mitocondrial.

PubChem, Pappolla, Cheng, Clement y Chang, solos o en combinación, no proporcionan ninguna motivación para un método de identificación de una mitocetoscina mediante el cribado virtual de alto rendimiento y el cribado de fármacos fenotípicos, el método comprende; identificar una mitocetoscina que se dirige a una enzima de reutilización de cetonas mitocondriales utilizando un cribado virtual de alto rendimiento; sintetizando la mitocetoscina; y probar la mitocetoscina para la actividad de inhibición mitocondrial.

Las reivindicaciones 32-42 cumplen los criterios establecidos en el artículo 33(2)-33(3) del PCT porque dependen de la reivindicación 32.

Las reivindicaciones 32 a 42 cumplen los criterios establecidos en el artículo 33(4) del PCT porque el tema puede hacerse o utilizarse en la industria.

REIVINDICACIONES

1-31. (Canceladas)

32. Un método para identificar una mitocetoscina mediante el uso de la prospección virtual de alto rendimiento y la prospección fenotípica de fármacos, el método está
5 caracterizado porque comprende; identificar una mitocetoscina que fija como objetivo una enzima de reutilización de cetona mitocondrial usando la prospección virtual de alto rendimiento; sintetizar la mitocetoscina; y
10 someter a prueba la mitocetoscina por la actividad de inhibición mitocondrial.

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la mitocetoscina se enlaza a OXCT1.

34. El método de conformidad con la reivindicación
15 32, caracterizado porque la mitocetoscina se enlaza a ACAT1.

35. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos es la prospección de fármacos in vitro.

36. El método de conformidad con la reivindicación
20 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de agotamiento de ATP.

37. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de la tasa de acidificación
25 extracelular.

38. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la prospección fenotípica de fármacos comprende un ensayo de la tasa de consumo de oxígeno.

39. El método de conformidad con la reivindicación
30 32, caracterizado porque comprende además someter a prueba la mitocetoscina por la actividad anticancerosa.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la actividad anticancerosa sometida
35 a prueba es la formación de mamoesferas.

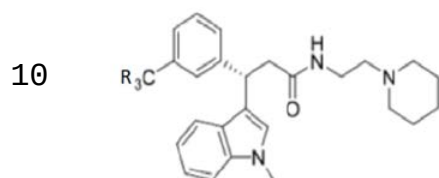
41. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la actividad anticancerosa sometida a prueba es la migración de células.

42. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque comprende además someter a prueba la mitocetoscina por la actividad antimicrobiana.

43. (Cancelada)

5 44. (Cancelada)

45. Una mitocetoscina, caracterizada porque comprende la fórmula general:



, en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico.

46. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque R comprende flúor.

47. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad anti-envejecimiento.

48. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina posee por lo menos una de la actividad radiosensibilizante y actividad fotosensibilizante.

49. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad antimicrobiana.

50. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células madre cancerosas hacia agentes quimioterapéuticos.

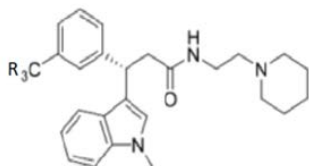
5 51. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células madre cancerosas hacia sustancias naturales.

10 52. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células madre cancerosas hacia la restricción calórica.

15 53. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la mitocetoscina se enlaza a por lo menos una de OXCT1, OXCT2, ACAT1 y ACAT2.

54. Un método para tratar un cáncer, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitocetoscina que comprende la fórmula general:

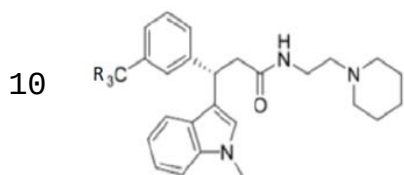
20



25 , en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, 30 heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

55. El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque R comprende flúor.

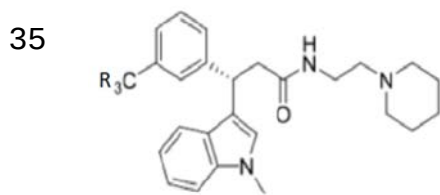
56. Un método para tratar una infección microbiana, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitocetoscina que comprende la fórmula general:



, en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

57. El método de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque R comprende flúor.

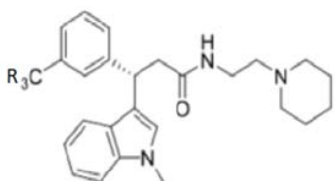
58. Un método para tratar una condición relacionada con la edad, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitocetoscina que comprende la fórmula general:



, en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

59. El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque R comprende flúor.

60. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como ingrediente activo, una mitocetoscina que comprende la fórmula general:

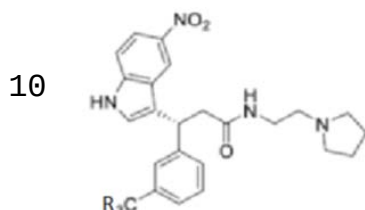


, en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido

benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

61. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, caracterizada porque R comprende
5 flúor.

62. Una mitocetoscina, caracterizada porque comprende la fórmula general:



, en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos
15 carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido
20 benzoico y derivados basados en ácido benzoico.

63. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 62, caracterizada porque R comprende flúor.

64. La mitocetoscina de conformidad con la
30 reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad anti-envejecimiento.

65. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad radiosensibilizante.

35 66. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina posee actividad fotosensibilizante.

67. La mitocetoscina de conformidad con la

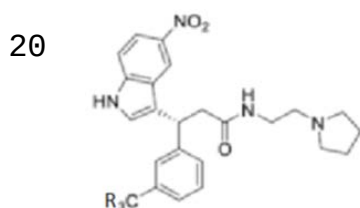
reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células madre cancerosas hacia agentes quimioterapéuticos.

68. La mitocetoscina de conformidad con la
5 reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina
sensibiliza las células madre cancerosas hacia sustancias
naturales.

69. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina sensibiliza las células madre cancerosas hacia la restricción calórica.

70. La mitocetoscina de conformidad con la reivindicación 62, caracterizada porque la mitocetoscina se enlaza a por lo menos una de la OXCT1, OXCT2, ACAT1 y ACAT2.

15 71. Un método para tratar un cáncer, caracterizado porque comprende administrar a un paciente necesitado del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mitocetoscina que comprende la fórmula general:

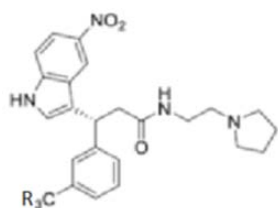


 , en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

72. El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque R comprende flúor.

73. El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque comprende además administrar un
5 substrato de soporte mitocondrial que comprende por lo menos uno de glucosa, piruvato, lactato, ácidos grasos y acetil-carnitina.

74. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como ingrediente activo, una mitocetoscina
10 que comprende la fórmula general:



15 , en donde R se puede seleccionar del grupo que consiste de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcanos, alcanos cíclicos, derivados basados en alcano, alquenos, alquenos cíclicos, derivados basados en alqueno, alquinos, derivado basado en alquino, cetonas, derivados basados en cetona, aldehídos, derivados basados en aldehído, ácidos carboxílicos, derivados basados en ácido carboxílico, éteres, derivados basados en éter, ésteres y derivados
20 basados en éster, aminas, derivados basados en amino, amidas, derivados basados en amida, areno monocíclico o policíclico, heteroarenos, derivados basados en areno, derivados basados en heteroareno, fenoles, derivados basados en fenol, ácido benzoico y derivados basados en ácido benzoico; y un portador
25 farmacéuticamente aceptable.

75. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 74, caracterizada porque R comprende flúor.

35

ANTE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Solicitantes: LUNELLA BIOTECH, INC. y colaboradores.

Solicitud Internacional No. PCT/US2018/039354

Fecha de Presentación Internacional: Junio 25, 2018

Título: MITOCETOCINAS: AGENTES TERAPÉUTICOS BASADOS EN MITOCONDRIAS QUE FIJAN COMO OBJETIVO EL METABOLISMO DE CETONAS EN CÉLULAS CANCEROSAS

Abril 18, 2019

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Comisionado de Patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

Señor:

ENMIENDA BAJO EL ARTÍCULO 34 DEL tcp

CARTA EXPLICATIVA

En respuesta al Informe de búsqueda internacional y la Opinión escrita del 25 de octubre de 2018 ("ISR / WO"), y dentro de los límites de tiempo permitidos, los Solicitantes respetuosamente brindan las Reivindicaciones de Reemplazo adjuntas, según se enmendaron en virtud del Artículo 34. Se adjuntan ocho (8) nuevas hojas de reivindicaciones de reemplazo para reemplazar las reivindicaciones en las páginas 25-30 de la solicitud presentada originalmente. Los solicitantes proporcionan la siguiente descripción de las modificaciones realizadas en virtud del Artículo 34. No se ha agregado ninguna materia nueva.

- Reivindicaciones 1-31 se cancelaron.
- Reivindicaciones 32-42 están sin cambios.
- Reivindicaciones 43-44 se cancelaron.
- Reivindicaciones 45-75 son nuevas.

La base para las nuevas reivindicaciones se puede encontrar en la Descripción original de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 45-61: Al menos los párrafos [0033], [0041], [0053], [0054], Figs. 2 y 8A, y reivindicaciones originales 16-24.

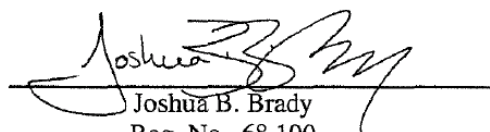
- Reivindicaciones 62-75: Al menos párrafos [0039]-[0041], [0053], [0054], Figs. 2 y 8B, y las reivindicaciones originales 16-24.

Los solicitantes aprecian la indicación en el ISR/WO de que las reivindicaciones 32-42 cumplen con los criterios del Artículo 33(2)-(4) del PCT. Las nuevas reivindicaciones, dirigidas a compuestos específicos de mitocetoscina, son novedosas, no solo por las estructuras químicas generales y específicas mencionadas, sino también por los métodos y propiedades mencionadas en las nuevas reivindicaciones.

La descripción original proporciona soporte para las Reivindicaciones de reemplazo, y no se ha agregado ninguna materia nueva. En caso de que una llamada telefónica facilite la tramitación, se invita a la Oficina a llamar al suscrito al número que figura a continuación.

Respetuosamente,

NIXON & VANDERHYE P.C.


Joshua B. Brady
Reg. No. 68,190

Por:

Adjuntos:

Hojas de reemplazo

Demanda

Nixon & Vanderhye, P.C.
901 North Glebe Road, 11avo Piso
Arlington, VA 22203-1808
Teléfono: (703) 816-4000
Fax: (703) 816-4100