

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-1267- -6	FECHA: 2013-12-13 17:33:15
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-1267- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23100
 Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2011/51256				
Fecha de Presentación Internacional	04/07/2011				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N°13-001267-00000-0000	Enero 3 de 2013
Reivindicaciones	Radicado N°13-001267-00000-0000	Enero 3 de 2013
	Radicado N°13-001267-00003-0000	Abril 17 de 2013
Prioridad:	US 61/361,585	Agosto 4 de 2010

2. 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.

3. Objeto de la invención

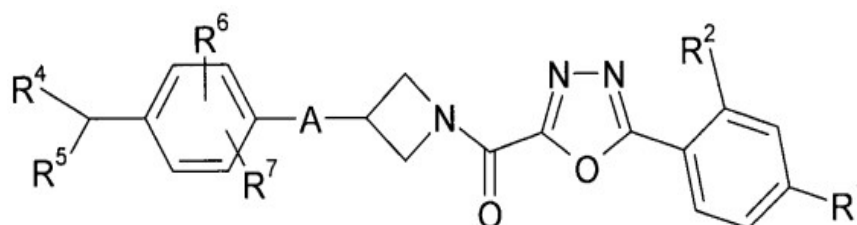
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio presente en el Radicado N°13-001267-00003-0000 está compuesto por 12 reivindicaciones será estudiado en su totalidad, porque se incluye el pago por las reivindicaciones adicionales 11 y 12, de acuerdo con el recibo presente en la página 3 del Radicado N°13-001267-00003-0000,.

Título de la solicitud: “Compuestos derivados de (3 – (4 – (aminometil) fenoxi o feniltio) azetidin 1 – il) (5 – fenil – 1, 3, 4 – oxadiazol – 2 – il) metanona, activos como antagonistas del receptor MCH” (Modificación realizada en el Radicado N°13-001267-00003-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos alternativos con actividad inhibidora de la Hormona concentradora de Melanina (MHC), para el tratamiento de la obesidad y la ansiedad.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de (3 – (4 – (aminometil) fenoxi o feniltio) azetidin 1 – il) (5 – fenil – 1, 3, 4 – oxadiazol – 2 – il) metanona, con actividad inhibidora de la Hormona concentradora de Melanina (MHC), para el tratamiento de la obesidad y la ansiedad.

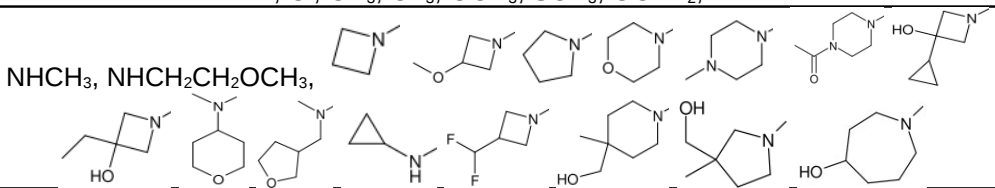


El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): [A61K31/4245](#); [C07D413/06](#); [C07D413/14](#).

4. De la Solicitud de la Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 no es concisa porque se mencionan sustituyentes los cuales a pesar de ser restricción de una generalidad tales como “alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilen C₁₋₄, heterociclo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O ó S, alcanoilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, N-alquilcarbamoilo C₁₋₄, N-N- dialquilcarbamoilo C₁₋₄, entre otros” se amplía la posibilidad de obtener muchos posibles compuestos, sumado a la presencia de los sustituyentes R^a y R^b definidos ampliamente, se incrementa la complejidad de la presenta solicitud y por lo tanto, no es posible definir de forma certera el verdadero alcance de lo que se desea proteger. Por lo tanto, se solicita realizar una restricción muchísimo más razonable de los sustituyentes de la presente invención, de tal forma que a partir de estos se obtengan los compuestos sintetizados, probados y que representan la solución al problema técnico planteado dentro de la presente invención. Se solicita mencionar específicamente los sustituyentes empleados (por ejemplo, en vez de mencionar alquilo C₁₋₄, mencionar si es metil, etil, isopropil, butil; en vez de mencionar heterociclo de 4 a 7 miembros, mencionar si es azetidina, furano, tiofeno, piridina, piperazina, oxazol, oxazina, pirano, tiazina, pirazol, imidazol, tiazol, etc...). Es cierto que un inventor esta en el pleno derecho de proteger su invención en la extensión que desee siempre y cuando se conserve un único concepto inventivo, sin embargo, el artículo 30 de la Decisión 486 determina que las reivindicaciones que definen una invención deben ser claras, concisas y estar plenamente detalladas en el capítulo descriptivo. Se sugiere al solicitante realizar dicha restricción, de acuerdo a lo que se muestra en la siguiente tabla:

Sustituyente	Soportado en la descripción
A	O, S
R ¹	H
R ²	H, Cl, CH ₃ , CF ₃ , OCH ₃ , SCH ₃ , OCHF ₂ ,
R ⁴	
R ⁵	H, CH ₃ ,
R ⁶ y R ⁷	H, Cl, F, CH ₃ , OCH ₃ ,

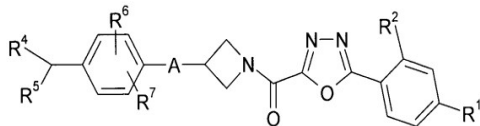
Se solicita realizar las mismas restricciones requeridas en la reivindicación 1, para el objeto descrito en las reivindicaciones 3 y 4, dado que se definen de manera amplia, a pesar de que las Fórmulas estructurales II y IIA son más detalladas.

La reivindicación 11 no es concisa, porque se mencionan términos generales como “grupo saliente”, “base”, “opcionalmente en presencia de un solvente adecuado”, “agente reductor” los cuales se consideran muy generales y no todas las sustancias que cumplen con estas funciones son empleadas en la presente invención. Se solicita mencionar específicamente los reactivos y las condiciones de reacción empleadas para obtener los compuestos de la presente invención.

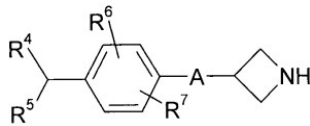
5. Unidad de Invención (Art 25 D 486)

La presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención, porque se han identificado 7 Grupos Inventivos diferentes, los cuales no cumplen con un concepto inventivo común y son los siguientes:

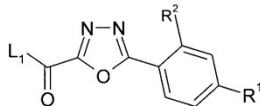
- Grupo Inventivo 1: Compuesto de la Fórmula I y obtención de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11



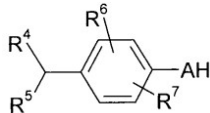
- Grupo Inventivo 2: Compuesto intermediario de la Fórmula IV, de acuerdo con las reivindicación 12.



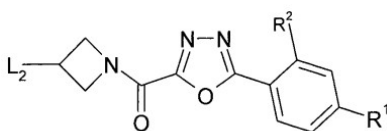
- Grupo Inventivo 3: Compuesto intermediario de la Fórmula V, de acuerdo con las reivindicación 12.



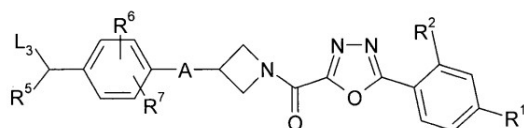
- Grupo Inventivo 4: Compuesto intermediario de la Fórmula VI, de acuerdo con las reivindicación 12.



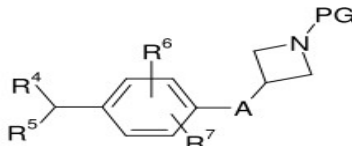
- Grupo Inventivo 5: Compuesto intermediario de la Fórmula VII, de acuerdo con las reivindicación 12.



- **Grupo Inventivo 6:** Compuesto intermediario de la Fórmula IX, de acuerdo con las reivindicación 12.



- **Grupo Inventivo 7:** Compuesto intermediario de la Fórmula XI, de acuerdo con las reivindicación 12.



Por lo tanto, se solicita presentar las respectivas solicitudes divisionales para cada uno de los Grupos Inventivos mencionados o se solicita restringir la presente invención a un solo Grupo Inventivo, eliminando de la presente solicitud los demás Grupos Inventivos

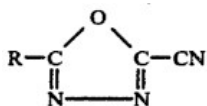
6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 4 de agosto de 2010.

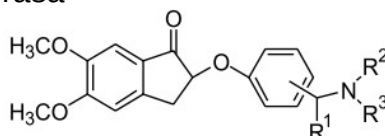
Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US4212867	"2 – cyano – 5 – substituted 1,3,4 oxadiazoles and fungicidal compositions containing them"	Julio 15 de 1980
D2	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.</i> 2005. 15; 3834 – 3837	"Design, synthesis, and evaluation of 2 – phenoxy – indan – 1 – one derivatives derivatives as acetyl cholinesterases inhibitors"	Julio 1 de 2005
D3	WO2009135842	"Azetidines and cyclobutanes as hystamine H3 receptor antagonist"	Noviembre 12 de 2009

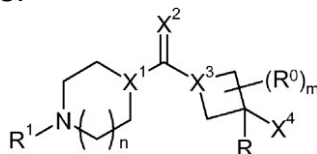
El documento D1¹ divulga compuestos derivados de oxadiazol, con actividad fungicida.



El documento D2² divulga derivados de 2 – fenoxi indan – 1 – ona, con actividad inhibidora de acetilcolinesterasa



El documento D3³ divulga derivados de azetidina y ciclobutano, como antagonistas de receptores de Histamina H3.



1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=19800715&DB=&locale=en_EP&CC=US&NR=4212867A&KC=A&ND=1)

FT=D&date=19800715&DB=&locale=en_EP&CC=US&NR=4212867A&KC=A&ND=1

2[http://ac.els-cdn.com/S0960894X05007456/1-s2.0-S0960894X05007456-main.pdf?](http://ac.els-cdn.com/S0960894X05007456/1-s2.0-S0960894X05007456-main.pdf?_tid=b2627e26-5c46-11e3-82cb-00000aach35d&acdnat=1386094626_f302aee8ff1a19082ab71e76faa1f53b)

_tid=b2627e26-5c46-11e3-82cb-

00000aach35d&acdnat=1386094626_f302aee8ff1a19082ab71e76faa1f53b

3[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009135842A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20091112&DB=&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2009135842A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20091112&DB=&locale=en_EP

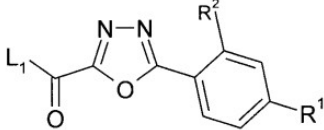
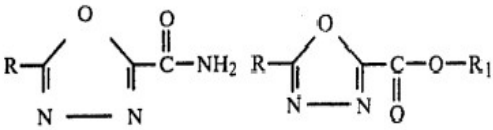
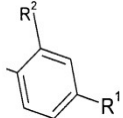
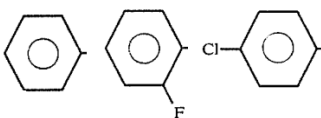
7. Examen de Patentabilidad.

Novedad (Art 16 D 486)

Para el Grupo Inventivo 3

La reivindicación 12 divulga un compuesto intermedio de la Fórmula V, descrito en la reivindicación 11 (Página 16 del radicado N°12–01267–00003–0000).

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

Solicitud	D1
Compuesto de la fórmula V 	Compuestos de las Fórmulas B y C 
 Donde R¹ es H o halógeno, R² es H o F	 R es
COL ₁ , donde L ₁ es un grupo saliente	CONH ₂ o COOR ₁ (R ₁ es CH ₃ o C ₂ H ₅)

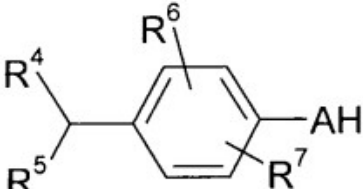
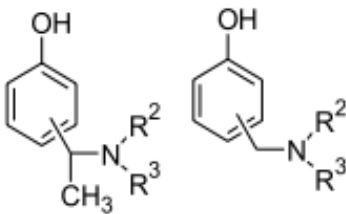
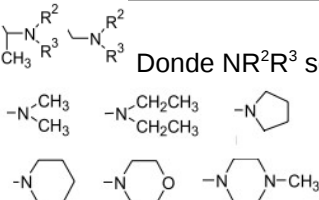
Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 12, se han divulgado previamente en D1 (D1: Columna 6, compuestos B2, B3 y B5 y columna 7, compuestos C2, C3 y C5), en donde se muestran compuestos derivados de amina o éster del ácido 5 – fenil – 1, 3, 4 – oxadiazolil – 2 – carboxílico, como precursores de compuestos fungicidas, con las características técnicas esenciales descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 12, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Para el Grupo Inventivo 4

La reivindicación 12 divulga un compuesto intermedio de la Fórmula VI, descrito en la reivindicación 11 (Página 16 del radicado N°12–01267–00003–0000).

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

Solicitud	D2
Compuesto de la fórmula VI 	Compuestos de las Fórmulas 6a-I y 8a-I 
A es O, R ⁶ y R ⁷ son H,	El sustituyente está en posición para
 , donde R⁴ es NR^aR^b, donde R^a y R^b son alquilo, o R^a y R^b conjuntamente forman un anillo heterociclo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N. R⁵ es H o alquilo C₁₋₄	Donde NR ² R ³ son: 

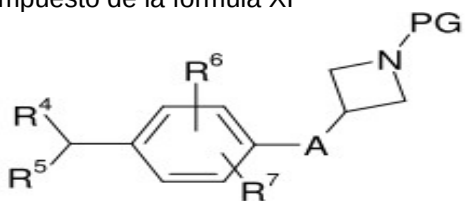
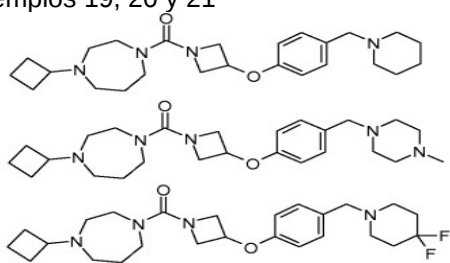
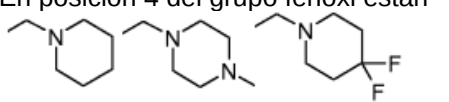
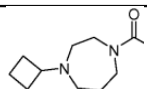
Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 12, se han divulgado previamente en D2 (D2: Página 3835, compuestos 6a-I y 8a-I), en donde se muestran compuestos derivados de p – aminometil fenol como precursores de compuestos inhibidores de acetilcolinesterasa, con las características técnicas esenciales descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 12, de acuerdo a lo divulgado en D2, carece de Novedad.

Para el Grupo Inventivo 7

La reivindicación 12 divulga un compuesto intermedio de la Fórmula XI, descrito en la reivindicación 11 (Página 16 del radicado N°12-01267-00003-0000).

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

Solicitud	D3
Compuesto de la fórmula XI 	Ejemplos 19, 20 y 21 
R^4 and R^5, where R^4 is NR^aR^b, where R^a and R^b jointly form a heterocycle of 4 to 7 members with 1 or 2 heteroatoms selected from O, N. R^5 is H	En posición 4 del grupo fenoxi están 
PG es un Grupo Protector	

Las características técnicas esenciales de los compuestos de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 12, se han divulgado previamente en D3 (D3: Páginas 92 y 93, ejemplos 19, 20 y 21), en donde se muestran compuestos derivados de (4 – fenoxi azetidín – 1 – il) – (4 – ciclobutil – 1, 4 – diazepam – 1 – il) metanona, como compuestos inhibidores del receptores de Histamina H3, con las características técnicas esenciales descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 12, de acuerdo a lo divulgado en D3, carece de Novedad.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de esta solicitud se ven afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones	Requisitos que afecta
D1	US4212867	12	Novedad
D2	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> . 2005. 15; 3834 – 3837	12	Novedad
D3	WO2009135842	12	Novedad

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 del día siguiente 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 de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-17

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Design, synthesis, and evaluation of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors

Rong Sheng,^a Xiao Lin,^a Jingya Li,^b Yanke Jiang,^c Zhicai Shang^c and Yongzhou Hu^{a,*}

^aZJU-ENS Joint Laboratory of Medicinal Chemistry, Zhejiang University, Hubin Campus, Hangzhou 310031, China

^bThe National Center for Drug Screening, Shanghai 201203, China

^cDepartment of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China

Received 7 May 2005; revised 30 May 2005; accepted 31 May 2005

Available online 1 July 2005

Abstract—A series of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives have been designed, synthesized, and tested as acetylcholinesterase inhibitors. The most potent compound exhibited high AChE inhibitory activity ($IC_{50} = 50$ nM), and the molecular docking study indicated that it was nicely accommodated by AChE.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Alzheimer's disease (AD) is one of the most severe health problems of the aged. Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors are the first and the most developed group of drugs approved for AD symptomatic treatment, such as tacrine, donepezil, rivastigmine, huperzine, and galanthamine. Among them, donepezil (**1**) and rivastigmine (**2**) exhibit excellent effects in the early to moderate stages of AD patients with few side effects.¹ The crystallographic structure of donepezil–TcAChE complex reveals that the dimethoxy-indanone and benzylpiperidine moieties of donepezil interact with the peripheral and central binding site of AChE separately.² Rivastigmine was presumed as central site binding inhibitor.³ Recently, it has been pointed out that AChE may be involved in several noncatalytic actions⁴ such as accelerating β -amyloid peptide deposition and promoting the formation of β -amyloid fibril.⁵ It has been speculated that the peripheral binding site may be responsible for this aggregation-promoting action of AChE.⁶ Therefore, molecules that are able to interact with both central and peripheral binding sites may prevent the catalytic and noncatalytic actions of AChE. Following this reasoning, 5,6-dimethoxy-indan-1-one from donepezil and dialkyl-benzylamine from rivastigmine were chosen as the two pharmacophoric moieties to interact with the two binding sites of AChE separately, and they were linked with oxygen. With the changing

of the position (para or meta) and the sort of aminoalkyl group on the benzene ring, a series of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives **3a–x** were designed, synthesized, and tested for their AChE inhibitory activity (Fig. 1).

Target compounds **3a–x** were synthesized as shown in Scheme 1. Reaction of 3-(or 4-)(1-chloro-ethyl)anisole **4** with a secondary amine (dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, and so on) provided **5a–l**, followed by O-demethylation with 47% HBr to give phenols **6a–l**.⁷ Other phenols, **8a–l**, could be prepared by reductive amination of 3-(or 4-)hydroxyl benzaldehyde **7** with the corresponding secondary amine and $NaBH_4$.⁸ Reaction of 5,6-dimethoxy-indan-1-one **9** with $CuBr_2$ in refluxing ethyl acetate yielded 2-bromo-5,6-dimethoxy-indan-1-one, **10**. Finally, the final products **3a–x** were achieved by refluxing phenols **6a–l** or **8a–l** with **10** in acetone nitrile in the presence of K_2CO_3 .

To determine AChE and BChE inhibitory activities, compounds **3a–x** were measured in vitro according to the modified Ellman method using rat cortex homogenate (AChE) and rat serum (BChE).⁹

As shown in Table 1, most of the compounds showed high activity of AChE inhibition, while all the compounds were almost inactive against BChE. The activity of AChE inhibition was influenced by the position and the sort of aminoalkyl group on benzene ring. In the trial, the para-position substituted compounds (i.e., **3g**, **k**, **o**) were more potent than the meta-position substituted compounds (i.e., **3e**, **i**, **m**), and compounds having mor-

Keywords: 2-Phenoxy-indan-1-one derivatives; Synthesis; Acetylcholinesterase inhibitors.

* Corresponding author. Tel.: +86 571 87217210; fax: +86 571 87217412; e-mail: huyz@zjuem.zju.edu.cn

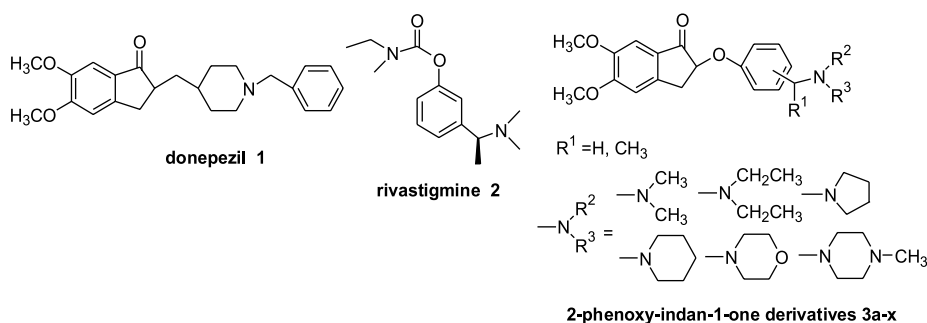
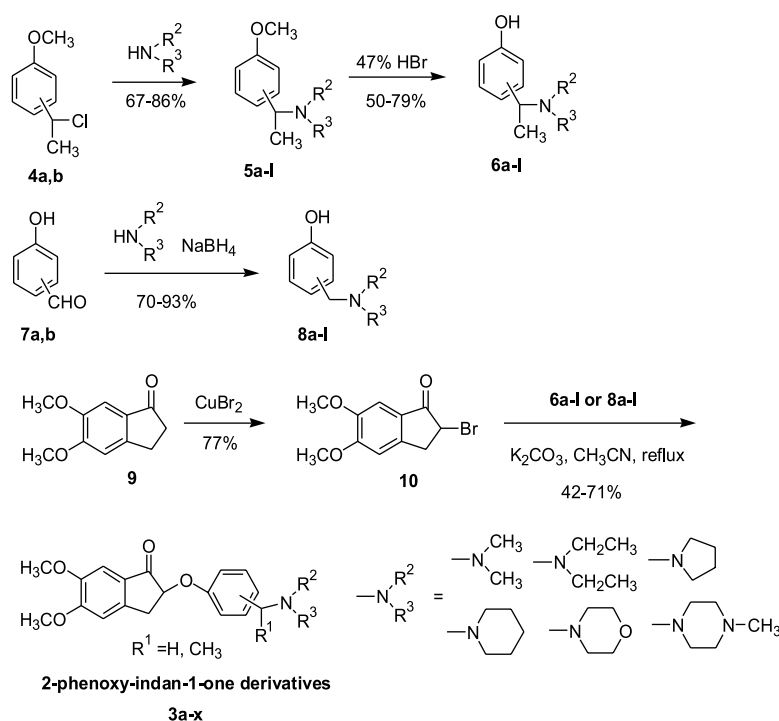


Figure 1. Structures of donepezil **1**, rivastigmine **2**, and 2-phenoxy-indan-1-one derivatives **3a–x**.



Scheme 1. Synthesis of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives **3a–x**.

pholine (i.e., **3q, r**) and piperazine group (i.e., **3w, x**) showed less activity than those having other aminoalkyl groups (i.e., **3a, b, g, h**). We also found that the change of R_1 from H (i.e., **3a, c, m, o**) to CH_3 (i.e., **3b, d, n, p**) contributed little toward the AChE inhibitory activity.

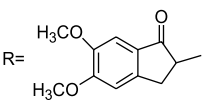
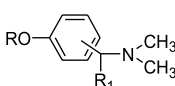
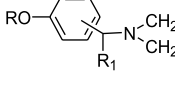
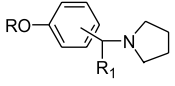
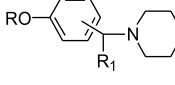
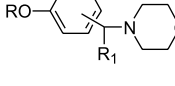
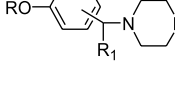
The high AChE inhibitory activity of compound **3k** prompted us to perform molecular docking study to understand the ligand–protein interactions in detail. Compound **3k** is a long chain molecule and we supposed that its binding mode with AChE shares some of features of donepezil–AChE complexes. Therefore, the crystallographic structure of AChE–donepezil complexes was selected from PDB, and the Flexidock program in SYBYL6.8 software was used for the docking study. The most stable docking model was selected according to the best scored conformation predicted by the Flexidock scoring function.

As seen in Figure 2, compound **3k** interacts principally along the active-site gorge of AChE through four major

functional groups: the phenyl and oxygen of indan-1-one moiety, the phenyl of phenoxy group, and the pyrrolidine nitrogen. Near the bottom of the gorge, the charged nitrogen of pyrrolidine makes a cation– π interaction with the pyrrole ring of Trp84, with the distance of 4.7 Å. In the middle of the gorge, one face of the phenyl ring of the phenoxy group displays classic parallel π – π stacking with the phenyl ring of Tyr334, with the ring-to-ring distance being 4.83 Å. At the top of the gorge, the phenyl ring of indan-1-one stacks against the indole of Trp279 through π – π interaction with the distance of 3.61 Å, and the oxygen of indan-1-one makes a hydrogen bond with the nitrogen of the Phe288; the distance is 3.17 Å.

In summary, a series of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives were designed, synthesized, and evaluated as AChE inhibitors.¹⁰ Structure–activity studies showed that the AChE inhibitory activity of compounds was influenced by the position and the type of the aminoalkyl group on the benzene ring. The modeling study of the most

Table 1. Physical properties and ChE inhibition activity of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives **3a–x**

Compound	Structure	Position of aminoalkyl group	R ¹	Melting point (°C)	IC ₅₀ for AChE (μM) ^a	IC ₅₀ for BChE (μM) ^b
R= 						
Donepezil					0.016	7.6
Rivastigmine					1.82	0.35
Huperzine A					0.053	56.2
3a		meta	H	96–98	1.10	207
3b		para	CH ₃	92–94	0.82	288
3c			H	112–114	0.21	1980
3d			CH ₃	107–109	0.15	1370
3e		meta	H	98–100	2.28	190
3f		para	CH ₃	94–96	1.36	199
3g			H	123–124	0.10	251
3h			CH ₃	100–102	0.22	234
3i		meta	H	99–101	2.66	39.5
3j		para	CH ₃	105–107	1.96	212
3k			H	116–118	0.050	84.3
3l			CH ₃	106–108	0.14	130
3m		meta	H	127–129	3.18	55.5
3n		para	CH ₃	115–117	3.58	158
3o			H	136–138	0.15	262
3p			CH ₃	120–122	0.13	176
3q		meta	H	168–170	14.6	219
3r		para	CH ₃	138–140	22.1	247
3s			H	155–157	1.30	384
3t			CH ₃	129–131	3.14	346
3u		meta	H	118–120	6.41	209
3v		para	CH ₃	134–136	17.6	252
3w			H	100–102	1.42	347
3x			CH ₃	88–90	2.98	393

^a Assay performed by the modified Ellman method⁹ using rat cortex homogenate. Values are means of three different experiments.^b Assay performed using rat serum.

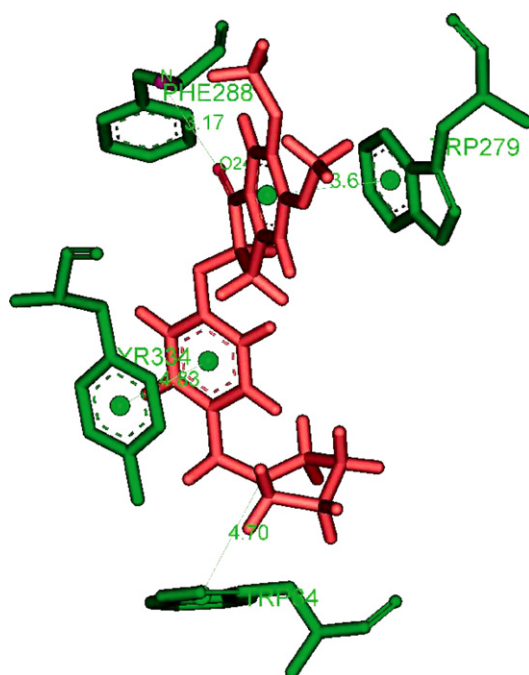
potent compound, **3k**, indicated that it was nicely accommodated by AChE. Further studies on this series of derivatives are in progress and will be reported in due course.

Acknowledgments

This work was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang province of China (z303835).

References and notes

1. Debomoy, K. L.; Martin, R. F.; Nigel, H. G.; Kumar, S. *Drug Develop. Res.* **2002**, *56*, 267.
2. Kryger, G.; Silman, I.; Sussman, J. L. *Structure* **1999**, *7*, 297.
3. Maria, L. B.; Manuela, B.; Andrea, C.; Vincenza, A.; Michela, R.; Anna, M.; Carlo, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5945.
4. Soreq, H.; Seidman, S. *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, *2*, 294.
5. Bartolini, M.; Bertucci, C.; Cavrini, V.; Andrisano, V. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 407.
6. De Ferrari, G. V.; Canales, M. A.; Shin, I.; Weiner, L. M.; Silman, I.; Inestrosa, N. C. *Biochemistry* **2001**, *40*, 10447.
7. Mustazza, C.; Borioni, A.; Giudice, M. R. D.; Gatta, F.; Ferretti, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 91.
8. Grove, S. J. A.; Kaur, J.; Muir, A. W.; Pow, E.; Tarver, G. J.; Zhang, M. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 193.
9. (a) Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V. J.; Featherstone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88; (b) Cheng, D. H.; Tang, X. C. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *60*, 377.
10. All new compounds showed satisfactory spectroscopic data. Selected analytical data: **3k**: ¹H NMR (400 MHz,

**Figure 2.** Docking model of **3k** within the AChE gorge.

CDCl₃) δ : 7.23–7.27 (m, 3H), 6.98 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.85 (s, 1H), 5.00 (dd, 1H, J = 7.8, and 3.6 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.56–3.63 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H, J = 16.8 and 3.6 Hz), 2.49 (m, 4H), 1.78 (m, 4H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 200.1, 156.9, 156.4, 149.8,

146.19, 132.4, 130.0, 127.3, 115.3, 107.4, 104.7, 77.9, 59.9, 56.3, 56.1, 54.0, 34.0, 23.3; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3083, 2962, 1703, 1604, 1589, 1453, 1270, 820; EI-MS MS (m/z): 367 (M⁺), 297, 191 (100), 107; Anal. Calcd for C₂₂H₂₅NO₄: C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81. Found: C, 71.56; H, 6.79; N, 3.76.