

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 223**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2016 PCT/CN2016/098468**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17041732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2016 E 16843670 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3348557**

54 Título: **Imidazo[1,2A]piridinas para tratar o prevenir la hiperuricemia o la gota**

30 Prioridad:

10.09.2015 CN 201510576110

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.01.2021

73 Titular/es:

**JIANGSU ATOM BIOSCIENCE AND
PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
99 Chuqiao Road Building 18
Zhenjiang, Jiangsu 212009, CN**

72 Inventor/es:

**SHI, DONGFANG;
FU, CHANGJIN;
CHENG, XI;
ZHU, JIANGHUA;
WEN, JIE y
GU, JIE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 803 223 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Imidazo[1,2A]piridinas para tratar o prevenir la hiperuricemia o la gota

5 **Campo técnico**

Esta invención pertenece al campo de la química medicinal y se refiere particularmente a una clase de derivados de (4-hidroxifenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona, sus composiciones y sus aplicaciones en medicina.

10 **Antecedentes de la invención**

La gota es una enfermedad metabólica causada por los niveles elevados de ácido úrico (AUs) en suero (hiperuricemia) debido al trastorno del metabolismo de las purinas y/o la eliminación renal insuficiente de ácido úrico. El depósito de los cristales de urato en forma de aguja en las articulaciones conduce a una artritis inflamatoria dolorosa. La hiperuricemia, definida como una concentración de AUs mayor o igual a 6,8 mg/dL, puede provocar la precipitación de urato como sal monosódica en el líquido sinovial del tejido blando humano, el cartílago de la articulación periférica, la aurícula de la oreja, y la bolsa olecraniana del codo. Cuando se presentan tales síntomas, se puede diagnosticar como gota. (Terkeltaub RA. Crystal Deposition Diseases. In: Goldman L, Ausiello D, ed. The Cecil Textbook of Medicine, 23ª ed. Filadelfia, Pensilvania: Saunders Elsevier Co; 2008: 2069-2075; Richette P, Bardin T. Gout. Lanceta. 2010, 375(9711): 318-328).

La gota es el tipo común de artritis inflamatoria y tiene una incidencia de aproximadamente 1%-2%. La incidencia en los países desarrollados es relativamente alta, ya que una encuesta de 2007-2008 informó de que había alrededor de 8,3 millones de pacientes con gota en los Estados Unidos. En China, la incidencia de gota ha aumentado drásticamente en la última década. Se informa que el número de pacientes con gota en China ha superado los 50 millones, y la proporción de hombres con gota es mucho mayor que la de las mujeres.

En la actualidad, los medicamentos para la gota implican un tratamiento a corto plazo para el alivio del dolor y la reducción de la inflamación durante un ataque agudo, la inhibición de la producción de ácido úrico y la promoción de la excreción de ácido úrico. Los medicamentos para el tratamiento del ataque agudo de gota incluyen principalmente colchicina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hormona adrenocorticotrópica y glucocorticoides.

Los medicamentos a largo plazo para la gota implican disminuir la formación de ácido úrico y/o aumentar la excreción renal de ácido úrico. Alopurinol y Uloric son los medicamentos más utilizados para disminuir la formación de ácido úrico. El mecanismo de estos medicamentos es reducir la formación de ácido úrico al inhibir la xantina oxidasa necesaria para la transformación de la purina en ácido úrico. Los uricosúricos son la segunda clase de terapia de reducción de urato actualmente disponible, que actúan aumentando la eliminación renal de ácido úrico. Incluyen principalmente probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona, etc.

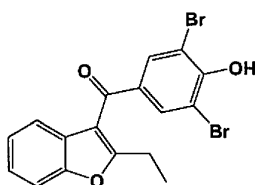
El tratamiento de los ataques agudos de gota solo puede controlar los síntomas y aliviar el dolor de los pacientes, pero no puede reducir la concentración de AUs. La colchicina es muy tóxica, a menudo acompañada de reacciones adversas comunes tales como diarrea, vómitos y espasmos de dolor abdominal. El alopurinol es uno de los inhibidores de la xantina oxidasa. Se debe utilizar a dosis altas, y en algunas personas puede causar el síndrome de Stevens Johnson mortal (eritema multiforme de la piel), a menudo acompañado de molestias estomacales, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, fiebre, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor al orinar, hematuria y otros efectos secundarios. Otro inhibidor de la xantina oxidasa se llama Uloric (febuxostat), que se lanzó en Europa y los EE. UU. en 2009. Aunque Uloric muestra una buena eficacia para reducir los niveles de ácido úrico en el organismo, también tiene efectos secundarios muy graves, tales como problemas cardiovasculares y molestias gastrointestinales, potencialmente causando dolores de cabeza y lesiones hepáticas. La benzbromarona tiene una buena eficacia uricosúrica, pero conduce a una lesión hepática fatal. Tanto la probenecida como la sulfinpirazona son agentes uricosúricos que requieren una administración de dosis altas con poca eficacia y malos efectos secundarios.

El mecanismo de los uricosúricos implica la inhibición de la reabsorción de ácido úrico en las células tubulares proximales para aumentar la excreción renal de ácido úrico y reducir la concentración de ácido úrico en sangre. Aproximadamente 70% de la excreción de ácido úrico en seres humanos se produce por los riñones, y aproximadamente 80-85% de los pacientes con hiperuricemia es causada por el trastorno de excreción de ácido úrico (Cheeseman C. Solute carrier family 2, member 9 and uric acid homeostasis. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2009, 18 (5): 428-432).

La excreción de ácido úrico juega un papel muy importante en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. El transportador aniónico de urato humano 1 (hURAT1) se encuentra en la membrana de la célula epitelial tubular proximal y pertenece a un miembro de la superfamilia de un transportador aniónico orgánico (OAT), que está codificado por el gen SLC2A12. Su ADNc tiene varias mutaciones que causan anomalías en el metabolismo del ácido úrico. Un metaanálisis mostró que este gen tiene 0,13% de variables contribuidas al nivel de ácido úrico en

suero (So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. Journal of Clinical Investigation., 2010, 120 (6): 1791-1799). El URAT1 controla más de 90% de la reabsorción de ácido úrico después de la filtración glomerular. Por lo tanto, la inhibición selectiva de URAT1 puede disminuir la reabsorción de ácido úrico y promover la excreción de ácido úrico en los riñones para reducir los niveles de ácido úrico en el organismo (Michael FW, Jutabha P, Quada B. Developing potent human uric acid transporter 1 (hURAT1) inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry. 2011,54:2701-2713).

Actualmente, la benzbromarona como inhibidor de URAT1 todavía se usa ampliamente en el mercado para el tratamiento de la gota. Su nombre químico es (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-benzofuran-3-il)metanona, fue desarrollado por la compañía francesa Sanofi-Synthelabo y lanzado en 1976. Es el agente uricosúrico más eficaz en el mercado y se ha utilizado durante casi 40 años. Pero el uso de benzbromarona no ha sido aprobado en los EE. UU. y se retiró de la mayoría de los mercados europeos en 2003 debido a su efecto secundario de toxicidad hepática grave (Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, et al. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence". Clinical Experimental Rheumatology, 2004, 22(5): 651). Otra desventaja es que tiene un fuerte efecto inhibidor sobre la enzima CYP2C9 del hígado. Sin embargo, más de 20 países, tales como China, Alemania, Japón, Brasil y Nueva Zelanda todavía lo usan ampliamente debido a la falta de buenos medicamentos contra la gota en el mercado.



Benzbromarona

Los estudios han demostrado que la lesión hepática fulminante o mortal de la benzbromarona se ha asociado con sus metabolitos reactivos. Un posible mecanismo de toxicidad hepática puede implicar la bioactivación de la benzbromarona a través de la hidroxilación secuencial del anillo de benzofurano para formar 6-hidroxibenzbromarona y un catecol por CYP2C9, que puede ser oxidado adicionalmente por las enzimas P450s a un metabolito reactivo de quinona capaz de formar aductos reactivos de tiol capaces de formar aductos reactivos de tiol/residuos de cisteína (Matthew G. McDonald, Rettie AE. Sequential metabolism and bioactivation of the hepatotoxin benzbromarone: formation of glutathione adducts from a catechol intermediate. Chemical Research in Toxicology. 2007, 20 (12):1833-1842). La benzbromarona también tiene otros efectos secundarios, tales como diarrea, malestar estomacal, náuseas, síntomas sobre el sistema digestivo, alergias cutáneas tales como mácula, rubor, picazón, etc.

Actualmente, los efectos secundarios graves de los agentes uricosúricos o de los inhibidores de la xantina oxidasa han afectado en gran medida el uso a largo plazo de estos medicamentos para la gota. Por lo tanto, es fundamental desarrollar medicamentos para la gota que sean altamente eficaces y tengan baja toxicidad.

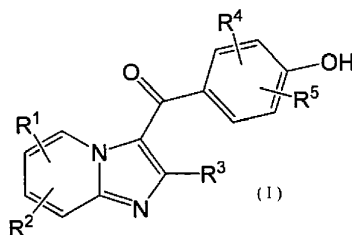
Breve compendio de la invención

Se proporcionan una clase de nuevos derivados de (4-hidroxifenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona como inhibidores de URAT1, métodos para su preparación e intermedios sintéticos y composiciones relacionados. Los resultados de ensayo tanto *in vitro* como *in vivo* demostraron que los compuestos proporcionados por esta invención pueden mejorar significativamente el efecto inhibidor sobre URAT1, así como aumentar significativamente la excreción de ácido úrico en ratones y reducir la toxicidad para las células hepáticas normales en comparación con la benzbromarona. La dosis oral máxima tolerada de la prueba de toxicidad aguda en ratas mostró que la toxicidad del compuesto proporcionado por la invención era mucho menor que la de la benzbromarona. Los estudios han demostrado que el compuesto proporcionado por la invención es altamente eficaz en la excreción de ácido úrico y tiene baja toxicidad.

Otro propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga derivados de (4-hidroxifenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona.

Además, los compuestos de (4-hidroxifenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona descritos en la presente memoria son útiles en la prevención o el tratamiento de la hiperuricemia, la nefropatía o la gota. Las realizaciones de la invención se pueden lograr mediante las siguientes medidas:

Los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 sustituido, alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 sustituido, alquil(C_1-C_3)tio y alquil(C_1-C_3)tio sustituido;

R^3 se selecciona entre alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido y cicloalquilo C_3-C_4 sustituido o no sustituido, y los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_2 y cicloalquilo C_3-C_4 ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, alquilo C_2-C_3 , alquilo C_2-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 sustituido, alquil(C_1-C_3)tio y alquil(C_1-C_3)tio sustituido; en donde los sustituyentes en R^1 , R^2 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3

R^1 , R^2 , R^4 y R^5 en la invención se pueden seleccionar entre uno, dos o más de dos de los grupos definidos individualmente. Cuando R^1 , R^2 , R^4 o R^5 se seleccionan entre dos o más de dos, estos grupos se ubican en los sitios correspondientes del anillo de fenilo o el anillo de imidazo[1,2-a]piridilo. Por ejemplo, cuando R^4 utiliza dos grupos, los dos grupos pueden estar en 2 y 3 posiciones en el 4-hidroxifenilo, respectivamente.

En una realización, cada R^1 o R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 sustituido, alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 sustituido, alquil(C_1-C_3)tio y alquil(C_1-C_3)tio sustituido; los sustituyentes se seleccionan entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3

En otra realización preferida, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre uno o más de hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 sustituido; los sustituyentes se seleccionan entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3

En algunas realizaciones, R^1 o R^2 se seleccionan independientemente entre uno o más de hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 halogenado y alcoxi C_1-C_3

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, etc.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido, cicloalquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_1-C_4 sustituido; los sustituyentes se seleccionan entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_2 y cicloalquilo C_3-C_4

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre alquilo C_2-C_3 y cicloalquilo C_3-C_4

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre etilo y ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, alquilo C_2-C_3 , alquilo C_2-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 sustituido, alquil(C_1-C_3)tio y alquil(C_1-C_3)tio sustituido; los sustituyentes se seleccionan entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3

En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre uno o más de deuterio, halógeno, ciano, etileno, acetileno, alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 sustituido, alcoxi C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 sustituido, alquil(C_1-C_2)tio y alquil(C_1-C_2)tio sustituido; los sustituyentes se seleccionan entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3 .

En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre uno o más de deuterio, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 halogenado, alcoxi C_1-C_2 y alquil(C_1-C_2)tio.

En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre uno o más de deuterio, halógeno, ciano,

metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, metiltio y etiltio.

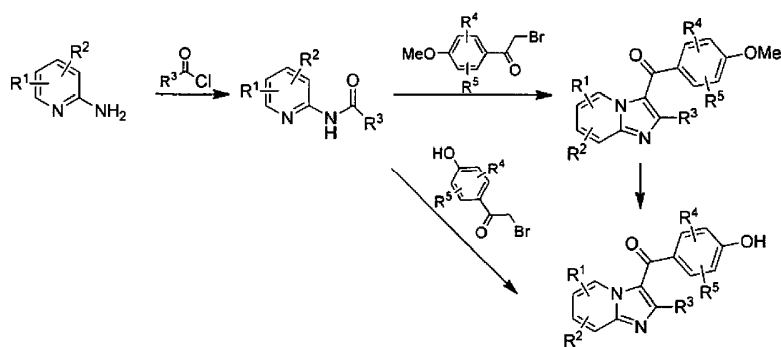
En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre uno o más halógenos, y R^5 se selecciona entre ciano. En algunas realizaciones, las "sales farmacéuticamente aceptables" son sales formadas por los compuestos de la invención con ácidos, que se obtienen haciendo reaccionar bases libres de los compuestos parentales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, en donde los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos incluyen (pero no se limitan a): por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propanoico, ácido acrílico, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido fumárico, ácido maleico, hidroxibenzoico ácido, ácido γ -hidroxibutírico, ácido metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico y similares.

Un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto se selecciona entre:

(3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)metanona;
 (3-Cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 3-Cloro-5- (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo;
 (3-Bromo-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3-yodo-5-metilfenil)metanona;
 (3-Bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3-Cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 5- (2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo;
 (3-Bromo-4-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 3-Bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo;
 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-yodobenzonitrilo;
 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3-Bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3-Bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (2-Etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3-fluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)metanona;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (6-Bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 3-(3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;
 (2-Deuterio-3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (6-Deuterio-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona;
 (2-Ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona;
 Hidrogenocloruro de 3-bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo;
 e Hidrogenocloruro de 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-yodobenzonitrilo.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los siguientes métodos sintéticos:

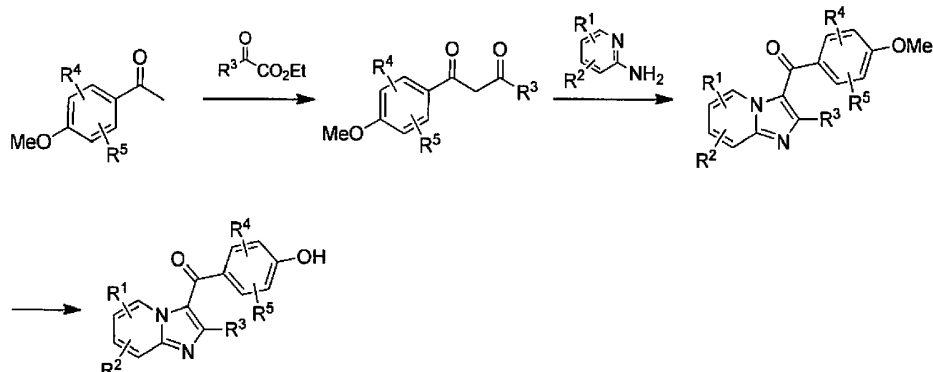
Esquema general 1:



En el esquema general 1, la 2-aminopiridina sustituida se hizo reaccionar con cloruro de acilo para proporcionar la amida correspondiente, que se hizo reaccionar adicionalmente con 2-bromo-1-feniletanona sustituida para obtener la correspondiente (imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(fenil)metanona. El compuesto puede ser el producto final, o el producto

diana se obtuvo por desmetilación, halogenación y/u otras reacciones.

Esquema general 2:



En el esquema general 2, la acetofenona sustituida se hizo reaccionar con el éster correspondiente para proporcionar el compuesto de 1,3-dicetona que se hizo reaccionar con la 2-aminopiridina correspondiente para obtener (imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(fenil)metanona. El compuesto diana se produjo por desmetilación, halogenación y/u otras reacciones.

La definición de cada grupo en los esquemas sintéticos se describe a continuación.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en las reivindicaciones e instrucciones tienen el significado que se indica a continuación.

"Hidrógeno" se refiere a protio (^1H) que es un isótopo principal estable de hidrógeno.

El "deuterio" es un isótopo estable de hidrógeno y también denominado hidrógeno pesado, y su símbolo de elemento es D.

"Halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

"Alquilo" es un grupo alifático saturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, que incluye un grupo de cadena lineal y un grupo de cadena ramificada (el intervalo numérico (p. ej., de 1 a 20) mencionado en la presente solicitud significa que este grupo (alquilo en este caso) puede contener un átomo de carbono, dos átomos de carbono, tres átomos de carbono o incluso veinte átomos de carbono). Un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono se llama alquilo de bajo nivel. Un alquilo de bajo nivel sin ningún grupo sustituyente se denomina alquilo de bajo nivel no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o similares. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

"Alcoxi" representa -O-(alquilo no sustituido) y -O-(cicloalquilo no sustituido), y adicionalmente representa -O-(alquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o similares.

"Alquiltio" representa los grupos -S-(alquilo no sustituido) y -S-(cicloalquilo no sustituido), adicionalmente indica -S-(alquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metionilo, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio o similares.

"Alquenilo" representa un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, alilo y similares.

"Alquinilo" representa un radical hidrocarbonado monovalente lineal o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen etinilo, propinilo, propargilo y similares.

"Cicloalquilo" representa un grupo alquilo de anillo sencillo o doble con más de 3 átomos de carbono, que incluye pero no se limita a grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexenilo y dicitioheptilo. "Ciano" representa el grupo -CN.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" son sales formadas por los compuestos de fórmula (I) con ácidos

orgánicos o ácidos inorgánicos, y representan sales que mantienen la biodisponibilidad y las propiedades de los compuestos parentales. Estas sales incluyen:

- (1) sales formadas por los compuestos con ácidos, que se obtienen haciendo reaccionar las bases libres de los compuestos parentales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, en donde los ácidos inorgánicos incluyen (pero no se limitan a): por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido perclórico y similares; los ácidos orgánicos incluyen (entre otros): por ejemplo, ácido acético, ácido propanoico, ácido acrílico, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroxibenzoico, ácido γ -hidroxibutírico, ácido metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido succínico, ácido malónico y similares; y
- (2) sales generadas al sustituir protones ácidos en los compuestos parentales por iones metálicos o coordinar los protones ácidos en los compuestos parentales con álcalis orgánicos, en donde los iones metálicos incluyen, por ejemplo, iones de metales alcalinos, iones de metales alcalinotérreos o iones de aluminio; y los álcalis orgánicos incluyen, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamol, N-metilglucamina y similares.

"Composición farmacéutica" se refiere a la mezcla de uno o más compuestos descritos en la presente memoria, o sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, junto con otros componentes químicos, tales como portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables. El propósito de la composición farmacéutica es promover la administración del fármaco del compuesto al organismo.

En la siguiente sección, a menos que esté específicamente restringido, se debe entender que los compuestos (I), que son ingredientes activos de agentes terapéuticos, incluidas todas sus sales farmacéuticamente aceptables, están dentro del alcance de esta invención. En esta memoria descriptiva, simplemente se denominan compuestos de fórmula (I) por conveniencia.

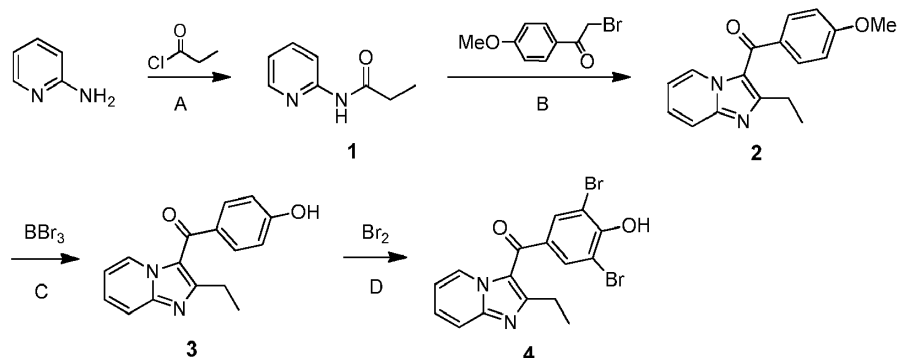
La invención comprende una composición farmacéutica, que comprende cualquier compuesto de la invención, su sal farmacéuticamente aceptable o su éster profármaco fácilmente hidrolizado como ingrediente activo, complementado con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos anteriores de fórmula (I) en la invención se han confirmado en las siguientes realizaciones, pueden mejorar significativamente el efecto inhibitor sobre URAT1, aumentar significativamente la excreción de ácido úrico en ratones y la toxicidad es mucho menor que la de la benzbromarona. Por lo tanto, el compuesto proporcionado por la presente invención tiene un efecto de excreción de ácido úrico excelente y una mayor seguridad. En base a estas propiedades, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden utilizar como medicamento, en particular para aumentar la excreción de ácido úrico, o para el tratamiento o prevención de hiperuricemia, nefrosis o gota.

Métodos de implementación específicos

En los siguientes ejemplos, los compuestos marcados con * no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (4)



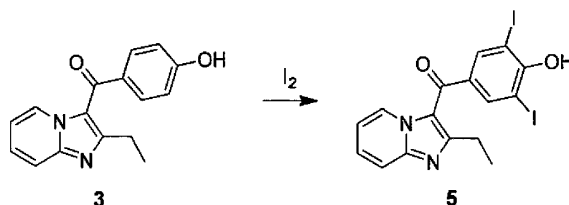
Etapas A: A una mezcla de 2-aminopiridina (2,0 g, 21,3 mmoles) y trietilamina (2,58 g, 25,5 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de propionilo (2,07 g, 22,4 mmoles) gota a gota en un baño de agua con hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con

salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:15-1:10) para proporcionar *N*-(piridin-2-il)propionamida (1) (2,74 g) con un rendimiento de 85,6%.

- 5 Etapa B: Una mezcla de compuesto **1** (300 mg, 2,0 mmoles) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)-etanona (460 mg, 2,0 mmoles) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml), se ajustó a pH 8-9 con carbonato de potasio saturado, se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30-1:1) para proporcionar (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(4-metoxifenil)metanona (**2**) (254 mg) con un rendimiento de 45,3%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 281,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Etapa C: Se añadió tribromuro de boro (0,6 ml, 1,0 M en tolueno) gota a gota a una solución del compuesto **2** (80 mg, 0,285 mmoles) en diclorometano anhidro (6 ml) en un baño de agua con hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en agua con hielo (30 ml), se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20-1:1) para proporcionar (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(4-hidroxifenil)metanona (**3**) (67 mg) con un rendimiento de 88,3%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,29 (s, 1H), 9,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 267,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

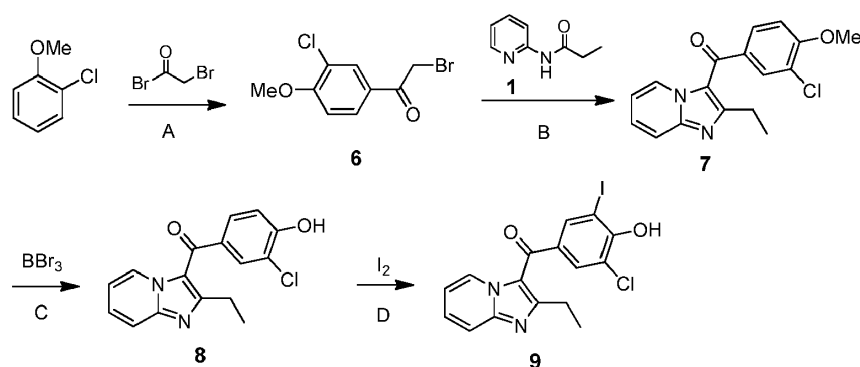
- 25 Etapa D: A una mezcla del compuesto **3** (67 mg, 0,252 mmoles) y acetato de sodio (62 mg, 0,755 mmoles) en ácido acético (5 ml) se le añadió bromo (90 mg, 0,563 mmoles) en ácido acético (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se sofocó mediante la adición de bisulfato de sodio acuoso saturado y se concentró a vacío. Al residuo se le añadió agua (30 ml) y la mezcla se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:10-1:1) para proporcionar (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**4**) (48 mg) con un rendimiento de 44,9%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 2,44 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 422,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Ejemplo 2: Síntesis de (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)metanona (**5**)



- 40 Una mezcla de compuesto **3** (556 mg, 2,09 mmoles), acetato de sodio (367 mg, 4,58 mmoles) y yodo (1,17 g, 4,61 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de hidróxido de sodio (151 mg, 3,78 mmoles) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bisulfato de sodio acuoso saturado (20 ml). El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se cristalizó en éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)metanona (**5**) (924 mg) con un rendimiento de 85,3%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 518,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Ejemplo 3: Síntesis de (3-cloro-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona* (**8**) y (3-cloro-4-hidroxi-5-iodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**9**)



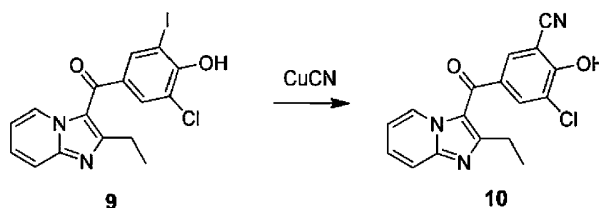
Etapa A: Se añadió gota a gota una solución de bromuro de 2-bromoacetilo (6,8 g, 33,7 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) a una mezcla de 1-cloro-2-metoxibenceno (4,0 g, 28,1 mmoles) y cloruro de aluminio (4,12 g, 30,9 mmoles) en diclorometano anhidro (30 ml) en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 h y se vertió en agua con hielo (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), bicarbonato de sodio saturado (30 ml x 2), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice corta, y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó con éter de petróleo/diclorometano para obtener 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (**6**) (3,37 g) con un rendimiento de 45,5%.

Etapa B: Una mezcla del compuesto **1** (780 mg, 5,23 mmoles) y el compuesto **6** (1,37 g, 5,20 mmoles) en tolueno (20 ml) se agitó a reflujo durante 24 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (50 ml), la mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 con carbonato de potasio saturado y se extrajo con diclorometano (60 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20-1:5) para proporcionar (3-cloro-4-metoxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**7**) (510 mg) con un rendimiento de 31,2%.

Etapa C: Se añadió tribromuro de boro (3,2 ml, 1,0 M en tolueno) gota a gota a una mezcla del compuesto **7** (500 mg, 1,57 mmoles) en diclorometano anhidro (15 ml) en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua con hielo (40 ml), se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5-3:1) para proporcionar (3-cloro-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**8**) (380 mg) con un rendimiento de 79,5%. EM (EI, m/z): 301,7 [M+H]⁺.

Etapa D: Una mezcla del compuesto **8** (378 mg, 1,26 mmoles), acetato de sodio (114 mg, 1,39 mmoles) y yodo (351 mg, 1,38 mmoles) en metanol (30 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. Después de añadir una solución de hidróxido de sodio (45 mg, 1,13 mmoles) en agua (13 ml), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bisulfato de sodio acuoso saturado (30 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se recrystalizó con éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar (3-cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**9**) (430 mg) con un rendimiento de 85,3%. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 426,9 [M+H]⁺.

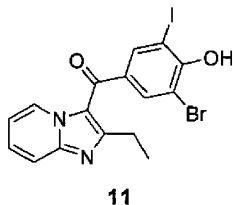
Ejemplo 4: Síntesis de 3-cloro-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (**10**)



Una mezcla del compuesto **9** (393 mg, 0,921 mmoles) y cianuro cuproso (124 mg, 1,38 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a 130°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 2:1-5:1) para proporcionar 3-cloro-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (**10**). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300

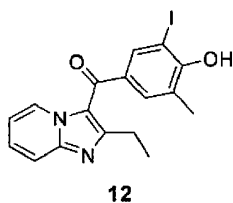
MHz) δ 9,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 324,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 5: Síntesis de (3-bromo-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (11)



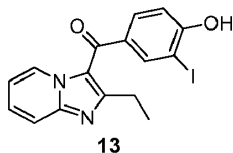
Compuesto **11** se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3 utilizando 1-bromo-2-metoxibenceno en la etapa A como reactivo alternativo. RMN H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 470,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: Síntesis de (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3-yodo-5-metilfenil)metanona (12)



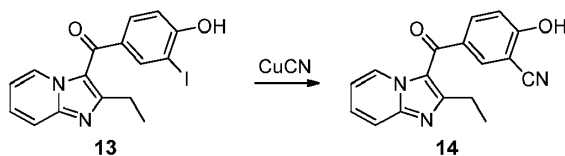
El Compuesto **12** se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3 utilizando 1-metoxi-2-metilbenceno en la etapa A como reactivo alternativo. RMN H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,91 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 0,9, 6,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 406,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Síntesis de (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3-yodofenil)-metanona (13)*



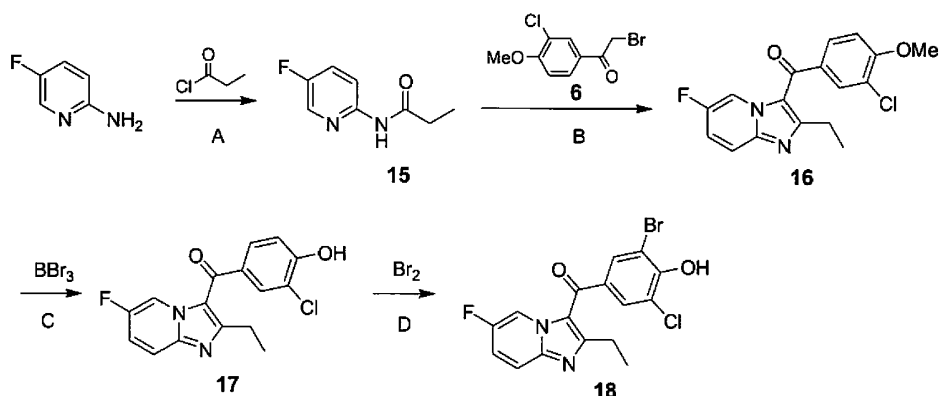
El Compuesto **13** se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas A, B y C en el ejemplo 3 utilizando 1-yodo-2-metoxibenceno como reactivo alternativo. RMN H¹ (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,16 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 392,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: Síntesis de 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-benzonitrilo (14)*



Utilizando el compuesto **13** como material de partida, el compuesto **14** se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 4. RMN H¹ (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,91 (s, 1H), 9,19 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 2,43 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 292,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: Síntesis de (3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (18)



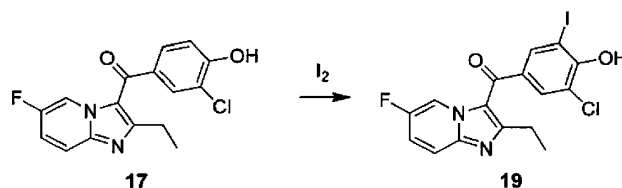
Etapa A: A una mezcla de 2-amino-5-fluoropiridina (2,5 g, 22,3 mmoles) y trietilamina (2,71 g, 26,8 mmoles) en diclorometano anhidro (25 ml) se le añadió cloruro de propionilo (2,17 g, 23,5 mmoles) gota a gota en un baño de agua helada. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar *N*-(5-fluoropiridin-2-il)propionamida (**15**) (3,04 g) con un rendimiento de 81,1%.

Etapa B: Una mezcla del compuesto **15** (960 mg, 5,71 mmoles) y el compuesto **6** (1,5 g, 5,69 mmoles) en tolueno (30 ml) se agitó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml), se ajustó a pH 8-9 con carbonato de potasio saturado y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30-1:1) para proporcionar (3-cloro-4-metoxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**16**) (270 mg) con un rendimiento de 14,3%.

Etapa C: Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de tribromuro de boro en tolueno (2,4 ml) a una mezcla del compuesto **16** (262 mg, 0,787 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con agua con hielo (30 ml), se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6-1:4) para proporcionar (3-cloro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**17**) (90 mg) con un rendimiento de 35,9%. EM (EI, *m/z*): 339,7 [*M*+H]⁺.

Etapa D: A una mezcla del compuesto **17** (41 mg, 0,129 mmoles) y acetato de sodio (26 mg, 0,317 mmoles) en ácido acético (5 ml) se le añadió bromo (25 mg, 0,156 mmoles) en ácido acético (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se sofocó con bisulfato de sodio acuoso saturado y a continuación se concentró a vacío. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6-1:3) para proporcionar (3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**18**). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,06 (s, 1H), 9,22-9,21 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 2H), 2,43 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, *m/z*): 398,9 [*M*+H]⁺.

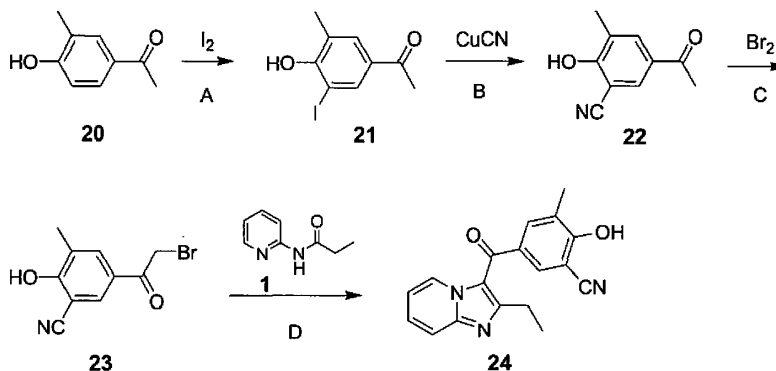
Ejemplo 10: Síntesis de (3-cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**19**)



Una mezcla del compuesto **17** (41 mg, 0,129 mmoles), acetato de sodio (12 mg, 0,146 mmoles) y yodo (36 mg, 0,142 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó a reflujo durante 1 h, y a continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (5 mg, 0,125 mmoles) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h, se

enfrió a temperatura ambiente y se añadió bisulfato de sodio acuoso saturado (10 ml). El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron. El producto bruto se cristalizó con éter de petróleo/acetato de etilo para obtener (3-cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**19**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,13 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 2,46 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). EM (EI, m/z): 444,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11: Síntesis de 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (**24**)



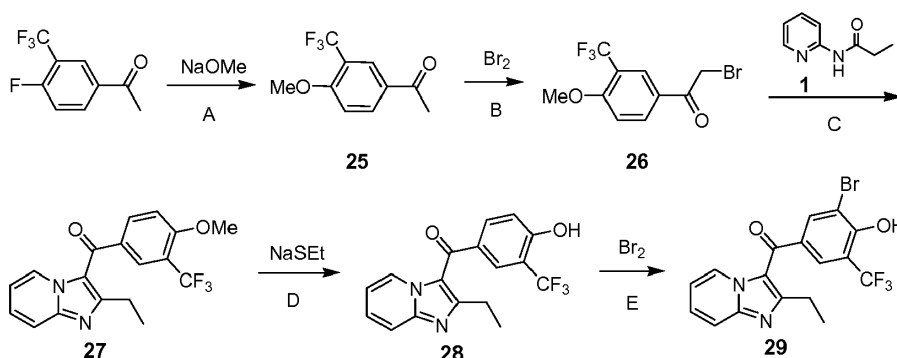
Etapa A: Una mezcla de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (495 g, 33,0 mmoles), acetato de sodio (2,98 g, 36,3 mmoles) y yodo (9,21 g, 36,3 mmoles) en metanol (80 mL) se agitó a reflujo durante 1 h, y a continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,19 g, 29,7 mmoles) en agua (55 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y se evaporó a aproximadamente la mitad del volumen a vacío. El precipitado formado se recogió mediante filtración. La torta se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con bisulfato de sodio acuoso saturado (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 1-(4-hidroxi-3-yodo-5-metilfenil)etanona (**21**) (7,91 g) con un rendimiento de 86,8%.

Etapa B: Una mezcla del compuesto **21** (3,90 g, 14,1 mmoles) y cianuro cuproso (1,90 g, 21,2 mmoles) en DMF (25 ml) se agitó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Al filtrado se le añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:15-1:3) para proporcionar 5-acetil-2-hidroxi-3-metil-benzonitrilo (**22**) (2,07 g) con 83,8% de rendimiento.

Etapa C: A una solución del compuesto **22** (500 mg, 2,85 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió bromo (548 mg, 3,43 mmoles) en metanol (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de la adición de agua (50 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5-(2-bromoacetyl)-2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (**23**) (800 mg). El producto bruto **23** se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa D: Una mezcla del compuesto bruto **23** (800 mg) y el compuesto **1** (600 mg, 3,99 mmoles) en tolueno (15 ml) se agitó a reflujo durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron metanol (15 ml) y carbonato de potasio (1,10 g, 8,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30-1:1) para proporcionar 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo (**24**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,99 (s, 1H), 9,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 2,43 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). EM (EI, m/z): 306,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: Síntesis de (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)metanona* (**28**) y (3-bromo-4-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**29**)



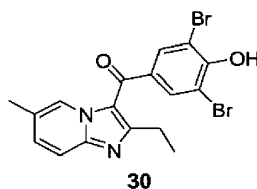
Etapa A: Una mezcla de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (1,0 g, 4,85 mmoles) y metóxido de sodio (288 mg, 5,33 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó durante 2 h en un baño de agua con hielo y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:40) para obtener 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etanona (**25**) (950 mg) con un rendimiento de 89,8%.

Las etapas B y C siguieron los métodos utilizados en las etapas C y D del ejemplo 11.

Etapa D: Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 69 mg, 1,73 mmoles) en porciones a una solución de etanotiol (107 mg, 1,73 mmoles) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadió una solución del compuesto **27** (200 mg, 0,574 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (40 ml). La mezcla se ajustó a pH 8-9 con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1) para proporcionar (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)metanona (**28**) (120 mg) con 62,6% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,55 (s, 1H), 9,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 2,43 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 335,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

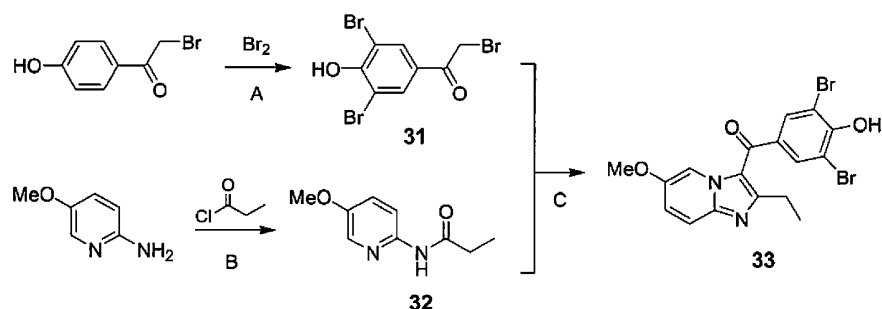
Etapa E: A una mezcla del compuesto **28** (96 mg, 0,287 mmoles) y acetato de sodio (59 mg, 0,719 mmoles) en ácido acético (5 ml) se le añadió bromo (55 mg, 0,719 mmoles) en ácido acético (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se sofocó mediante la adición de bisulfato de sodio acuoso saturado, se concentró a vacío y a continuación se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5-3:2) para proporcionar (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**29**) (85 mg) con un rendimiento de 71,9%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,19 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 2,41 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 413,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13: Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**30**)



Compuesto **30** se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 utilizando 5-metil-piridin-2-amina como reactivo alternativo en la etapa A. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,04 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,42-2,38 (m, 5H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 436,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14: Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**33**)

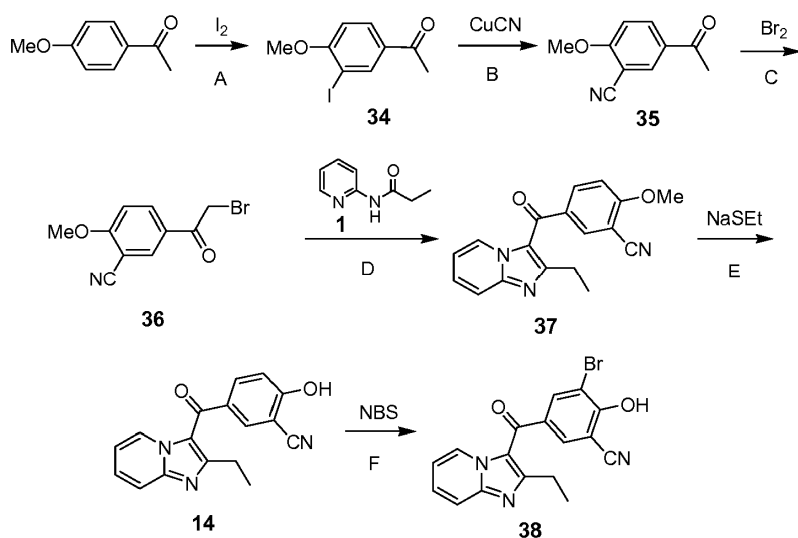


Etapa A: A una mezcla de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (639 mg, 2,98 mmoles) y acetato de sodio (740 mg, 9,02 mmoles) en ácido acético (10 ml) se le añadió bromo (960 mg, 6,0 mmoles) en ácido acético (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de agua (40 ml), el precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 2-bromo-1-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)etanona (**31**) (890 mg) con un rendimiento de 80,1%.

Etapa B: A una mezcla de 5-metoxipiridin-2-amina (1,0 g, 8,05 mmoles) y trietilamina (981 mg, 9,69 mmoles) en diclorometano (8 ml) se añadió cloruro de propionilo (777 mg, 8,4 mmoles) gota a gota en un baño de agua con hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30-1:8). El producto se recicló con éter de petróleo para proporcionar *N*-(5-metoxipiridin-2-il)-propionamida (**32**) (349 mg) con un rendimiento de 21,4%.

Etapa C: Una mezcla del compuesto **31** (790 mg, 2,12 mmoles) y el compuesto **32** (340 mg, 1,89 mmoles) en tolueno (20 ml) se agitó a reflujo durante 48 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (50 ml), y la mezcla resultante se ajustó a pH 8-9 con carbonato de potasio saturado y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:10-2:5) para proporcionar (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metoxiimidazo [1,2-a]-piridin-3-il)-metanona (**33**) (87 mg) con un rendimiento de 10,1%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,71 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,45 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 452,9 [M-H] $^+$.

Ejemplo 15: Síntesis de 3-bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (**38**)



Etapa A: Se añadió 1-(4-metoxifenil)etanona (44 g, 293 mmoles) a una mezcla de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (104 g, 294 mmoles) y yodo (38,6 g, 152 mmoles) en acetonitrilo (440 ml) en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua (1350 ml). El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1-(3-yodo-4-metoxifenil)etanona (**34**) (70 g) con un rendimiento de 86,5%.

Etapa B: Una mezcla del compuesto **34** (70,0 g, 254 mmoles) y cianuro cuproso (34,0 g, 380 mmoles) en DMF (400 ml) se agitó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Al producto filtrado se le añadió agua (1600 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (40 ml x 2) y salmuera (400 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 5-acetil-2-metoxibenzonitrilo. (**35**) (50,0 g). El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

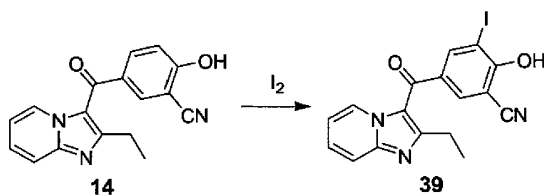
Etapa C: A una solución del compuesto bruto **35** (45,0 g) en metanol (250 ml) se le añadió bromo (49,0 g, 307 mmoles) en metanol (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua (900 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 5-(2-bromoacetil)-2-metoxibenzonitrilo (**36**) (41,0 g). El rendimiento total de las etapas B y C fue de 70,6%.

Etapa D: Una mezcla del compuesto **36** (41,0 g, 161 mmoles) y el compuesto **1** (24,0 g, 161 mmoles) en tolueno (600 ml) se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 ml), se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (600 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30-2:1) para proporcionar 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzonitrilo (**37**) (25,7 g) con un rendimiento de 52,3%.

Etapa E: Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 4,8 g, 120 mmoles) en porciones a una solución de etanotiol (8,4 ml) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 minutos y se filtró. La torta se añadió a una solución del compuesto **37** (9,0 g, 29,5 mmoles) en DMF (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Al producto filtrado se le añadió agua (100 ml), y la mezcla se ajustó a pH 5-6 con ácido cítrico acuoso 2 M. El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La torta se cristalizó en acetonitrilo para proporcionar 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (**14**) (7,2 g) con un rendimiento de 83,8%. Etapa F: A una solución del compuesto **14** (7,2 g, 24,7 mmoles) en DMF (70 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (5,28 g, 29,7 mmoles) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más y se diluyó con agua (210 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La torta se cristalizó en acetonitrilo para proporcionar 3-bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (**38**) (7,0 g) con 76,8% de rendimiento.

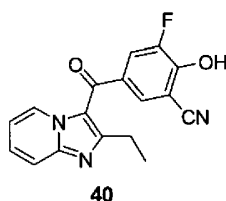
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 368,0 [M-H] $^+$.

Ejemplo 16: Síntesis de 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-yodobenzonitrilo (**39**)



Utilizando el compuesto **14** como material de partida, el compuesto **39** se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 416,0 [M-H] $^+$.

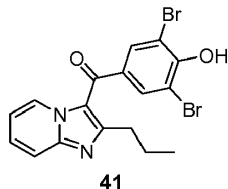
Ejemplo 17: Síntesis de 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (**40**)



Compuesto **40** se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas A, B y C en el ejemplo 11 y la etapa C en el ejemplo 14 utilizando 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona como reactivo alternativo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300

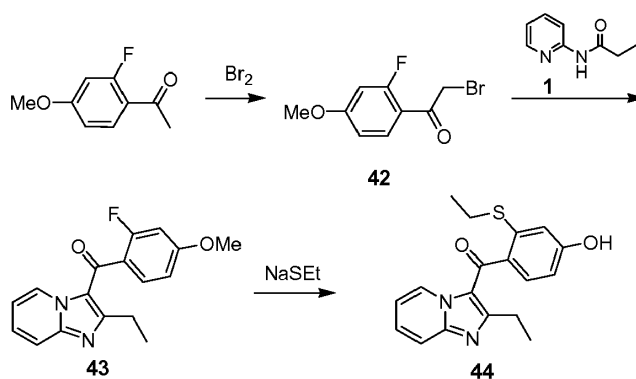
MHz) δ 9,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 3H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 310,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (41)



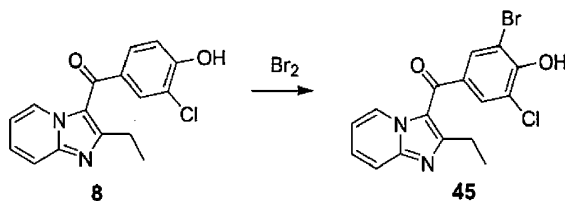
El Compuesto **41** se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 utilizando cloruro de butirilo en la etapa A. RMN H^1 (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10,81 (s, 1H), 9,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 2,38 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 436,9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 19: Síntesis de (2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(2-etilsulfanil-4-hidroxifenil)metanona (44)*



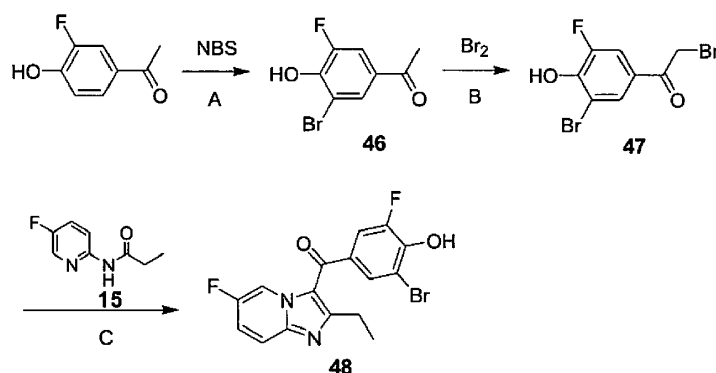
El Compuesto **44** se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas B, C y D en el ejemplo 12 utilizando 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona como reactivo alternativo. RMN H^1 (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10,08 (s, 1H), 9,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 2,88 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,26 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 325,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 20: Síntesis de (3-bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (45)



Utilizando el compuesto **8** como material de partida, el compuesto **45** se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa D en el ejemplo 9, RMN H^1 (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 9,19 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 2,43 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 379,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 21: Síntesis de (3-bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (48)

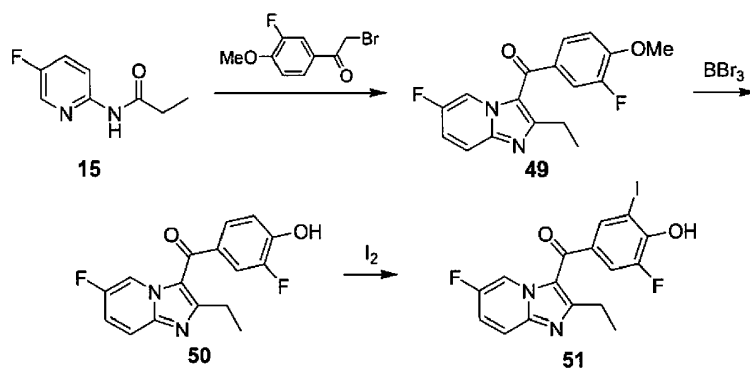


Etapa A: A una solución de 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (806 mg, 5,23 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió *N*-bromosuccimida (977 mg, 5,49 mmoles) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cristalizó en éter de petróleo/acetato de etilo para obtener 1-(3-bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (**46**) (1,0 g) con un rendimiento de 82,0%.

Etapa B: A una solución del compuesto **46** (1,0 g, 4,29 mmoles) en metanol (20 ml) se le añadió bromo (824 mg, 5,16 mmoles) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con agua (60 ml) y se extrajo con etilo acetato (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar 2-bromo-1-(3-bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)-etanona (**47**) (940 mg) con un rendimiento de 70,2%.

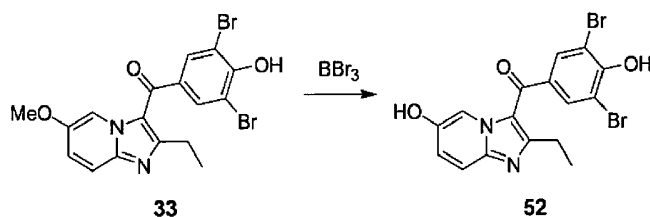
Etapa C: Una mezcla del compuesto **15** (210 mg, 1,25 mmoles) y el compuesto **47** (300 mg, 0,962 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agitó a 150°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con ácido cítrico acuoso 2 M y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:25-1:5) para proporcionar (3-bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**48**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 9,24-9,22 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 2,47 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 379,0 [M-H] $^-$.

Ejemplo 22: Síntesis de (2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3-fluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)metanona (**51**)



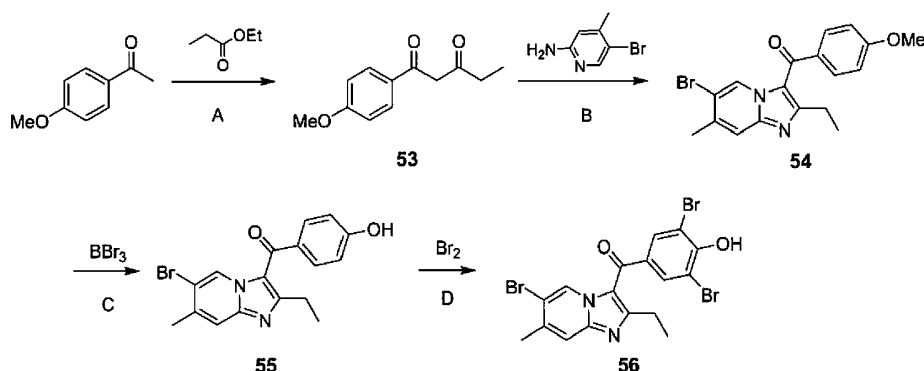
Utilizando el compuesto **15** como material de partida, el compuesto **51** se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas B y C del ejemplo 9, seguido del procedimiento del ejemplo 10. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 9,19-9,17 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 427,1 [M-H] $^-$.

Ejemplo 23: Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**52**)



Utilizando el compuesto **33** como material de partida, el compuesto **52** se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa C en el ejemplo 1. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 2,37 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 441,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24: Síntesis de (6-bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona (56)

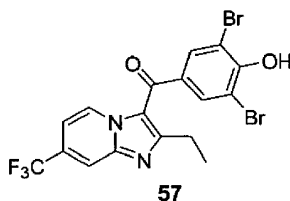


Etapas A: Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,68 g, 42 mmoles) en porciones a una solución de 1-(4-metoxifenil)etanon (3,0 g, 20,0 mmoles) en DMF (15 ml) a -10 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a esta temperatura durante otros 40 minutos y se añadió propionato de etilo (2,04 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30) para obtener 1-(4-metoxifenil)pentano-1,3-diona (**53**) (3,16 g) con un rendimiento de 76,6%.

Etapas B: A una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (187 mg, 1,0 mmoles) y el compuesto **53** (247 mg, 1,2 mmoles) en THF (6 ml) se le añadió (diacetoxiyodo)benceno (386 mg, 1,2 mmoles) y éter de trifluoruro de boro (28 mg, 0,2 mmoles) en un baño de agua con hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:30) para obtener (6-bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(4-metoxifenil)metanona (**54**) (120 mg) con un rendimiento de 32,2%.

Los métodos utilizados en las etapas C y D del ejemplo 1 se siguieron en las etapas C y D para proporcionar (6-bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona (**56**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 2,41 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 518,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

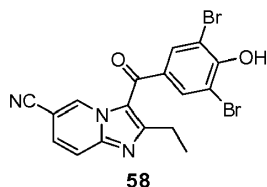
Ejemplo 25: Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-(2-etil-7-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (57)



Utilizando 5-(trifluorometil)piridin-2-amina como material de partida, el compuesto **57** se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa B en el ejemplo 25 y los procedimientos de las etapas C y D en el ejemplo 1. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 492,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

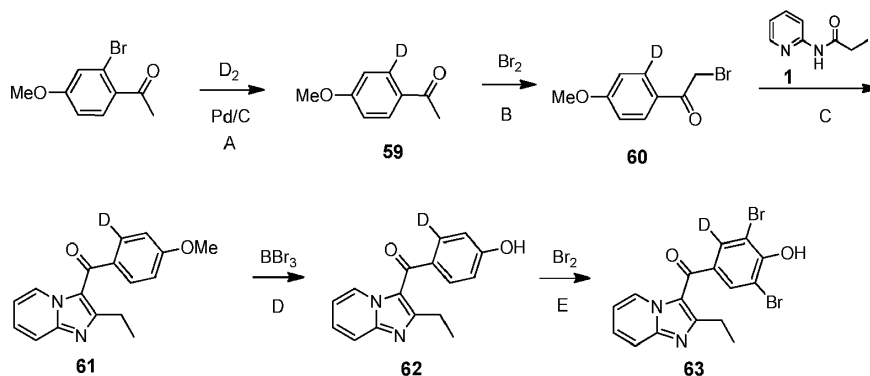
5

Ejemplo 26: Síntesis de 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzoil)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (58**)**



Utilizando 6-aminonicotinonitrilo como material de partida, el compuesto **58** se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa B en el ejemplo 25 y los procedimientos de las etapas C y D en el ejemplo 1. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,56-9,55 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 3H), 7,86-7,83 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 3H). EM (EI, m/z): 450,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27: Síntesis de (2-deuterio-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona* (62**) y (2-deuterio-3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**63**)**

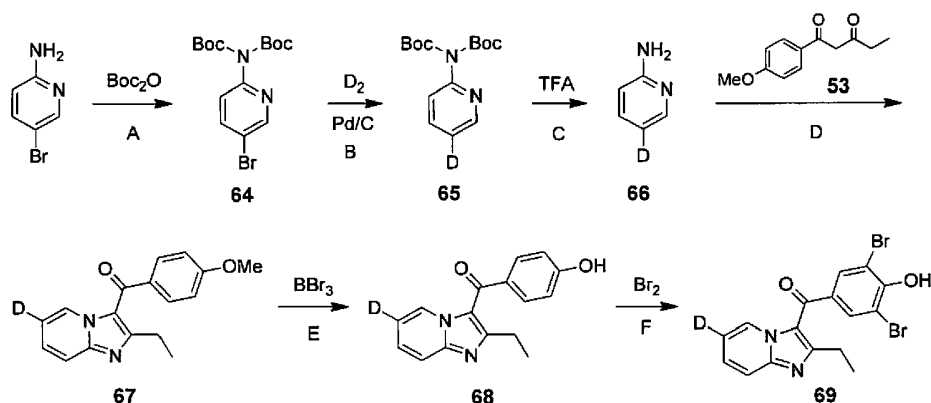


Etapa A: A una mezcla de 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona (1,28 g, 5,59 mmoles) y óxido de deuterio (0,5 mL) en DMF (10 mL) se le añadió paladio sobre carbón activado (5%, 100 mg). Después del intercambio por gas de deuterio, la mezcla de reacción se agitó bajo gas de deuterio desde un balón de gas de deuterio durante la noche y se filtró a través de una almohadilla de celite. Al producto filtrado se le añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml x 4), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío para proporcionar 1-(2-deuterio-4-metoxifenil)etanona (**59**) (910 mg) con un rendimiento de 100%.

El método utilizado en la etapa C del ejemplo 15 se siguió en la etapa B para proporcionar el compuesto **60**.

Los métodos descritos en las etapas B, C y D en el ejemplo 1 se siguieron en las etapas C, D y E para proporcionar (2-deuterio-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**62**) y (2-deuterio-3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona (**63**). Compuesto **62**: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,20 (s, 1H), 9,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 2,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 268,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Compuesto **63**: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 2,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28: Síntesis de (6-deuterio-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona (69**)**



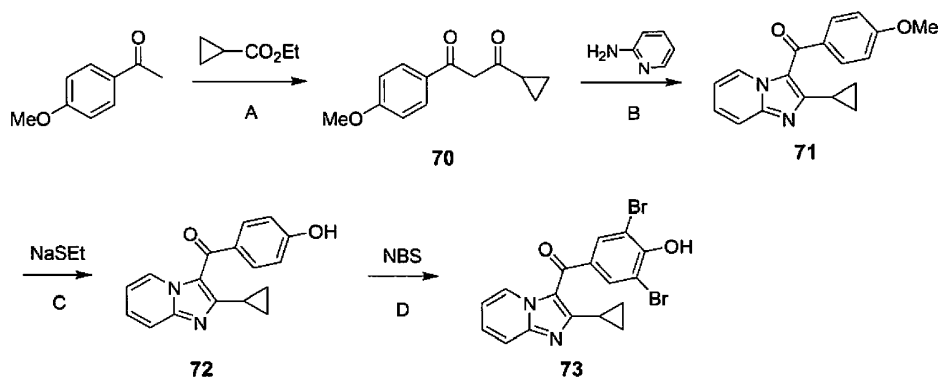
Etapa A: Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (5,19 g, 30,0 mmoles), etildisopropilamina (8,58 g, 66,4 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (366 mg, 3,0 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,4 g, 66,0 mmoles) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20-1:3) para obtener éster (2-(4-bromo-2-piridinil)-1,3-bis(1,1-dimetiletilíco)) de ácido imidodicarbónico (**64**) (5,38 g) con un rendimiento de 48,0%.

Etapa B: A una mezcla del compuesto **64** (5,59 g, 15,0 mmoles), DMF (25 ml) y óxido de deuterio (0,5 ml) se le añadió paladio sobre carbón activado (5%, 200 mg). Después del intercambio por gas de deuterio, la mezcla se agitó bajo gas de deuterio desde un balón durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. Al producto filtrado se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:40-1:1) para obtener éster (2-(4-deuterio-2-piridinil)-1,3-bis(1,1-dimetiletilíco)) de ácido imidodicarbónico (**65**) (2,70 g) con un rendimiento de 60,9%.

Etapa C: Una mezcla del compuesto **65** (2,69 g, 9,11 mmoles), ácido trifluoroacético (4 ml) y agua (0,5 ml) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml), y la mezcla se ajustó a pH 8-9 con hidróxido de sodio acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo = 1:10-1:1) para obtener 2-amino-4-deuterio-piridina (**66**) (676 mg) con un rendimiento de 78,0%.

Los métodos descritos en las etapas B, C y D en el ejemplo 25 se siguieron en las etapas D, E y F para proporcionar (6-deuterio-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona (**69**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,20-9,19 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 2,43 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29: Síntesis de (2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona (**73**)

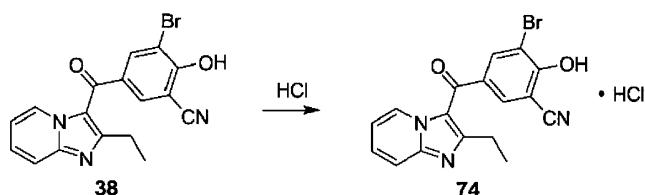


Utilizando ciclopropanocarboxilato de etilo como material de partida, el compuesto **71** se preparó de acuerdo con los procedimientos de las etapas A y B del ejemplo 24. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,24-9,23 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H).

El método utilizado en la etapa E en el ejemplo 15 se siguió en la etapa C para proporcionar (2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxifenil)metano (**72**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,17-9,16 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,07-1,05 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H).

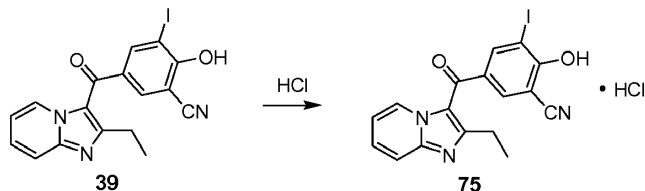
El método utilizado en la etapa F del ejemplo 15 se siguió en la etapa D para proporcionar (2-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metano (**73**). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,25-9,23 (m, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,13-1,10 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H). EM (EI, m/z): 437,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30: Síntesis de hidrogenocloruro de 3-bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (74**)**



Una mezcla del compuesto **38** (970 mg, 2,62 mmoles) en acetato de etilo (200 ml) se agitó a reflujo durante 20 minutos para proporcionar una solución transparente, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se burbujeó con cloruro de hidrógeno durante aproximadamente 5 minutos. El precipitado formado se recogió mediante filtración para proporcionar cloruro de hidrógeno 3-bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (**74**) (794 mg) con 74,5% de rendimiento. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 2,57 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 368,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 31: Síntesis de hidrogenocloruro de hidrógeno 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo (75**)**



Utilizando el compuesto **39** como material de partida, el compuesto **75** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 30. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (EI, m/z): 416,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 32: Ensayo de inhibición del transporte de ácido úrico para los compuestos en la línea celular de transfección HEK293-hURAT1

1. Materiales

La benzobromarona fue adquirida de Sigma-Aldrich Co. LLC. El plásmido pCMV6-hURAT1 fue adquirido de Origene Technologies, Inc. El G418 fue adquirido de Sangon Biotech (Shanghai) Co., Ltd. La línea celular HEK293 fue adquirida del Centro de Recursos Celulares de los Institutos de Ciencias Biológicas de Shanghai de la Academia de Ciencias de China. El ácido ^{14}C -úrico fue adquirido de American Radiolabeled Chemicals, Inc. El gluconato de sodio, el gluconato de potasio, el gluconato de calcio, el KH_2PO_4 , el MgSO_4 , la glucosa y el HEPES fueron adquiridos de Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. El medio de cultivo DMEM y el suero fetal bovino fueron adquiridos de Thermo Fisher Scientific Inc.

2. Métodos experimentales

2.1 Construcción de una línea celular estable HEK293 con alta expresión de hURAT1: el plásmido pCMV6-hURAT1 se transfirió a células HEK293, a continuación, se obtuvo la cepa estable mediante el escrutinio de resistencia con G418 (concentración final de 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$), que es la alta expresión de la proteína

transportadora de membrana hURAT1. Se puede utilizar para el ensayo de inhibición *in vitro* del transportador de ácido úrico hURAT1. (Beaver YM, Ehresman DJ, Butenhoff JL, et al., Roles of rat renal organic anion transporters in transporting perfluorinated carboxylates with different chain lengths, Toxicological Sciences, 2009, 113 (2): 305-314).

2.2 A una placa de 24 pocillos recubierta se le añadieron 200 µl de 0,1 mg/mL de poli-lisina por pocillo y la placa se dejó durante la noche. La poli-lisina se eliminó de los pocillos. Los pocillos se limpiaron a fondo con agua aséptica y se secaron para su uso.

2.3 A la placa de 24 pocillos recubierta anterior se le añadieron células estables HEK293-hURAT1 (2 x 10⁵ células por pocillo). Las células se cultivaron a 37°C bajo 5% de CO₂ durante 3 días

2.4 La preparación del tampón HBSS: se pesaron los siguientes reactivos y se añadieron al agua desionizada para obtener una concentración final de gluconato de sodio 125 mM, gluconato de potasio 4,8 mM, gluconato de calcio 1,3 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, Glucosa 5,6 mM y HEPES 25 mM. La solución se mezcló completamente para proporcionar tampón HBSS (valor de pH: 7,4). El tampón se almacenó a -20°C.

2.5 El tampón HBSS se calentó a 37°C en un baño de agua. Las células se lavaron con HBSS dos veces, se añadieron 160 µl de HBSS y 20 µl de compuesto de ensayo por pocillo. La concentración final del compuesto probado por pocillo fue de 500 nM. El pocillo de control en blanco contenía solo 180 µl de HBSS sin compuesto sometido a prueba. La placa se colocó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

2.6 A cada pocillo se le añadieron 20 µL de ácido ¹⁴C-úrico 50 µM. La placa se colocó a temperatura ambiente durante 20 min.

2.7 La solución de cada pocillo se eliminó y las células en cada pocillo se lavaron con tampón HBSS preenfriado. A cada pocillo se le añadió NaOH 0,2 M para disolver las células. Se recogió la solución que contenía fragmentos de células y se añadió la cantidad correcta de líquido de centelleo. La intensidad del radioisótopo del ácido ¹⁴C-Úrico (valor de CPM) se detectó a continuación utilizando un analizador de centelleo líquido PerkinElmer MicroBeta Trilux 1450.

2.8 Todas las pruebas se repitieron tres veces, se promediaron los resultados y se calculó la desviación típica (DT). La fórmula para calcular la tasa inhibidora del transporte de ácido úrico para los compuestos se muestra a continuación:

$$\text{Tasa Inhibidora (\%)} = \frac{\text{CPM del Pocillo de control en blanco} - \text{CPM del Pocillo del compuesto de ensayo}}{\text{CPM del Pocillo de control en blanco}} \times 100\%$$

3. Resultados de la prueba

Las tasas inhibidoras del transporte de ácido úrico para los compuestos **4, 5, 9, 11, 12, 18, 19, 29, 30, 33, 38, 39, 41, 45, 51, 52, 56, 69, 74, 75**, y benzbromarona a 500 nM se obtuvieron de acuerdo con los procedimientos experimentales anteriores. Los resultados probados se enumeran en la tabla 1. Los resultados mostraron que, en comparación con el fármaco de control benzbromarona, los compuestos tienen un efecto inhibidor igual o mejor del transporte de ácido úrico en la línea celular de transfección HEK293-hURAT1.

Tabla 1. Tasas inhibidoras del transporte de ácido úrico para los compuestos de prueba y benzbromarona a 500 nM en la línea celular de transfección HEK293-hURAT1

Número de compuesto o fármaco	Tasas inhibidoras del transporte de ácido úrico, ± DT (%)
BBR	55,57 ± 1,42
4	71,68 ± 1,84
5	63,00 ± 3,33
9	60,63 ± 0,82
11	63,55 ± 0,95
12	56,24 ± 0,12
18	65,44 ± 0,71
19	68,84 ± 2,83
29	64,35 ± 0,12
30	68,05 ± 1,49
33	65,06 ± 0,39
38	62,41 ± 0,72

Número de compuesto o fármaco	Tasas inhibitoras del transporte de ácido úrico, $\pm$ DT (%)
39	64,12 $\pm$ 2,25
41	55,53 $\pm$ 1,02
45	62,93 $\pm$ 3,34
51	61,32 $\pm$ 1,10
52	57,50 $\pm$ 3,61
56	62,80 $\pm$ 9,34
69	71,10 $\pm$ 2,50
74	62,75 $\pm$ 5,73
75	62,58 $\pm$ 0,84
BBR: benzbromarona.	

Ejemplo 33: Prueba de citotoxicidad de compuestos en las líneas celulares hepáticas normales humanas L-02 y WRL-68

- 5 Se ha informado de que la benzbromarona tiene una hepatotoxicidad grave. Por lo tanto, se utilizó benzbromarona como fármaco de control positivo en este ensayo. Se sometió a prueba la citotoxicidad de los compuestos en dos líneas celulares de hígado humano normales L-02 y WRL-68, respectivamente.

1. Materiales

- 10 La línea de células hepáticas normales humanas L-02 fue adquirida de Procell Life Science & Technology Co., Ltd. La línea de células hepáticas normales humanas WRL-68 fue suministrada por el Instituto de Ciencias de la Vida de la Universidad de Nanjing. La benzbromarona, la resazurina y el azul de metileno fueron adquiridos de Sigma-Aldrich Co. LLC. El ferricianuro de potasio y el ferrocianuro de potasio fueron adquiridos de Aladdin (Shanghai) Biological Technology Co., Ltd. El medio de cultivo DMEM, el medio de cultivo DMEM sin fenol rojo y el suero bovino fetal fueron adquiridos de Thermo Fisher Scientific Inc. La penicilina y la estreptomycin fueron adquiridas de Beyotime Biotechnology Co., Ltd.

2. Métodos experimentales

- 20 2.1 Las líneas celulares normales de hígado L-02 y WRL-68 se cultivaron con medio de cultivo DMEM (que contenía 10% de suero fetal bovino, 100 U/mL de penicilina y 0,1 mg/mL de estreptomycin) en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C hasta que la densidad celular fue de aproximadamente 90%, respectivamente.
- 25 2.2 Las células se inocularon en una placa de 96 pocillos a una población celular de 1×10^3 /pocillo y a continuación se cultivaron en una incubadora con menos de 5% de CO₂ a 37°C durante 24 h.
- 30 2.3 Los compuestos probados y la benzbromarona a diferentes gradientes de concentración se prepararon utilizando el medio de cultivo DMEM y se añadieron a los pocillos a 100 μ L/pocillo como pocillos de compuestos. El medio de cultivo DMEM se añadió a los pocillos a 100 μ L/pocillo sin compuesto probado como pocillos de control negativo. Todas las placas se colocaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 120 h.
- 35 2.4 La resazurina (15 mg/50 mL, 200x), el azul de metileno (25 mg/10 mL, 1000x), el ferricianuro de potasio (0,329 g/100 mL, 100x) y el ferrocianuro de potasio (0,422 g/100 mL, 100x) se disolvieron en PBS (0,1 M, pH = 7,4) para obtener una solución 10x de Azul Alamar para dejarla reposar. Esta solución de 10x Azul Alamar se diluyó en 1x solución de Azul Alamar con medio de cultivo DMEM sin rojo fenol antes de su uso.
- 40 2.5 Las células se lavaron con PBS (0,1 M, pH = 7,4) dos veces. La solución de Azul Alamar se añadió a los pocillos a 100 μ L/pocillo. Se añadieron 100 μ L de solución de Alamar Blue a los pocillos sin células para servir como pocillos de control en blanco. La placa de 96 pocillos se colocó en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 3 h. Cada concentración de compuesto se repitió tres veces durante la prueba.
- 45 2.6 El valor de fluorescencia de las células se detectó a Ex 530/Em 590 nm mediante ELISA Victor X4 (Perkin Elmer). El valor de fluorescencia de las células que contienen el compuesto es la $F_{(\text{compuesto de prueba})}$; el valor de fluorescencia de las células sin compuesto como control en blanco es la $F_{(\text{control en blanco})}$; el valor de fluorescencia de las células del grupo de control negativo es $F_{(\text{control negativo})}$. El valor promedio y la desviación típica de la viabilidad celular de tres concentraciones repetidas se calculó mediante siguiente fórmula:

$$\text{Viabilidad celular (\%)} = \frac{F_{(\text{compuesto de prueba})} - F_{(\text{control en blanco})}}{F_{(\text{control negativo})} - F_{(\text{control en blanco})}} \times 100\%$$

2.7 La concentración media inhibidora (CI₅₀) del compuesto para las células L-02 y WRL-68 se obtuvo a partir de la viabilidad celular mediante el soporte lógico Prism Graph.

3. Resultados de la Prueba

La concentración media inhibidora (IC₅₀) de los compuestos **4, 5, 9, 18, 33, 38, 39, 45, 51, 52, 56, 69, 74, y 75** contra las células de hígado humano normales, las líneas L-02 y WRL-68 son mayores de 100 µM. La CI₅₀ de la benzbromarona para L-02 y WRL-68 fue 40,17 µM y 45,54 µM, respectivamente.

Ejemplo 34: Prueba de excreción de ácido úrico del compuesto **74** en ratones con hiperuricemia

1. Materiales

1.1 Preparación del compuesto **74** probado y benzbromarona

Al compuesto **74** o a la benzbromarona se le añadió cierta cantidad de solución de CMC-Na al 0,5% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para obtener una suspensión basada en la dosis designada, respectivamente.

1.2 Animales

Especie: Ratones Kingming (Nivel Limpio); pesos corporales: 25 a 30 g; edades: 4 a 5 semanas; sexo macho. Estos ratones fueron adquiridos de Shanghai SLAC Laboratory Animal Co., Ltd. Número de certificado: SCXK (HU) 2012-2002. Número de certificado de calidad animal: 2015000522173.

1.3 Reactivos

El polvo de extracto de levadura fue adquirido de Beijing Aoxing Biology Co., Ltd. La adenina y el oxonato de potasio fueron adquiridos de Aladdin (Shanghai) Biological Technology Co., Ltd. La CMC-Na fue adquirida de Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. El Kit de ensayo de ácido úrico (método del ácido fosfotungstácico) fue adquirido del Instituto de Bioingeniería Jiancheng de Nanjing.

2. Métodos experimentales

2.1 Preparación de una suspensión mixta de extracto de levadura y adenina.

Se pesó una cierta cantidad de adenina y extracto de levadura en polvo y se añadió una cierta cantidad de agua doblemente destilada. La mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante 40 minutos para proporcionar una suspensión, cuya concentración de extracto de levadura es de 0,6 g/mL y la concentración de adenina es de 12 mg/mL.

2.2 Preparación de suspensión de oxonato de potasio

Se preparó una suspensión de 20 mg/mL de oxonato de potasio mezclando una cierta cantidad de oxonato de potasio con una solución de CMC-Na al 0,5% antes de su uso.

2.3 Establecimiento del modelo de ratones con hiperuricemia y la administración de materiales probados.

Los ratones macho Kunming se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: grupo de control en blanco, grupo modelo, grupo de compuesto **74** y grupo de benzbromarona. Cada grupo tiene seis ratones. Todos los ratones ayunaron 2 a 3 h antes de utilizarlos. Al grupo modelo, el grupo de benzbromarona y el grupo de compuesto **74** se les administró una suspensión de extracto de levadura y adenina preparados anteriormente para alcanzar la dosis final de 10 g/kg (peso corporal) de extracto de levadura y 200 mg/kg (peso corporal) de adenina, respectivamente. El grupo de control en blanco solo recibió el mismo volumen de solución salina normal por vía oral. Después de 2,5 h, todos los ratones en el grupo de compuesto **74** y el grupo de benzbromarona recibieron 10 mL/kg de suspensión de compuesto **74** (1,5 mg/mL) y 10 mL/kg de suspensión de benzbromarona (1,5 mg/mL), respectivamente. El grupo de control en blanco y el grupo modelo recibieron oralmente el mismo volumen de solución de CMC-Na al 0,5%. Todos los animales fueron tratados de la misma manera durante siete días utilizando los métodos de administración descritos anteriormente. El último día, después de la administración de una suspensión de extracto de levadura y adenina para el grupo modelo, el grupo de compuesto **74**, y el grupo de benzbromarona, todos los ratones en estos

tres grupos recibieron 12,5 mL/kg de oxonato de potasio (20 mg/mL) i.p. El control en blanco solo recibió el mismo volumen de solución de CMC-Na al 0,5% i.p. Después de 30 min, compuesto **74** y la benzbromarona fueron administrados por vía oral a los ratones a las mismas dosis que anteriormente en el grupo de compuesto **74** y el grupo de benzbromarona, respectivamente. El grupo de control en blanco y el grupo modelo recibieron oralmente el mismo volumen de solución de CMC-Na al 0,5%.

2.3 Recolección y análisis de muestras.

Recolección de muestras de orina: todos los ratones se colocaron en jaulas metabólicas con una dieta normal individualmente después de administrar los compuestos de prueba el último día. Se recogió orina de 24 h y se midió el volumen de orina. La orina se centrifugó a 3000 rpm durante 20 minutos y se recogió el sobrenadante. Detección de la concentración de ácido úrico en muestras de orina de ratones: la concentración de ácido úrico en las muestras se detectó mediante el uso del kit de ensayo de ácido úrico (método de ácido fosfotungstico) seguido de los procedimientos descritos en las instrucciones.

3. Resultados de la prueba

Los resultados de promoción de la excreción de ácido úrico en ratones con hiperuricemia se enumeraron en la tabla 2. Tanto el compuesto **74** como la benzbromarona aumentaron significativamente la excreción de ácido úrico en ratones con hiperuricemia. La eficacia del compuesto **74** en la promoción de la excreción de ácido úrico fue significativamente mejor que la benzbromarona. En comparación con el grupo modelo de ratones con hiperuricemia, la excreción de ácido úrico del compuesto **74** se incrementó en aproximadamente 46,77%, mientras que la excreción de ácido úrico de la benzbromarona se incrementó en aproximadamente 25,35%.

Tabla 2. Prueba de excreción de ácido úrico del compuesto 74 y benzbromarona mediante administración oral en ratones con hiperuricemia

Grupo	Números de ratones	Dosis (mg/kg)	Ácido úrico en orina durante 24 h, $\pm$ DT (mmoles)	Cambios en la excreción de ácido úrico (en comparación con
Control en blanco	6	/	6,80 $\pm$ 2,17	63,61
Modelo	6	/	10.69 $\pm$ 1,48 ^{##}	100
BBR	6	15	13,40 $\pm$ 1,59*	125,35
Compuesto 74	6	15	15,69 $\pm$ 1,53 ^{**▲}	146,77

El cambio de excreción de la cantidad de ácido úrico en el grupo modelo se establece en 100%.
 vs. grupo de control en blanco, ^{##}significa: P <0,01.
 vs. grupo modelo, * significa: P <0,05, ** significa: P <0,01.
 vs. el grupo de Benzbromarona, [▲] significa: P <0,05.

Ejemplo 35: Estudio sobre la toxicidad aguda de una dosis única del compuesto 74 en ratas.

1. Materiales

1.1 Preparación del compuesto 74 probado y benzbromarona

El Compuesto **74** y la benzbromarona se molieron, y se añadió cierta cantidad de solución de CMC-Na al 0,5% para preparar una suspensión, respectivamente, antes de su uso. La benzbromarona fue adquirida de Mianyang Kaixing Pharmaceutical Technology Co., Ltd. El número de lote es BXML-201506005.

1.2 Animales

Especie: ratas SD (Nivel SPF); pesos corporales: 120 a 180 g; edades: 5 a 6 semanas. Fuente: adquiridas en el Centro de Investigación Animal de la Universidad de Wuhan; Núm. de certificado: SCXK (E) 2014-0004; Número de certificado de calidad animal: 2015000522173.

2. Métodos y resultados experimentales

En el preexperimento de toxicidad aguda en ratas, la dosis más alta a 5 g/kg de compuesto **74** no causó la muerte de las ratas. Por lo tanto, se determinó que la dosis de compuesto **74** era de 5 g/kg en este ensayo. Cuando la dosis de benzbromarona fue de 0,14 g/kg en el pre-experimento, no se encontró muerte de las ratas. Por lo tanto, se

determinó que la dosis de benzbromarona era de 0,14 g/kg en este ensayo.

Las ratas se dividieron aleatoriamente en el grupo A1, el grupo B1 y el grupo de control en blanco. Cada grupo tiene 10 ratas, mitad macho y mitad hembra. Se administró una sola dosis de suspensión de compuesto **74**, suspensión de benzbromarona y solución de CMC-Na al 0,5% a 20 mL/kg mediante administración oral al grupo A1, grupo B1 y grupo de control en blanco, respectivamente, después de 6 h de ayuno.

La dosis y la tasa de mortalidad de cada grupo se muestran en la tabla 3. No se encontró toxicidad inmediata en cada grupo y no se encontró toxicidad retrasada en el período de observación de 24 h a 14 días. Todas las ratas sobrevivieron y estaban en buenas condiciones con aumento de peso. Los cambios de peso se enumeraron en la tabla 4. Las dosis máximas toleradas de compuesto **74** y benzbromarona en la prueba de toxicidad aguda fueron 5 g/kg y 0,14 g/kg, respectivamente.

Tabla 3. Dosificación y la tasa de mortalidad de ratas SD en cada grupo

Grupo	Muestra	Dosis (g/kg)	Cantidad de muestra (mg)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	Índice de mortalidad
A1	74	5,0	7520,9	30,0	250	0/10
B1	BBR	0,14	272,2	38,9	7	0/10

Cada grupo tiene 10 ratas.

Tabla 4. Cambios de peso de ratas SD en cada grupo

Muestra	Núm. y sexo de las ratas	0 día (X ± DT) (g)	7 día (X ± DT) (g)	14 día (X ± DT) (g)	Tasa de aumento de peso (%)
74	5 (M)	149,06±5,95	204,04±21,69	258,12±17,65	+73,2
	5 (F)	135,94±5,62	183,02±11,10	208,04±11,90	+53,0
BBR	5 (M)	149,36±3,25	207,80±8,72	273,88±13,54	+83,4
	5 (F)	139,04±6,60	175,00±6,24	201,30±19,84	+44,8
control en blanco	5 (M)	147,64±4,48	191,16±13,65	248,34±23,13	+68,2
	5 (F)	134,20±4,07	173,28±9,27	204,44±15,70	+52,3

"Tasa de aumento de peso" significa el peso de las ratas el día 14 en comparación con el día 0, y "+" significa que el peso aumentó.

Ejemplo 36: Estudio sobre farmacocinética del compuesto 74 después de la administración intravenosa y oral en ratas SD

1. Materiales

1.1 Preparación de la solución del compuesto 74 probado

Preparación de la formulación de dosis para PO: la cantidad requerida de compuesto **74** se pesó, se añadió aproximadamente 70% de CMC-Na al 0,5% con agitación, agitación vorticial y sonicación para mezclar bien hasta que se visualizó una suspensión. A continuación, el vehículo restante se añadió al volumen total diana y la mezcla se sometió a vórtice.

Preparación de formulación de dosis para IV: la cantidad requerida de compuesto **74** se pesó, se añadió una cantidad apropiada de DMSO con sonicación hasta que se disolvió, a continuación, se añadió una cantidad apropiada de solución de agua HP-β-ciclodextrina (20%, p/v) con agitación vorticial para mezclar bien.

1.2 Animales

Especie: ratas SD (Nivel SPF); sexo macho; fuente: Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd., Shanghai.

2. Métodos

2.1 Dosis y administración

Los animales que recibieron la dosificación por vía oral se mantuvieron en ayunas durante la noche (10-14 horas)

antes de la administración oral. El suministro de alimentos a los animales que recibieron la dosificación por vía oral se reanudó 4 h después de la dosis. La información de administración de dosis se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. La dosificación de compuesto para ratas SD

Muestra	Grupo	Peso (gramos)	Dosis (mg/kg)	Concentración (mg/mL)	Volumen (mL)	Ruta de administración
74	A-1	188,2	10	1	1,9	Oral (PO)
		197,3			2,0	
		213,0			2,1	
	A-2	207,8	1	0.2	1,0	Intravenoso (IV)
		221,1			1,1	
		220,9			1,1	

2.2 Recolección de muestras y bioanálisis.

Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 250 µl/muestra) a través de la vena yugular antes y después de la dosis (5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h). Las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían heparina sódica y se centrifugaron a 8000 rpm durante 6 minutos a 2-8°C para separar el plasma de las muestras. Se transfirieron muestras de plasma (50 µl) al tubo, a continuación, se añadieron 250 µl de solución IS (200 ng/mL de Tolbutamida). Después de agitar mediante agitación vorticial durante 1 minuto y centrifugar durante 5 minutos a 15000 rpm, se transfirieron alícuotas de 200 µl de sobrenadante a una placa de 96 pocillos para análisis LC-MS/MS. La curva de calibración del compuesto **74** oscilaba entre 1 y 1000 ng/mL. El LLOQ es 1 ng/mL para plasma.

2.3 Análisis farmacocinético

Se utilizó un módulo no compartimental de WinNonlin® Professional 5.2 para calcular los parámetros. La biodisponibilidad se calculó como $F\% = (Dosis_{(IV)} \times AUC_{(0-t)(PO)}) / (Dosis_{(PO)} \times AUC_{(0-t)(IV)}) \times 100\%$.

3. Resultados

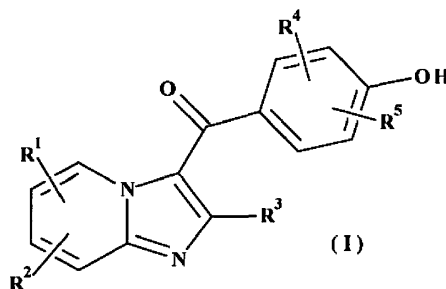
Los parámetros farmacocinéticos de las ratas SD con el compuesto **74** obtenidos a partir de los métodos anteriores se muestran en la tabla 6. El Compuesto **74** de esta invención tiene buenos parámetros farmacocinéticos y alta biodisponibilidad en ratas SD.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos del compuesto 74 en ratas SD después de la administración oral y la administración intravenosa

administración oral (PO: 10 mg/kg)							
Núm. de Ratas	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (ng/mL·h)	MRT _(0-∞) (h)	F* (%)	
101	2,70	2,00	8251,74	89284,20	6,00	100,28	
102	2,90	2,00	9205,06	89890,12	5,90	100,96	
103	3,00	6,00	6976,14	96188,83	6,80	108,04	
Media	2,90	3,30	8144,31	91787,72	6,30	103,09	
DT	0,10	2,30	1118,34	3823,50	0,50	4,29	
administración intravenosa (IV: 1 mg/kg)							
Núm. de Ratas	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (ng/mL·h)	V _z (mL/kg)	Cl _z (mL/h/kg)	MRT _(0-∞) (h)
201	5,40	0,10	5494,59	8786,13	858,55	110,23	5,40
202	6,00	0,10	6705,53	9076,84	917,79	105,66	5,60
203	6,00	0,10	6885,21	8847,27	934,49	108,65	5,40
Media	5,80	0,10	6361,78	8903,41	903,61	108,18	5,50
DT	0,30	0,00	756,36	153,27	39,90	2,32	0,10
*: Obtenido a partir de AUC _(0-t)							

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre uno o más de hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 sustituido, alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 sustituido, alquil(C_1-C_3)tio y alquil(C_1-C_3)tio sustituido;

R^3 se selecciona entre un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido y cicloalquilo C_3-C_4 sustituido o no sustituido, y sus sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_2 y cicloalquilo C_3-C_4 ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre uno o más de deuterio, halógeno, ciano, alqueno C_2-C_3 , alqueno C_2-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 sustituido, alquil(C_1-C_3)tio y alquil(C_1-C_3)tio sustituido;

en donde los sustituyentes en R^1 , R^2 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3 .

2. El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre uno o más de hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 sustituido;

en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3 .

3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre uno o más de hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, bromo, CN, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 halogenado y alcoxi C_1-C_3 .

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 se selecciona entre un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido o no sustituido y cicloalquilo C_3-C_4 sustituido o no sustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_2 y cicloalquilo C_3-C_4 .

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre uno o más de deuterio, halógeno, ciano, etileno, acetileno, alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 sustituido, alcoxi C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 sustituido, alquil(C_1-C_2)tio y alquil(C_1-C_2)tio sustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_4 y alcoxi C_1-C_3 .

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre uno o más de deuterio, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 halogenado, alcoxi C_1-C_2 y alquil(C_1-C_2)tio.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

(3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)metanona;

- 5 (3-Cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 3-Cloro-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo;
 (3-Bromo-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(4-hidroxi-3-yodo-5-metilfenil)metanona;
 (3-Bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3-Cloro-4-hidroxi-5-yodofenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo;
 (3-Bromo-4-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 10 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 3-Bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo;
 5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-yodobenzonitrilo;
 5-(2-Etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-propilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 15 (3-Bromo-5-cloro-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (3-Bromo-5-fluoro-4-hidroxifenil)(2-etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (2-Etil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3-fluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)metanona;
 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (6-Bromo-2-etil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-metanona;
 20 (3,5-Dibromo-4-hidroxifenil)(2-etil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanona;
 3-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo;
 (2-Deuterio-3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona;
 (6-Deuterio-2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona;
 (2-Ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metanona;
 25 Hidrogenocloruro de 3-bromo-5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxibenzonitrilo; e
 Hidrogenocloruro de 5-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-2-hidroxi-3-yodobenzonitrilo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo o ingrediente activo principal, y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para aumentar la excreción de ácido úrico.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de la hiperuricemia, la nefrosis o la gota.