

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE.

ASUNTO	Radicación	08-075144
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	11 27 4 4
	Folios	008

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/SE2007/000068
Fecha de Presentación Internacional 25/Enero/2007.

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

Documentos estudiados:

Descripción:	Folios 23 a 138	21/julio/2008
Reivindicaciones:	Folios 139 a 159	21/julio/2008
Dibujos:	Folio 160 a 166	21/julio/2008
Prioridad:	US 60 762654	27/enero/06

1. Análisis de la Prioridad

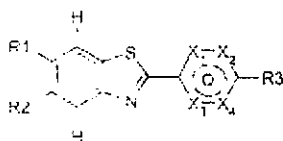
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Nuevos Benzotiazoles sustituidos con heteroaril"

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos útiles para obtener imágenes de los depósitos de amiloide en pacientes vivos, sus composiciones, métodos de uso y procesos para realizar tales compuestos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una serie de compuestos de fórmula (I) y las composiciones que lo contienen caracterizadas por un anillo de benzotiazol sustituido en la posiciones 2,5,6 y donde se encuentra que en la posición 2 el sustituyente es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, el cual a su vez está monosustituido.



Compuesto I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/4436 // 496; A61P25/28; C07D417/04 // 14 y C07D513/04.

3. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 41 a 44 y 49 a 51 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 38 y 46 a 48 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

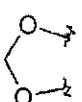
5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque el objeto de la reivindicación 2 es similar al objeto de la reivindicación 1 y se repiten innecesariamente, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones como "Q es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos N-átomos donde X₁,X₂,X₃ o X₄son independientemente seleccionado de N o C y donde uno o dos de X₁,X₂,X₃ o X₄ es N y el resto es C y si X₄ es C, dicho C es opcionalmente sustituido por fluoro o yodo", " G₂ es fenil o heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo,yodo,metil y metoxi" y " y uno o más de los átomos de la fórmula I son opcionalmente un isótopo detectable" no permite determinar la extensión del objeto de la reivindicación. Se sugiere definir las posiciones y nombres de los heteroátomos, sustituyentes y isótopos para restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Radical	Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud	Sustituyentes soportados en la descripción a través de las realizaciones preferidas
R1	hidrógeno, halo, alquilo C ₁₋₅ , C ₁₋₆ fluoroalquilo, C ₁₋₃ alquilenooC1 alquilo, C ₁₋₃ alquilenoo C ₁₋₃ fluoroalquil, C ₁₋₃ alquilenooNH ₂ , C ₁₋₃ alquilenooNHC ₁₋₃ alquilo, C ₁₋₃ alquilenooN(C ₁₋₃ alquilo) ₂ , C ₁₋₃ alquilenooNHC ₁₋₃ fluoroalquilo, C ₁₋₃ alquilenooN(C ₁₋₃ fluoroalquilo) ₂ , C ₁₋₃ alquilenooN(C ₁₋₃ alquilo)C ₁₋₃ fluoroalquilo, hidroxil, alquilo C ₁₋₆ alcoxi C ₁₋₆ fluoroalcoxi, amino, NHC ₁₋₃ alquil, NHC ₁₋₃ fluoroalquilo, N(C ₁₋₃ alquilo) ₂ , N(C ₁₋₃ fluoroalquilo) ₂ , N(C ₁₋₃ alquilo)C ₁₋₃ fluoroalquilo, NH(CO)C ₁₋₃ alquilo, NH(CO)C ₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C ₁₋₃ alquilo, COOH, (CO)C ₁₋₃ alcoxi, (CO)C ₁₋₃ fluoroalcoxi, NHSO ₂ C ₁₋₃ alquilo, NHSO ₂ C ₁₋₃ fluoroalquilo, (CO)C ₁₋₃ alquilo, (CO)C ₁₋	hidrógeno, halo, C ₁₋₅ alquil, C ₁₋₃ fluoroalquil, amino, NHC1-3 alquil, NHC1-3 fluoroalquil, N(C ₁₋₃ alquil) ₂ , N(C ₁₋₃ fluoroalquil) ₂ , N(C ₁₋₃ alquil) C ₁₋₃ fluoroalquil, NH(CO) C ₁₋₃ alquil, NH(CO) C ₁₋₃ fluoroalquil, NHSO ₂ C ₁₋₃ alquil, NHSO ₂ C ₁₋₃ fluoroalquil, (CO)NH ₂ ,

	3fluoroalquilo, (CO)NH₂, (CO)NH C₁₋₃alquilo, (CO)NHC₁₋₃fluoroalquilo, (CO)N(C₁₋₃alquilo)₂, (CO)N(C₁₋₃fluoroalquilo)₂, CO)N(C₁₋₃alquilo)C₁₋₃fluoroalquilo, (CO)N(C₂₋₄alquileneno), (CO)N(C₂₋₄fluoroalquileneno), ciano y SO₂NH₂	(CO)NHC₁₋₃alquil, (CO)NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃alquil) C₁₋₃fluoroalquil, ciano, SO₂NH₂
R2	hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, C₁₋₆fluoroalquilo, C₁₋₃alquilenenoOC1 alquilo, C₁₋₃alquilenenoO C₁₋₃fluoroalquil, C₁₋₃alquilenenoNH₂, C₁₋₃alquilenenoNHC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alquilenenoN(C₁₋₃alquilo)₂, C₁₋₃alquilenenoNHC₁₋₃fluoroalquilo, C₁₋₃alquilenenoN(C₁₋₃fluoroalquilo)₂, C₁₋₃alquilenenoN(C₁₋₃alquilo)C₁₋₃fluoroalquilo, hidróxido, alquilo C₁₋₆alcoxi C₁₋₆fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, N(C₁₋₃alquilo)₂, N(C₁₋₃fluoroalquilo)₂, N(C₁₋₃alquilo)C₁₋₃fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃alquil, NH(CO)C₁₋₃fluoroalquil, (CO)C₁₋₃alquil, COOH, (CO)C₁₋₃alcoxi, (CO)C₁₋₃fluoroalcoxi, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)C₁₋₃alquil, (CO)C₁₋₃fluoroalquil, (CO)NHC₁₋₃alquil, (CO)NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, CO)N(C₁₋₃alquil)C₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(<), (CO)N(C₂₋₄fluoroalquileneno), ciano o	hidrógeno, halo, C₁₋₅alquil, C₁₋₃fluoroalquil, amino, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, N(C₁₋₃alquil)₂, N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃alquil) C₁₋₃fluoroalquil, NH(CO) C₁₋₃alquil, NH(CO) C₁₋₃fluoroalquil, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃alquil, (CO)NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃alquil) C₁₋₃fluoroalquil, ciano.
R1 y R2 juntos		
R3	Fluoro, bromo, yodo, alquiloC₁₋₄, C₁₋₄fluoroalquilo, trifluorometil, C₁₋₃alquilenenoOC₁₋₃alquil, C₁₋₃alquilenenoOC₁₋₃fluoroalquil, C₁₋₃alquilenenoNH₂, C₁₋₃alquilenenoNHC₁₋₃alquil, C₁₋₃alquilenenoNH(C₁₋₃alquil)₂, C₁₋₃alquilenenoNHC₁₋₃fluoroalquil, C₁₋₃alquilenenoN(C₁₋₃fluoroalquil)₂, C₁₋₃alquilenenoN(C₁₋₃alquil)C₁₋₃fluoroalquil, hidro, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄fluoroalcoxi, amino, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, N(C₁₋₃alquil)₂, N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃alquil)C₁₋₃fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃alquil, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, N(C₁₋₃alquil)₂, N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, CO)N(C₁₋₃alquil)C₁₋₃fluoroalquil, (CO)NHC₁₋₃alquil, (CO)NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, CO)N(C₁₋₃alquil) C₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(C₂₋₄alquileneno) (CO)N(C₂₋₄fluoroalquileneno), (CO)NH₂ G2, SO₂NH₂, SO₂NH₂C₁₋₃alquil, SO₂NH₂C₁₋₃fluoroalquil, SO₂N(C₁₋₃alquil)₂, SO₂N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, SO₂N(C₁₋₃alquil) C₁₋₃fluoroalquil, ciano, SO₂C₁₋₆alquil, SC₁₋₆alquil, N(C₄₋₆alquil) y G1	fluoro, bromo, iodo, C₁₋₄alquil, C₁₋₃fluoroalquil, amino, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, N(C₁₋₃alquil)₂, N(C₁₋₃fluoroalquil)₂, N(C₁₋₃alquil)C₁₋₃fluoroalquil, NH(CO)C₁₋₃alquil, NH(CO)C₁₋₃fluoroalquil, NHC₁₋₃alquil, NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)NH₂, (CO)NHC₁₋₃alquil, (CO)NHC₁₋₃fluoroalquil, (CO)N(C₁₋₃alquil)₂, (CO)N(C₁₋₃alquil)C₁₋₃fluoroalquil, Ciano, NH(CO)C₁₋₃alquil G2, N(C₁₋₃alquil)O(C₁₋₃alquil) NH(CO)G2, (CO)NH₂G2, SO₂NH₂, SO₂C₁₋₆alquil, SC₁₋₆alquil, SC₁₋₃fluoroalquil G1

X ₅	O, NH, NC ₁₋₃ alquilo y NC ₁₋₃ fluoroalquilo;	O, NH, NC ₁₋₃ alquilo y NC ₁₋₃ fluoroalquilo
X ₁ , X ₂ y X ₃	N o C	N o C
X ₄	N o C y si es C este puede estar opcionalmente sustituido por fluoro o yodo	N o C
G2	fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, iodo, metil y metoxi;	No refiere
Q	fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, bromo, iodo, metil y metoxi;	No refiere

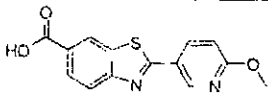
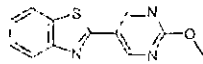
6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a por lo menos 2, Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado por son derivados del (piridin-2 ó 3-il)-1,3-benzotiazol
- 2° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado porque son derivados del (pirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol

La solicitud de patente no cumple con el requisito de unidad de invención debido a refiere 2, Grupos Inventivos de acuerdo con las realizaciones preferidas, los cuales son descritos a continuación:

GRUPO INVENTIVO	CARACTERÍSTICA ESENCIAL DE GRUPO INVENTIVO (Estructura química central)	REALIZACIONES PREFERIDAS DEL GRUPO INVENTIVO (Ejemplos)
1	 Compuesto 8	1-34,36-46 y 53-74
2	 Compuesto 35	35 y 47-53

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

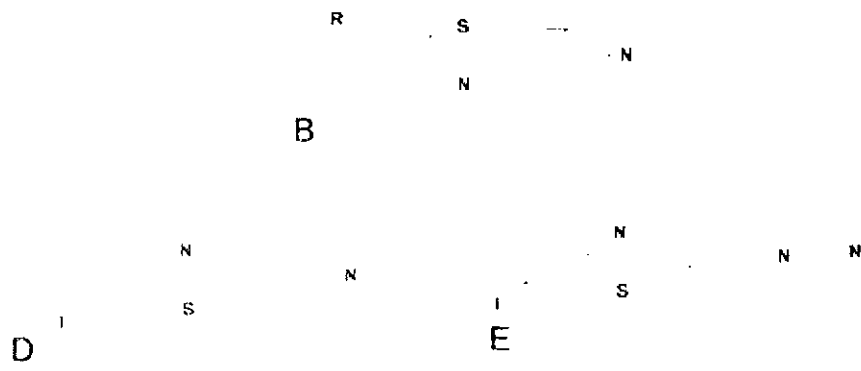
7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la

solicitud de prioridad: enero 27 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

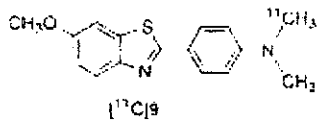
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	The journal of biologic chemistry 2005 mar 4; 280(9):7677-84.	Evidence for the presence of three distinct binding sites for the thioflavin t class of Alzheimer's disease pet imaging agents on beta-amyloid peptide fibrils.	4/marzo/2005
D2	Remington farmacia Alfonso R. (DRT) Gennaro -- 2003: 530-532	Reemplazos isostéricos	2003
D3	J. Med. Chem 2003, 46, 2740-2754	Synthesis and Evaluation of 11 C- Labeled 6-Substituted 2- Arylbenzothiazoles as Amyloid Imaging Agents	05/abril/2003

D1: <http://www.jbc.org/content/280/9/7677.full.pdf+html> divulga (Pág. 03, Fig.01) los siguientes compuestos empleados para la detección depósitos amiloides y útiles para la detección y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.



D2. divulga (Pág. 530, Ren. 27) el reemplazo isostérico con lo cual “se logra obtener compuesto estrechamente relacionados con propiedades mejoradas con mayor potencia y menores efectos colaterales”

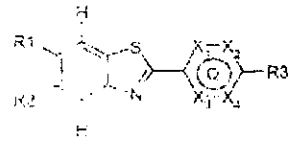
D3. divulga (Pág. 3, Esq. 2) el compuesto 9 el cual es un derivado2- arilbenzotiazol radiomarcado empleado como agente para obtener imágenes de placas amiloides.



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

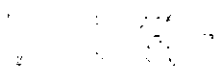
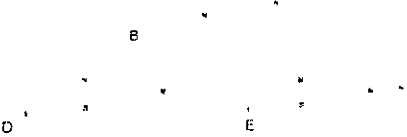
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I derivados del (piridin-2 ó 3-il)-1,3-benzotiazol.



Compuesto I

Técnica:

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula I  Compuesto I	Los compuestos B, D y E 
R1 Metilo o Hidrógeno	R Metilo o Hidrógeno
R2 Halógeno	Yodo
X₁, X₂ y X₃ Carbono	Carbono
X₄ N (Piridina)	Carbono
R3	Dimetil amina ó metil amina ó metilpiperazina

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan una serie de compuestos derivados del 2-fenil 1,3-benzotiazol empleados para obtener imágenes de los depósitos de amiloide.

La diferencia entre el compuesto de la reivindicación 1 de la invención representada por los realizaciones preferidas 24, 28, 44, 53, 54, 62, 64 y 66 y los compuestos divulgados en D1 consiste 1.) En que los compuestos objeto de la invención se define que **X₁, X₂, X₃ y X₄** de grupo  pueden ser carbono o nitrógeno, pero que por los menos uno de ellos es un heteroátomo y que el documento D1 define la totalidad como carbono conformando un fenilo.

El efecto que logra el sustituir un átomo de carbono por un nitrógeno en el fenilo es proporcionar una serie de compuestos alternativos para obtener imágenes de los depósitos de amiloide y por la tanto útiles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

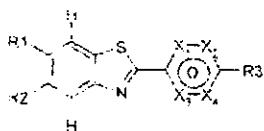
Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos B, D y E conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos para obtener imágenes de los depósitos de amiloide y por la tanto útiles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer".

Sin embargo, el documento D2 divulga el reemplazo isostérico con lo cual "se logra obtener compuesto estrechamente relacionados con propiedades mejoradas con mayor potencia y menores efectos colaterales" entre radicales bioisósteros como lo son los radicales fenilo y piridina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificaría la estructura de los compuestos B, D y E conocidos en D1" como se describe en la página 530, divulgado en el documento D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

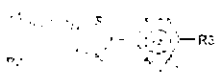
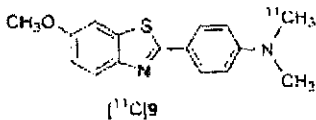
Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-6 y 8-13 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 15 consiste en un compuesto de fórmula I, que caracterizado por ser derivados del (piridin-2 ó 3-Il)-1,3-benzotiazol y tener un ¹¹C.



Compuesto I.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3
Un compuesto de fórmula I  Compuesto I	El compuesto 9  [¹¹ C]9
R1 Metoxi	Metoxi
R2 Hidrógeno	Hidrógeno
 Piridina	Fenilo
R3 N(Me) ¹¹ CH ₃	Dimetil amina [¹¹ C]

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan una serie de compuestos derivados del 2-fenil 1,3-benzotiazol que caracterizado por que tiene un ¹¹C y son empleados para obtener imágenes de los depósitos de amiloide.

La diferencia entre el compuesto de la reivindicación 1 de la invención y el compuesto divulgado en D1 consiste 1.) En que los compuestos objeto de la invención se define que X₁, X₂, X₃ y X₄ de grupo  pueden ser carbono o nitrógeno, pero que por los menos uno de ellos es un hétéroátomo y que el documento D3 define la totalidad como carbono conformando un fenilo.

El efecto que logra el sustituir un átomo de carbono por un nitrógeno en el sustituyente fenilo es obtener una serie de compuestos alternativos para obtener imágenes de los depósitos de amiloide y por la tanto útiles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto 9 conocido en D3 para obtener compuestos alternativos para obtener imágenes de los depósitos de amiloide y por la tanto útiles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer”.

Sin embargo, el documento D2 divulga el reemplazo isostérico con lo cual “se logra obtener compuesto estrechamente relacionados con propiedades mejoradas con mayor potencia y menores efectos colaterales” entre radicales bioisósteros como lo son los radicales fenilo y piridina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificaría la estructura el compuesto 9 conocidos en D3 como se describe en la página 530, divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 24 a 27 no mencionan características inventivas adicionales a la reivindicación 15 tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

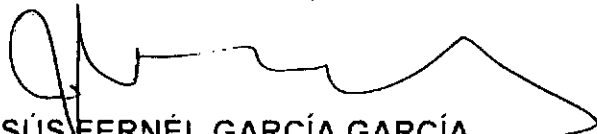
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	The journal of biologic chemistry 2005 mar 4:280(9):7677-84.	1-6 y 8-13	Nivel Inventivo
D2	Remington farmacia Alfonso R. (DRT) Gennaro - 2003: 530-532	1-7, 8-13, 15 y 24-27	Nivel Inventivo
D3	J. Med. Chem. 2003, 46, 2740-2754	15 y 24-27	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante (60 días) y presentarla por escrito.

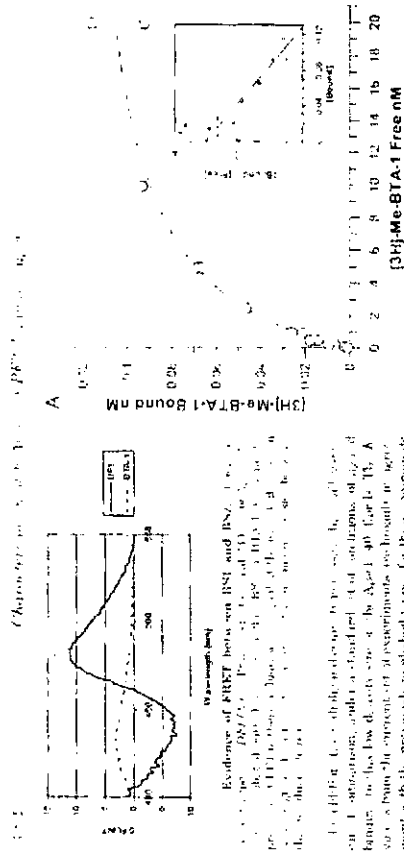
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESÚS FERNÉL GARCÍA GARCÍA
 Director de Nuevas Creaciones (E)

25 JUL 2012

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero. 
 Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón. 
 Aprobado por: Jesús Fernél García García.

[illegible]

fibrils have not been rigorously examined, raising doubts over the true significance of the clinical investigations performed to date. We have developed and performed a range of assays that, for the first time, have allowed a full analysis of the limiting of α -synuclein by the TTR^{Val30Met} allele. Our results, in a series of *Thy1* mice, were in step with the previous studies. Our results are consistent with the presence of a previously described binding site (BS1) to which all of the core-units bind with high affinity, but also demonstrate the presence of two additional high-affinity and much weaker binding sites (BS2 and BS3). The finding of these additional binding sites on the A β peptide in fibrils may help resolve a number of questions surrounding the nature of the central defect in AD as well as help with other neurodegenerative diseases.

The inability to detect fibrinogen binding at 100°C by western blotting to fibrins may be due to a number of related factors. First, relative contributions of these α and β binding sites, which have PLT/AF at an average, would be small relative to two other major fibrinogen binding sites, BSI and BS2. By assuming that a ligand binds to a receptor in a 1:1 ratio, the relative increase in the number of bound sites, as the observed signal, from BS1 would be a tenth or a hundredth smaller than that observed at BSI and BS2, respectively. In addition, it is possible that ligand binding to BS1, in a significantly greater or smaller proportion to ligand binding to BS2, is making it difficult to detect by either PLT/AF or anti-fibrinogen measurements.

Evidence That BSI, BS2, and BS1 Are Unequally Distributed on the AG Fibris. Although the PRET data were able to demonstrate that BSI and BS2 were in close proximity on the same membrane, the relative data do not directly imply that the same AF ligand, the red blood cells do not directly imply that the same population of fibrils. To address this issue, we separated the AF fibrils by density gradient ultracentrifugation using a method adapted from Ward *et al.* (27), and we assessed the resulting fractions for Ag immunoreactivity and then for T and FIIIBs (FPA) binding (Fig. 6).

This is consistent with the expected high molecular mass of the NP fibrils and similar to that found previously using this method (27). Fraction 5 is a small dimeric on the main peak of the NP fibril preparation and is a second population of high molecular mass species in the fibrillar preparation, although of lesser mass than fraction 3.

The bound binding properties of both the T183 probe and U186-BTA-1-BSA probe to the α fractions display an identical pattern both to each other and also to the spent obtained from the NP immunized Thise. fractions support the idea that the antigen-binding sites are uniformly distributed across the NP fibril preparation and are not restricted to morphologically distinct subpopulations of polymers.

poly T183-BSA

The development of novel useful PET agents for the detection of SIRS is being widely pursued because of the clinical importance of its imaging would have. However, aside from the binding properties of these respective PET agents to A

[illegible]

Downloaded from www.joc.nip by guest, on July 15 2012

The K_{d} value is significantly higher than the previously reported K_{d} value for this compound of 20 nM (17) and the low K_{d} value of 10 nM for the ligand-binding site per 2000 A31-1 polypeptide monomers is consistent with that found for other A31-1 monomers such as 6-OH IFX-1/21B and IFX-1 (8).

The data from this set of experiments were consistent with the identification of the previously described α and β low-affinity sites on A31-1 (30). Evidently, the ligand-binding site on A31-1 is a dimeric structure, as the binding of the site was clearly differentiated from 4:1 and 1:1 stoichiometries. It is suggested that this represents a dimeric class of binding sites (31) named D23.

In competitive-binding assays, all of the ligands tested were found to displace ^{125}I -Me-IFX-1 in a manner consistent with a single class of binding sites on the A31-1. E.g., 10% of the K_{d} monomers derived from these assays were significantly lower than this value, derived from both the ELINT-1 and Ths-1 fluorimetric competition assays. However, again the α and β order of binding, if it exists, was conserved between the cathodic and anodic monomer assays (Table I).

Figure 1 shows a schematic diagram of a two-dimensional lattice structure. The lattice is composed of two types of sites, represented by circles with a dot and circles with a cross. These sites are arranged in a regular grid. A central site is highlighted with a larger circle and a dot. Arrows indicate the direction of the lattice vectors. The diagram is labeled with 'a' and 'b' for the lattice constants and 'z' for the vertical coordinate.

Figure 1 consists of two plots, A and B, showing the fraction bound of Thio I versus [Concator] μM . Both plots have a logarithmic x-axis for [Concator] μM ranging from 10^{-4} to 10^{-1} and a linear y-axis for Fraction bound Thio I ranging from 0 to 1.0. Plot A shows data for 100% and 50% relative humidity. Plot B shows data for 100% and 50% relative humidity.

Fig. 1. Fluorescent competition assays. The displaced curves show the fractional binding of ThT to A β in the presence of the non-fluorescent competitor, lysozyme. [A β] = 10 μ M; [ThT] = 10 μ M; [Lysozyme] = 10 μ M; [Competitor] = 10 μ M.

Excerpt from the *Section*

General Methods.

$$\chi_{\text{col}}(H, \mathcal{A}) \leq \chi_{\text{col}}(H, \mathcal{A} \cup \{e\}) + \chi_{\text{col}}(H, \mathcal{A} \cup \{e\})$$

2,4-Dinitrophenyl 4-methyl-5-oxo-3-oxohexanoate 15g (33.3 mmol) was dissolved in 100 ml of dichloromethane. 33.3 mmol of triethylamine was added. The mixture was stirred with ethanol (10 ml) and a few aqueous drops of sodium hydroxide solution (5% w/v) was added. The reaction mixture was diluted with water, the organic layer was washed with 10% aqueous sodium hydroxide, the A.M.s. of this solution were added (1 ml) twice, it was dried with a solution of anhydrous calcium chloride (5 g), 4 ml of water was added (10 ml), the reaction mixture was filtered for 10 min, and then allowed to cool to room temperature. The product was obtained after a single wash of the residue and pressure and was obtained as a white powder. Yield 10.5 g of crude product, which was used for 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100.

2-ethoxy-1-(dimethylamino)phenyl)-6-methylbenzothiazole (9). 2.0 g (6.0 mmol) NaOEt in 20 mL THF was added to a solution of 2.1 g (6.0 mmol) 2-ethoxy-1-methylbenzothiazole (7) in 150 mL THF. The mixture was stirred at 60°C for 4.5 h, cooled, and poured into 200 mL of 10% aqueous NaOH . The mixture was extracted with 100 mL of CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with 100 mL of 10% aqueous NaOH and 100 mL of water, dried over CaH_2 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (10% CH_2Cl_2 in CH_2Cl_2) to give 1.2 g (32%) of 2-ethoxy-1-(dimethylamino)phenyl)-6-methylbenzothiazole (9). Analysis of $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$ (267.36) calcd: C, 72.43%; H, 6.94%; N, 9.63%. Found: C, 72.33%; H, 6.94%; N, 9.63%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.40 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.20 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.15 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.80 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.70 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.65 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.60 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.55 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.50 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.45 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.40 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.25 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.20 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.15 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.10 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.05 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.00 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.95 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.90 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.85 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.80 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.70 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.65 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.60 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.55 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.50 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.45 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.40 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.25 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.20 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.15 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.10 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.05 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.00 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.95 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.90 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.85 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.80 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.70 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.65 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.60 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.55 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.50 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.45 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.40 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.25 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.20 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.15 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.10 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.05 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.00 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.95 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.90 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.85 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.80 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.70 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.65 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.60 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.55 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.50 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.45 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.40 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.25 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.20 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.15 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.10 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.05 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.00 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.95 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.90 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.85 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.80 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.70 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.65 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.60 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.55 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.50 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.45 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.40 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.25 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.20 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.15 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.10 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.05 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.00 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.95 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.90 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.85 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.80 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.70 (d, 2H

[illegible]

