

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ.
E-mail: cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124423- -00005-0000

Fecha: 2012-10-18 08:21:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 11

ASUNTO	Radicación	10-124423
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	011
	Folios	011 - 186 29

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

No. Solicitud Internacional PCT/EP2009/001937

Fecha de Presentación Internacional 17 de marzo de 2009.

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:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 100 a 206	07/octubre/2010
Reivindicaciones:	Folios 207 a 231	07/octubre/2010
	Folios 247 a 271	25/enero/2011
Prioridad:	EP 082903642	11/abril/2008

2. Análisis de la Prioridad

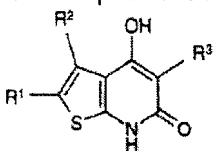
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "derivados tienopiridonas como activadores de proteína quinasa activados por AMP (AMPK)"

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.



Compuesto I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 495/04; A61K 31/4365 y A61P 3/00, 9/00, 29/00, 35/00,

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-2 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R¹, R², R³, A, OA, Hal, COOA, COA, CONHA, CONA₂, SO₂A, SO₂NH₂, Ar, Het, heterociclo insaturado o aromático mono o bicíclico se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados en la forma de ejemplos de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción.

Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
R ¹	H, A, OA, OH, Hal, NO ₂ , COOA, COOH, CHO, COA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , CN, SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , Ar ó Het	H, A, OA, OH, Hal, COOA, COOH, CHO, COA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , CN, SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ y fenilo
R ²	Ar ó Het	Fenilo Naftil-2-il Benciloxifenil Furan-2-il Pirazin-2-il Piridin-3-il Piridin-4-il 1,4-Benzodioxan
R ³	Ar ó Het	Fenilo piridinilo
Ar	fenilo, naftilo,	Fenilo y naftilo
Het	heterociclo insaturado o aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S	1,4-Benzodioxan Furan-2-il Pirazin-2-il Piridin-3-il Piridin-4-il

En la reivindicaciones 1-2, la característica esencial definida porque “R² es Ar ó Het” no están ejemplificadas aquellas modalidades en las que R² no son fenilo, naftil-2-il, furan-2-il, pirazin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il y 1,4-benzodioxan se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentado en la descripción.

En la reivindicaciones 1-2, la característica esencial definida porque “R³ es Ar ó Het” no están ejemplificadas aquellas modalidades en las que R³ no es fenilo ó piridinilo se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentado en la descripción.

La reivindicación 11 no es clara ni concisa porque un procedimiento para la fabricación de un compuesto se refiere a una serie de etapas ordenadas que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia a derivar directamente y sin ambigüedad a partir de la divulgación el procedimiento y de esta manera el producto a obtener. Se sugiere al peticionario incluir en la reivindicación 11 las características técnicas esenciales para llevar a

cabo el procedimiento que se encuentran soportadas en la descripción y que permiten preparar el compuesto I.

Descripción (Art 28 D 486)

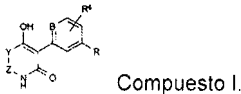
La descripción no es clara ni suficiente porque el problema técnico de esta solicitud es proporcionar compuestos con actividad AMPK. Sin embargo, puesto que de acuerdo con el documento D2 hay datos experimentales sobre un compuesto excluido de la invención por medio de un disclaimer (4-hidroxi-3,5-difenil-6,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-ona) correspondiente al compuesto 25 del documento D2 (Pág. 3256, Tab. 2) es inactivo para el efecto técnico atribuido en el capítulo descriptivo y su clara cercanía estructural con los compuestos reivindicados en la solucitud no es posible evaluar si solución técnica presentada por el peticionario es extensible a todos los compuesto reivindicados. Se sugiere al Peticionario incluir la evaluación de efecto técnico para los compuestos de la invención más cercanos al compuesto señalado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

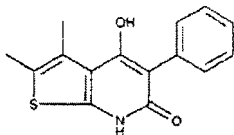
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: abril 11 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2007/019914	Use of thienopyridone derivatives as AMPK activators and pharmaceutical compositions containing them	22/febrero/2007
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 3254–3257	Discovery and SAR development of thienopyridones: A class of small molecule AMPK activators	10/abril/2007
D3	US 2005/0038068	Thienopyridones as AMPK activators for the treatment of diabetes and obesity	17/febrero/2005

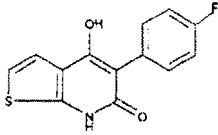
D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007019914A1&KC=A1&FT=D&ND=1&date=20070222&DB=EPODOC&locale=en_EP divulga una serie de derivados de la 4-Hidroxi-5-fenil-1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona sustituido por distintos sustituyentes en las posiciones 2 y 3 activadores de la proteína quinasa activada de fórmula I.



Adicionalmente, da a conocer a través de sus realizaciones preferidas los compuestos 200 (Pág. 40) y 189 (Pág. 38)

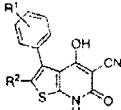


Compuesto 200

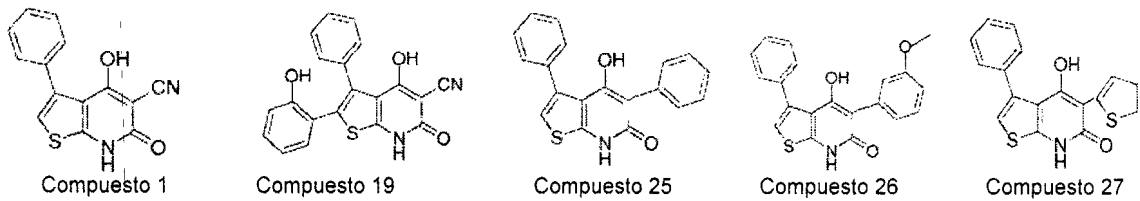


compuesto 189

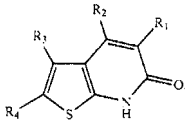
D2: divulga (Pág. 3255, Tab.1) el resultados de un estudio de la relación estructura actividad de 3-aril tienopiridonas de fórmula.



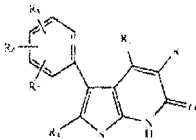
De igual forma, refiere los compuestos 1 y 19 (Pág. 3255, Tab. 1) y 25 a 27 (Pág. 3256, Tab. 2) indicando que los compuestos 19 y 25 son inactivos como activadores de AMPK y que los compuestos 26 y 27 poseen una actividad moderada AMPK al ser comparados con el compuesto 1.



D3:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7119205&KC=&FT=E&locale=en> EP divulga (Pág. 1, Abs) Una serie de compuestos que activan la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) empleados para el tratamiento de desórdenes como la diabetes, síndrome metabólico y obesidad de fórmula.



Adicionalmente, da a conocer (Pág. 5, Par [0040]) el compuesto II como realización preferida de la invención.

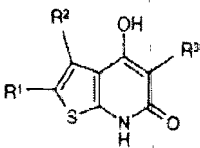
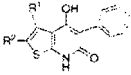
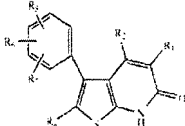


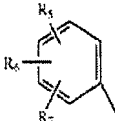
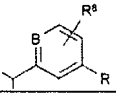
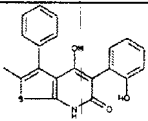
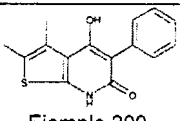
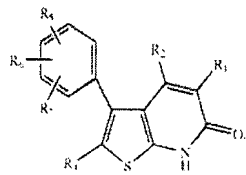
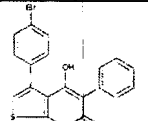
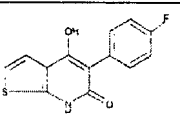
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un grupo de compuestos de fórmula I caracterizados por ser derivados de la 3-aril o heteroaril- 4-Hidroxi -5-aril o heteroaril -1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona.

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

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto de fórmula I  Compuesto I Caracterizado por ser derivados de la 3-aril o heteroaril-4-Hidroxi-5-aril o heteroaril-1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona.	Un compuesto de fórmula I  donde Z es  CH. por lo tanto el compuesto corresponde a  Caracterizado por ser derivados de la 3-aril o heteroaril-4-Hidroxi-5-aril o heteroaril-1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona.	Un compuesto de fórmula I  Compuesto I Caracterizado por ser derivados de la 3-aril o heteroaril-4-Hidroxi-1- benzotieno [2,3-b]piridin-2{1H)-ona.
R ¹	R ²	R ⁴
H, A, OA, OH, Hal, NO ₂ , COOA, COOH, CHO, COA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , CN, SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , Ar ó Het	H, linear o ramificado C ₁₋₄ alquilo, C ₁₋₄ cicloalquilo	hidrógeno,alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxi, carboxialquilo, carboxialquilhalógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo, heterociclo-cicloalquil, heterociclocarbonil,

		heterociclooxicarbonil, hidroxi alquilo, HO-N = CH-(CH ₂) _n -, y R _m R _n N.
Características esenciales	D1	D3
R ²	R ¹	
Ar ó Het opcionalmente sustituido	H, linear o ramificado C ₁₋₄ alquilo, C ₁₋₄ cicloalquilo	
R ³		R ¹
Ar ó Het opcionalmente sustituido		heterociclo
OH	OH	R ²
		HO-
Realizaciones Preferidas	Realizaciones Preferidas	Realizaciones Preferidas
 Ejemplo 2	 Ejemplo 200	
 Ejemplo 25	 compuesto 189	

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan derivados de la 4-Hidroxi - 1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en la característica correspondiente en que la invención define en la posición 3 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona un sustituyente arilo o heteroarilo y el documento D1 no refiere esta posibilidad.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D3 consiste en la característica correspondiente en que la invención define en la posición 5 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona un sustituyente arilo o heteroarilo y el documento D1 aunque refiere esta posibilidad no ejemplifica ningún grupo arilo o heteroarilo y restringe sus realizaciones preferidas a los grupos ciano y carboxilato.

El efecto que logra modificar los compuestos divulgados en D1 es obtener compuestos alternativos activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “modificar los compuestos divulgados en D1 sustituyendo el grupo de la posición 3 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona por grupo arilo o heteroarilo para obtener compuestos alternativos activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)”.

Sin embargo, el documento D3 refiere que los derivados 3-aril o heteroaril- 4-Hidroxi - 1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona sustituidos son compuestos activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada o tendría suficiente expectativa de éxito para modificar los compuestos divulgados en D1 sustituyendo el radical de la posición 3 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona por un arilo o heteroarilo, de la manera que lo sugiere el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo

cual se considera que la selección es obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2–10 y 13 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Dado que las características técnicas esenciales de los compuestos divulgados en el documento D2 son similares y se sobreponen a los divulgados en el documento D1, este documento afecta de manera análoga el nivel inventivo de la solicitud para las reivindicaciones 1-10 y 13.

La reivindicación 11 revela: “Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes”

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

Características esenciales	D1	D3
Un medicamento que comprende:	Composición farmacéutica que comprende:	Una preparación farmacéutica que comprende:
Un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables	Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.	Un compuesto de los definidos el cualquiera de las reivindicaciones 1ª 3 y/o un sal inocua del mismo.

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 12 porque divulgan una composición farmacéutica que comprende derivados de la 4-Hidroxi -1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 12 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en la característica correspondiente a que la invención define que en la posición 3 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona de los compuestos que son parte de la composición existe un sustituyente arilo o heteroarilo y el documento D1 no refiere esta posibilidad.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 12 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en la característica correspondiente a que la invención define que en la posición 5 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona de los compuestos que son parte de la composición existe un sustituyente arilo o heteroarilo y el documento D1 aunque refiere esta posibilidad no ejemplifica ningún grupo arilo o heteroarilo y restringe sus realizaciones preferidas a los grupos ciano y carboxilato.

El efecto que logra sustituir el principio activo de los compuestos de fórmula I divulgados en D1 en los medicamentos es obtener composiciones farmacéuticas alternativas como activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “sustituir el principio activo en la composición farmacéuticas divulgadas en D1 por un principio activo que tenga como sustituyente de la posición 3 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona un grupo arilo o heteroarilo”.

Sin embargo, dado que el documento D3 refiere que los derivados 3-aril o heteroaril-4-Hidroxi-1-benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona sustituidos son compuestos activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada o tendría suficiente expectativa de éxito para sustituir el principio activo de la composición farmacéutica divulgada en D1 sustituyendo el compuesto I por un principio activo que tenga un sustituyente arilo o heteroarilo en la posición 3 del anillo benzotieno[2,3-b]piridin-2{1H)-ona, de la manera que lo sugiere el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 12 de la solicitud. Por lo cual se considera es obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2007/019914	1-10 y 12-13	Nivel Inventivo
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 3254-3257	1-10 y 13	Nivel Inventivo
D3	US 2005/0038068	1-10 y 12-13	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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 OCT. 2012

Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero.
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón
Aprobado por: José Luis Salazar López. 



Discovery and SAR development of thienopyridones: A class of small molecule AMPK activators

Gang Zhao,* Rajesh R. Iyengar, Andrew S. Judd, Barbara Cool, William Chiou, Lemma Kifle, Ernst Frevert, Hing Sham and Philip R. Kym

Metabolic Disease Research, Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, USA

Received 13 February 2007; revised 30 March 2007; accepted 4 April 2007

Available online 10 April 2007

Abstract—AMP-activated protein kinase (AMPK) is well established as a sensor and regulator of intracellular and whole-body energy metabolism. A high-throughput screen was performed in order to identify chemotypes that are bound by AMPK. A novel thienopyridone compound (**1**) was identified and subsequently optimized. The structure–activity relationships that emerged from this effort are described.

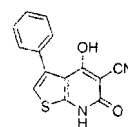
© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Obesity and associated diseases like type 2 diabetes, the metabolic syndrome, hypertension, and atherogenic dyslipidemia represent major health risks around the world. An estimated 194 million people have either type 1 or 2 diabetes, according to the International Diabetes Federation. Type 2 diabetes is the most common and fastest growing form of the disease and is often complicated by obesity. AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase), a heterotrimeric serine/threonine kinase, is well established as a key sensor and regulator of intracellular and whole-body energy metabolism.¹ Activation of AMPK alters carbohydrate and lipid metabolism to increase fatty acid oxidation and glucose uptake and decrease fatty acid and cholesterol synthesis.² Through its central role in the regulation of glucose and lipid metabolism, AMPK is emerging as an attractive molecular target for the treatment of diabetes, metabolic syndrome, and obesity.^{2,3}

There have been a number of reports of small molecule regulators of AMPK, such as AICAR, metformin and rosiglitazone.⁴ These are all indirect activators, however, and thus to further elucidate the physiological consequences of AMPK activation, our laboratory sought to identify small molecules that directly interact with this enzyme.

As part of our effort to identify and assess the effects of AMPK activation on appropriate metabolic parameters, a high-throughput screening was performed from which several structurally diverse AMPK activators were identified. This report describes the systematic evaluation of the thienopyridone agonist **1**, in addition to the structure–activity relationships (SAR) of the resultant analogs.

We initiated our efforts with a resynthesis of the HTS hit **1** (Fig. 1), followed by the preparation of several direct analogs. The synthesis of the thienopyridone compounds is outlined in Scheme 1.^{5a,6} Briefly, acetophenone derivatives were treated with ethyl cyanoacetate, sulfur, and morpholine, heated at 60 °C to afford the 2-amino-4-aryl-thiophene-3-carboxylic acid ethyl esters **2**. The appropriate ethyl ester **2** was then reacted with cyanoacetic acid chloride, which was made fresh by treating cyanoacetic acid with PCl₅ in dichloromethane,



1

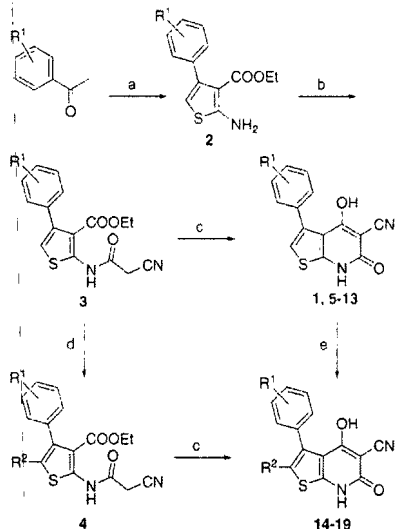
AMPK Rat liver EC₅₀ (μM) 38

Figure 1. High-throughput screen hit, thienopyridone compound **1**.

Keywords: AMPK; Obesity; Diabetes

* Corresponding author. Tel.: +1 847 272 9398; fax: +1 847 938 1674; e-mail: zhaoxing2@yahoo.com

0960-894X/\$ - see front matter © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.bmcl.2007.04.011



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) $\text{CH}_2(\text{CN})\text{CO}_2\text{Et}$, S, morpholine, EtOH, 60 °C (20–45%); (b) $\text{CH}_2(\text{CN})\text{CO}_2\text{Et}$, PCl_5 , Et_3N , DCM (90%); (c) NaH, THF, reflux (80%); (d) SOCl_2 , DCM (90%); (e) $\text{C}_5\text{H}_5\text{NHBt}_3$, AcOH or NCS/NBS, AcOH (30–60%).

in the presence of triethylamine at 60 °C to provide the 2-(2-cyano-acetyl-amino)-4-aryl-thiophene-3-carboxylic acid ethyl esters **3**. Following this step, the ethyl esters **3** were treated with sodium hydride in tetrahydrofuran at temperatures ranging from 25 to 80 °C to provide the final thienopyridone compounds. The final products were very polar and typically required reverse-phase HPLC purification.

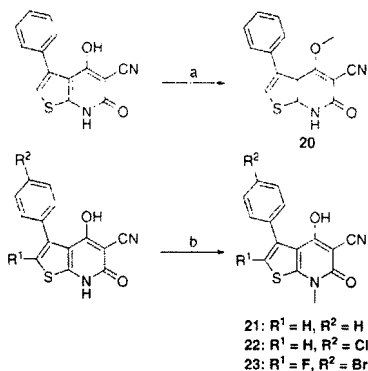
Compound **1**, which showed modest AMPK activity (rat liver EC_{50} , 38 μM),⁷ was our starting point for optimization (Table 1). The SAR investigation was initiated with the functionalization of the unsubstituted 3-phenyl ring. Derivatization of this ring with either a *meta*- or *para*-hydroxyl group either retained or had a twofold improvement of activity of parent **1**, respectively (see **5** and **6**, Table 1). Tying these hydroxyls into a five-membered ring to produce the methylenedioxyphenyl analog **7** also improved the activity twofold, resulting in an EC_{50} of 20 μM . Other fused ring systems resulted in a diminution of AMPK activity, along with various ortho-substitutions (data not shown). Since the para-substitution position appeared to be the most productive position for increasing the potency, several more analogs with substituents at this position were prepared. Replacement of the hydroxyl group in **3** with fluoro, chloro or bromo afforded analogs that had lowered potency as compared to parent **1**. While no gain in potency was observed with the *para* ester **11**, the allyl-substituted analog **12** resulted in a compound equipotent to **1**. Finally, capping the *para*-hydroxyl moiety of **6** with a methoxymethyl group afforded the most potent analog in this group of compounds, as analog **13** showed a significantly improved EC_{50} of 8 μM .

Table 1. SAR of 3-aryl thienopyridones

Compound	R ¹	R ²	AMPK Rat liver EC ₅₀ ^a (μM)
1	H	H	38
5	3-OH	H	38
6	4-OH	H	20
7	3,4-OCH ₂ O	H	20
8	4-F	H	84
9	4-Cl	H	81
10	4-Br	H	72
11	4-COOMe	H	55
12	4-Allyl	H	40
13	4-OCH ₂ OCH ₃	H	8
14	H	Cl	3.7
15	H	Br	5.8
16	4-OH	Cl	2
17	4-F	Br	10
18	H	NO ₂	Inactive
19	H	2-OH-C ₆ H ₄	Inactive

^a All compounds were >95% pure by HPLC and characterized by ¹H NMR and HRMS. Values represent an average of at least two determinations.

Encouraged by the increase in AMPK activation afforded by the appropriately substituted phenyl analogs, we turned our efforts towards the incorporation of functionality at the 2-position of the thienopyridine core. 2-Chloro and 2-bromo substitution was effected according to Scheme 2. Briefly, 4-phenylthiophene intermediate **3** was treated with thionyl chloride in dichloromethane to afford the chlorinated intermediate **4** in 90% yield. Treatment with sodium hydride rapidly afforded the final cyclized product in good yields. Alternatively, the



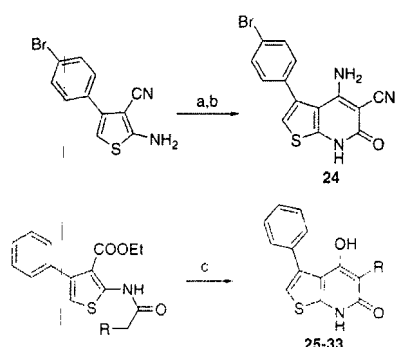
Scheme 2. Reagents and condition: (a) Diazomethane, diethyl ether (50%); (b) NaH, MeI, THF, reflux (40%).

2-chlorinated analogs could also be prepared by the treatment of analogs **1** and **6** with *N*-chlorosuccinimide, although the yields in this transformation were low (30%). The 2-brominated analogs were prepared in a straightforward manner by the treatment of analogs **1** or **8** with NBS, affording the desired products in about 60% yield.

Evaluation of these analogs in our binding assay revealed that functionalization with electron withdrawing groups at the 2-position significantly improved AMPK activation. As demonstrated in Table 1, analogs **14** and **15** had EC_{50} values of 3.7 and 5.8 μ M, respectively. Compound **16**, the 2-chloro-substituted analog of **6**, showed a tenfold improvement in activity relative to the parent analog. This trend was further present in analog **17**. In contrast, incorporation of larger electron-withdrawing groups, such the nitro moiety present in **18**,⁸ resulted in a loss of potency. The same result was observed with the phenyl-substituted compound **19**.⁹

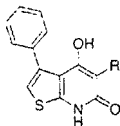
We next evaluated the requirement of the hydroxyl moiety on the thienopyridone core. To this end, the chemical reactivity of the acidic-OH and -NH were investigated. While basic alkylation conditions (sodium hydride, methyl iodide) exclusively afforded *N*-alkylated products, O-alkylation required more neutral conditions (CH_2N_2) for an efficient and selective transformation (Scheme 2). Finally, the amino analog **24** was prepared in an analogous manner to **1** (see Scheme 3). However, all of these modifications proved unproductive, as analogs **20–24** were inactive against rat liver AMPK.

Our final exploration was directed towards replacement of the 5-cyano functionality on the pyridone ring. As shown in Scheme 3, this was achieved analogously to **1** by switching from cyanoacetyl chloride to various substituted acyl chlorides in the coupling step prior to cyclization. Our attempts to generate the 5-carboxylic acid analogs were unsuccessful, as the attempted hydrolysis of the nitrile under acidic conditions only afforded the corresponding decarboxylated product **31**.



Scheme 3. Reagents and conditions: (a) $CH_2(CN)CO_2H$, PCl_5 , Et_3N , DCM (90%); (b) $NaOEt$, $EtOH$, reflux (43%); (c) NaH , THF, reflux or KHMDS, THF, $PhCH_3$, 0 $^{\circ}C$ –rt, (20–70%).

Table 2. SAR of 5-substituted thienopyridones



Compound	R	AMPK Rat liver EC_{50} ^a (μ M)
25	Ph	Inactive
26	3-OMe- C_6H_4	180
27	2-Thiophene	183
28	COOMe	175
29	-NMe ₂	Inactive
30	Cl	88
31	H	Inactive

^a All compounds were >95% pure by HPLC and characterized by ¹H NMR and HRMS. Values represent an average of at least two determinations.

As shown in Table 2, only the chloride substituent could effectively replace the cyano group in the pyridone ring of **1** (analog **30**). Other substitutions resulted in a diminution or complete loss of AMPK activity up to the concentrations tested.

The systematic investigation of the HTS lead structure **1** identified several productive areas for optimization. Specifically, 3-phenyl ortho-substitution led to improvements as much as tenfold, while 2-substitution afforded analogs with improvements over fortyfold. Subsequent reports will disclose further optimization of these analogs, as well as their evaluation in *in vivo* models of glucose lowering.

References and notes

- (a) Hardie, D. G. *Endocrinology* **2003**, *144*, 5179; (b) Hardie, D. G.; Scott, J. W.; Pan, D. A.; Hudson, E. R. *FEBS Lett.* **2003**, *546*, 113; (c) Kahn, B. B.; Alquier, T.; Carling, D.; Hardie, D. G. *Cell Metab.* **2005**, *1*, 15; (d) Hawley, S. A.; Boudeau, J.; Reid, J. L.; Mustard, K. J.; Udd, L.; Makela, T. P.; Alessi, D. R.; Hardie, D. G. *J. Biol.* **2003**, *2*, 28.
- (a) Carling, D.; Zammit, V. A.; Hardie, D. G. *FEBS Lett.* **1987**, *223*, 217; (b) McGarry, J. D.; Brown, N. F. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *244*, 1; (c) Saha, A. K.; Schwarsin, A. J.; Roduit, R.; Masse, F.; Kaushik, V.; Tornheim, K.; Prentki, M.; Ruderman, N. B. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 24279; (d) Hardie, D. G.; Hawley, S. A. *Bioessays* **2001**, *23*, 1112.
- (a) Winder, W. W.; Hardie, D. G. *Am. J. Physiol.* **1999**, *277*, E1; (b) Moller, D. E.; Kaulman, K. D. *Annu. Rev. Med.* **2005**, *56*, 45; (c) Schimack, G.; DeFronzo, R. A.; Musi, N. *Diab. Obes. Metab.* **2006**, *8*, 591.
- (a) Vincent, M. F.; Erion, M. D.; Gruber, H. E.; van den Berghe, G. *Diabetologia* **1996**, *39*, 1148; (b) Young, M. E.; Radda, G. K.; Leighton, B. *FEBS Lett.* **1996**, *382*, 43; (c) Fryer, L. G.; Parbu-Patel, A.; Carling, D. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25226; (d) Zou, M. H.; Kirkpatrick, S. S.; Davis, B. J.; Nelson, J. S.; Wiles, J. W.; Schlettner, U.; Neumann, D.; Brownlee, M.; Freeman, M. B.; Goldman, M. H. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 43940.

5. (a) Iyengar, R. R.; Judd, A. S.; Zhao, G.; Kym, P. R.; Siham, H. L.; Gu, Y.; Liu, G.; Liu, M.; Zhao, H.; Clark, R. F.; Frevert, E. U.; Cool, B. L.; Zhang, T.; Keyes, R. F.; Hansen, T. M.; Xin, Z. US 2,005,038,068, 2005; U.S. Pat. Appl. Publ. **2005**, p 86; (b) Cool, B.; Zinker, B.; Chiou, W.; Kifle, L.; Cao, N.; Perham, M.; Dickinson, R.; Adler, A.; Gagne, G.; Iyengar, R.; Zhao, G.; Marsh, K.; Kym, P. R.; Jung, P.; Camp, H. S.; Frevert, E. *Cell Metab.* **2006**, 3, 403; (c) Andersson, S. N.; Cool, B. L.; Kifle, L.; Chiou, W.; Egan, D. A.; Barrett, L. W.; Richardson, P. L.; Frevert, E. U.; Warrior, U.; Kofron, J. L.; Burns, D. J. *J. Biomol. Screen.* **2004**, 9, 112.
6. Thiophene synthesis; Gewald, K.; Schinke, E.; Boertcher, H. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94.
7. The rat liver EC_{50} value was measured by a 96-well AMPK assay. The AMPK activity was measured by monitoring phosphorylation of the SAMS peptide substrate (20 μ M in standard assays and 100 μ M in additivity assays) following a previously described protocol.^{5c}

