



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016029888-8 B1



(22) Data do Depósito: 19/06/2015

(45) Data de Concessão: 18/05/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES PARASITICIDAS COMPREENDENDO DERIVADOS DE INDOL, MÉTODOS E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 209/08; C07D 209/10; A01N 43/38; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/06/2014 US 62/014,245.

(73) Titular(es): Merial, Inc..

(72) Inventor(es): CHARLES MENG; LOIC LE HIR DE FALLOIS.

(86) Pedido PCT: PCT US2015036580 de 19/06/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/196014 de 23/12/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/12/2016

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES PARASITICIDAS COMPREENDENDO DERIVADOS DE INDOL, MÉTODOS E USOS DOS MESMOS. A presente invenção se refere a composições orais, tópicas ou injetáveis para combater parasitas da doença do fígado em mamíferos, compreendendo, pelo menos, um agente ativo derivado de indol. A invenção também fornece um método aprimorado para erradicar e controlar infecções e infestações de parasitas da doença do fígado em um mamífero, compreendendo administrar as composições da invenção em um mamífero em necessidade da mesma.

COMPOSIÇÕES PARASITICIDAS COMPREENDENDO DERIVADOS DE
INDOL, MÉTODOS E USOS DOS MESMOS

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0001] Esse pedido reivindica prioridade ao pedido provisório USSN 62/014,245, depositado em 19 de junho de 2014, e é incorporado por referência na presente invenção em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção fornece derivados de indol parasiticidas e composições veterinárias orais, tópicas ou injetáveis compreendendo um agente ativo do derivado indol para controlar fasciolose hepática nos mamíferos. O uso desses compostos e composições contra a fasciolose hepática e métodos para o tratamento de infecções parasitárias e infestações em mamíferos é apresentado na presente invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Animais como mamíferos (incluindo os seres humanos) são frequentemente suscetíveis a infecções e infestações parasitárias. Esses parasitas podem ser ectoparasitas, como insetos, e endoparasitas, como filárias e outros vermes. Animais de produção, como vacas, porcos, ovelhas e cabras, podem ser infectados com um ou mais trematódeos. É de especial interesse na presente invenção a *Fasciola hepatica* (ou seja, a fasciolose hepática ou *F. hepatica*).

[0004] A fasciolose hepática é um problema particular porque elas afetam negativamente a saúde do animal ou do ser humano, e podem causar significativas perdas econômicas em uma população de animais domésticos. Estima-se que a *F. hepatica* constitui um risco para pelo menos 250 milhões de ovelhas e

350 milhões de bovinos em todo o mundo. Além disso, animais domésticos, além de ovelhas e vacas, podem servir como hospedeiros intermediários. A fasciolose hepática pode causar a condenação do fígado, infecções secundárias, produção reduzida de leite e carne, aborto e problemas de fertilidade.

[0005] Vários tipos de medidas de controle para a fasciolose hepática foram introduzidas ao longo do século passado. Primeiramente, os hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, CCl_4 ; tetracloreto de carbono) foram introduzidos para os ruminantes na década de 1920. Os hidrocarbonetos halogenados tinham sucesso limitado e não são mais usados principalmente por causa de seus efeitos adversos e eficácia variável. Em segundo lugar, os fenóis halogenados foram administrados no final da década de 1950 (por exemplo, hexaclorofeno e sulfóxido de bitionol), seguido pelas salicilanilidas (por exemplo, oxiclozanida e bromoxanida). Em quarto lugar, verificou-se que os carbamatos de benzimidazol (por exemplo, albendazol, luxabendazol) têm um amplo espectro anti-helmíntico contra nematoides e a *F. hepatica* madura. Outro benzimidazol - o triclabendazol derivado de metiltiobenzimidazol clorado - tem uma elevada taxa de sucesso contra a *F. hepatica*. Em quinto lugar, compostos bisanilino, introduzidos na década de 1960, eram intoleráveis devido aos efeitos colaterais tóxicos. Por fim, as benzenossulfonamidas (por exemplo, clorsulon) foram estudadas na década de 1970. Exemplos extensivamente modificados dessa classe demonstram eficácia elevada na *F. hepatica* tanto madura como imatura. Dessas seis classes de anti-helmínticos, a classe do benzimidazol é, talvez, a mais amplamente utilizada por sua alta eficácia.

[0006] De fato, o triclabendazol é a droga de escolha atual contra a fasciolose hepática madura e imatura. Não é surpreendentemente, no entanto, que relatos de resistência parasitária estejam aumentando. Por exemplo, Mottier et al relatam que uma população de *F. hepatica* resistente (Sligo) pode usar um mecanismo de influxo/efluxo alterado para diminuir, seletivamente, a quantidade de triclabendazol e de sulfóxido de triclabendazol, mas não de albendazol. Consulte Mottier et al, *J. Parasitol.*, 92(6), 2006, pp. 1355-1360. McConville et al., relatam que as *F. hepatica* resistentes ao triclabendazol juvenil são um pouco sensíveis aos compostos alfa (ou seja, 5-cloro-2-metiltio-6-(1-naftilóxi)-1H-benzimidazol) através de um mecanismo independente de tubulina. Consulte McConville et al., *Parasitol. Res.*, (2007) 100:365-377. Além disso, Keiser et al., relatam o teste de arteméter e OZ78 em *F. hepatica* resistente ao triclabendazol, embora em concentrações elevadas. Para uma breve revisão da resistência ao triclabendazol, consulte Brennan et al, *Experimental and Molecular Pathology*, 82, (2007) pp. 104-109.

[0007] Há, no entanto, pouco na literatura divulgando os indóis como um tratamento para os trematódeos. O derquantel está em uma classe conhecida como espiroindóis e está pareado com uma lactona macrocíclica para obter uma maior eficácia contra os nematódeos de ovelhas (por exemplo, parasitas gastrintestinais e respiratórios), mas não há dados atualmente disponíveis quanto à eficácia do derquantel contra trematódeos.

[0008] Outros compostos de indol demonstraram um efeito sobre a *F. hepatica*. As indolaminas, como a serotonina (5-hidroxitriptamina) têm um efeito estimulante sobre a

atividade rítmica dos trematódeos que é antagonizado por outros compostos que também possuem uma estrutura de indol (por exemplo, dietilamida do ácido bromoilsérgico e ioimbina; Mansour, Brit. *J. Pharmacol.* (1957), 12, 406.)

[0009] O documento WO 2007/051619 divulga derivados do aril indol como pesticidas. O pedido '619 especula que os derivados de arilindol que ele divulga poderiam ser eficazes contra os trematódeos, como *F. hepatica*, mas oferece evidências apenas contra o carrapato dos cães, a pulga dos gatos e certos nematoides gastrintestinais.

[0010] O documento WO 2012/125662 divulga derivados do indol úteis como antagonistas do ccr2 (ou seja, receptor da quimiocina tipo 2). O pedido nº '662 especula ainda que os compostos dessa divulgação podem ser eficazes contra os trematódeos, mas não oferece nenhuma evidência disso.

[0011] Semelhantemente, o documento WO 2012/059232 divulga derivados do carbazol e carbolina, e a preparação e as aplicações terapêuticas dos mesmos. Alegadamente, os compostos são úteis contra doenças proliferativas e doenças parasitárias. Os autores apresentam evidências de que alguns compostos divulgados inibem a polimerização da tubulina para uma eventual aplicação contra doenças proliferativas, mas nenhuma evidência é apresentada para atividade contra os trematódeos.

[0012] A resistência ao triclabendazol e a falta de substitutos eficazes cria uma necessidade premente na área por alternativas que apresentam poucos efeitos colaterais e que não contaminam os animais como uma fonte de alimento. Composições ideais devem adicionalmente ser eficazes, ter um rápido início de atividade, ter uma longa duração de atividade

e ser seguras para os receptores animais e os seus donos humanos.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0013] Todos os pedidos acima mencionados, e todos os documentos citados nos mesmos ou durante o seu processo ("documentos citados no pedido") e todos os documentos citados ou referenciados nos documentos citados no pedido, ou todos os documentos citados ou referenciados na presente invenção ("documentos citados na presente invenção") e todos os documentos citados ou referenciados nos documentos citados na presente invenção, juntamente com quaisquer instruções do fabricante, descrições, especificações do produto e fichas do produto, para quaisquer produtos aqui mencionados, ou em qualquer documento incorporado por referência na presente invenção, são, pelo presente, incorporados na presente invenção por referência, e podem ser utilizados na prática da invenção.

[0014] A citação ou identificação de qualquer referência neste pedido não deve ser interpretada como uma admissão de que tal documento está disponível como técnica anterior para a presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0015] A presente invenção é direcionada para os compostos e as composições para o tratamento de infestação por helmintos, compreendendo uma quantidade anti-helminticamente eficaz dos compostos indol de fórmula (I) descritos na presente invenção, e o uso dos mesmos para controlar parasitas em mamíferos para incluir os seres humanos. De acordo com essa invenção, verificou-se que esses compostos apresentam eficácia e velocidade de início de ação inesperados.

[0016] A invenção engloba usos ou usos veterinários das composições de indol orais, tópicas ou injetáveis, que compreende uma quantidade anti-helminticamente eficaz de compostos indol de fórmula (I) para o tratamento ou a profilaxia de infecções parasitárias causadas por trematódeos e infestações de animais (selvagens ou domesticados), incluindo o gado e animais de companhia, como gatos, cães, cavalos, ovinos, caprinos, suínos e bovinos, com o objetivo de libertar esses hospedeiros da fasciolose hepática encontrada por tais animais. A composição também pode ser adequada para seres humanos.

[0017] A invenção também fornece métodos para o tratamento de infestação por helmintos, compreendendo a administração de uma quantidade anti-helminticamente eficaz do(s) composto(s) de fórmula (I) a um animal que necessita disso. Surpreendentemente, verificou-se que as composições da invenção e as formulações aqui descritas apresentam uma eficácia superior contra a *F. hepatica* em comparação com as composições conhecidas na técnica.

[0018] A invenção não procura abranger intencionalmente qualquer produto, processo de fabricação do produto ou método de usar o produto anteriormente conhecido, de modo que os depositantes se reservam o direito de, por este meio, divulgar uma renúncia de qualquer produto, processo ou método anteriormente conhecido. É ainda notado que a invenção não pretende abranger, no escopo da invenção, qualquer produto, processo ou fabricação do produto ou método de uso do produto que não satisfaça os requisitos de descrição e facilitação por escrito do USPTO (35 U.S.C §112, primeiro parágrafo) ou do EPO

(artigo 83 do EPC), de modo que os depositantes se reservam o direito e, por este meio, de divulgar uma renúncia de qualquer produto, processo de fabricação do produto ou método de uso do produto descrito anteriormente. A invenção e suas modalidades são divulgadas pela descrição detalhada a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0019] A figura 1A mostra os efeitos de várias concentrações de triclabendazol sobre a motilidade da fasciola hepática.

[0020] A figura 1B mostra os efeitos de várias concentrações de sulfóxido de triclabendazol sobre a motilidade da fasciola hepática.

[0021] A figura 1D mostra os efeitos de várias concentrações do composto 332 sobre a motilidade da fasciola hepática.

[0022] A figura 1E mostra os efeitos de várias concentrações do composto 336 sobre a motilidade da fasciola hepática.

[0023] A figura 1F mostra os efeitos de várias concentrações do composto 351 sobre a motilidade da fasciola hepática.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0024] Nesta divulgação e nas reivindicações, termos como "compreende", "compreendendo", "contendo" e "tendo", e similares, podem ter o significado atribuído a eles na Lei de Patentes Norte-Americana, e pode significar "inclui", "incluindo" e similares; "consistindo essencialmente em" ou "consiste essencialmente", da mesma forma, tem o significado atribuído na lei de patentes Norte-Americana e o termo é

aberto, permitindo a presença de mais do que é citado, contanto que características básicas ou novas do que é citado não sejam alteradas pela presença de mais do que aquilo que é recitado, mas exclui modalidades do estado da técnica.

[0025] É também notado que nesta divulgação e nas reivindicações e/ou parágrafos, os compostos da invenção destinam-se a incluir todos os estereoisômeros e formas cristalinas (que inclui formas hidratadas, formas polimórficas e formas amorfas com até 15% em peso de estrutura cristalina) dos mesmos.

Definições

[0026] Os termos usados na presente invenção terão os seus significados habituais na técnica, a menos que seja especificado de outra forma. As porções orgânicas mencionadas nas definições das variáveis da fórmula (I) são - como o termo halogênio - termos coletivos para listas individuais dos membros do grupo individual. O prefixo Cn-Cm indica, em cada caso, o número possível de átomos de carbono no grupo.

[0027] O termo "animal" é usado na presente invenção para incluir todos os mamíferos e também incluir todos os animais vertebrados. Os animais incluem, mas não se limitam, a gatos, cães, gado bovino, vacas, veados, cabras, cavalos, lhamas, porcos, ovelhas e iaques. Ele também inclui um animal individual em todos os estágios de desenvolvimento, incluindo nos estágios embrionário e fetal. Em algumas modalidades, o animal pode ser um animal humano.

[0028] O termo "alquila" se refere aos hidrocarbonetos saturados lineares, ramificados, cíclicos, primários, secundários ou terciários, incluindo aqueles que têm de 1 a 20

átomos. Em algumas modalidades, os grupos alquila incluirão os grupos alquila C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ ou C₁-C₄. Exemplos de alquila C₁-C₁₀ incluem, mas não se limitam, a metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, 1,1-dimetiletila, pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, heptila, octila, 2-etil-hexila, nonila e decila, e seus isômeros. Alquila C₁-C₄ significa, por exemplo, metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila ou 1,1-dimetiletila.

[0029] Os grupos alquila cíclicos ou "cicloalquila", que são englobados por alquila, incluem aqueles com de 3 a 10 átomos de carbono com um ou com múltiplos anéis condensados. Em algumas modalidades, os grupos cicloalquila incluem grupos alquila cíclicos C₄-C₇ ou C₃-C₄. Exemplos não limitantes dos grupos cicloalquila incluem adamantila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e similares.

[0030] Os grupos alquila aqui descritos podem ser substituídos ou não substituídos, com uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo em alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila, carboxila, acila, acilóxi, amino, alquil ou dialquilamino, amido, arilamino, alcóxi, arilóxi,

nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfônico, sulfato, sulfonila, sulfanila, sulfinila, sulfamoíla, éster, fosfonila, fosfinila, fosforila, fosfino, tioéster, tioéter, haleto de ácido, anidrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfônico, fosfato, fosfonato ou qualquer outro grupo funcional viável que não inibe a atividade biológica dos compostos da invenção, sejam eles desprotegidos ou protegidos, conforme necessário e conforme é conhecido pelas pessoas versadas na técnica, por exemplo, tal como é ensinado em Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Terceira Edição, 1999, aqui incorporado por referência.

[0031] Termos incluindo o termo "alquila", como "alquilcicloalquila", "cicloalquilalquila", "alquilamino" ou "dialquilamino", será entendido como compreendido um grupo alquila, como definido acima, ligado a outro grupo funcional, onde o grupo está ligado ao composto através do último grupo listado, como entendido pelas pessoas versadas na técnica.

[0032] O termo "alquenila" se refere às cadeias carbônicas tanto lineares como ramificadas, que têm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Em algumas modalidades, os grupos alquenila podem incluir grupos alquenila C₂-C₂₀. Em outras modalidades, grupos alquenila incluem grupos alquenila C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ ou C₂-C₄. Em uma modalidade de alquenila, o número de ligações duplas é de 1 a 3, em outra modalidade de alquenila, o número de ligações duplas é um ou dois. Outras faixas de ligações duplas carbono-carbono e de números de carbono também são contempladas, dependendo da localização da porção alquenila na molécula. Grupos "alquenila C₂-C₁₀" podem incluir mais de uma ligação dupla na cadeia.

Exemplos incluem, mas não se limitam, a etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-metil-etenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 1-metil-1-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-metil-2-propenila, 2-metil-2-propenila; 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 1-metil-1-butenila, 2-metil-1-butenila, 3-metil-1-butenila, 1-metil-2-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 1-metil-3-butenila, 2-metil-3-butenila, 3-metil-3-butenila, 1,1-dimetil-2-propenila, 1,2-dimetil-1-propenila, 1,2-dimetil-2-propenila, 1-etil-1-propenila, 1-etil-2-propenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 1-metil-1-pentenila, 2-metil-1-pentenila, 3-metil-1-pentenila, 4-metil-1-pentenila, 1-metil-2-pentenila, 2-metil-2-pentenila, 3-metil-2-pentenila, 4-metil-2-pentenila, 1-metil-3-pentenila, 2-metil-3-pentenila, 3-metil-3-pentenila, 4-metil-3-pentenila, 1-metil-4-pentenila, 2-metil-4-pentenila, 3-metil-4-pentenila, 4-metil-4-pentenila, 1,1-dimetil-2-butenila, 1,1-dimetil-3-butenila, 1,2-dimetil-1-butenila, 1,2-dimetil-2-butenila, 1,2-dimetil-3-butenila, 1,3-dimetil-1-butenila, 1,3-dimetil-2-butenila, 1,3-dimetil-3-butenila, 2,2-dimetil-3-butenila, 2,3-dimetil-1-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 2,3-dimetil-3-butenila, 3,3-dimetil-1-butenila, 3,3-dimetil-2-butenila, 1-etil-1-butenila, 1-etil-2-butenila, 1-etil-3-butenila, 2-etil-1-butenila, 2-etil-2-butenila, 2-etil-3-butenila, 1,1,2-trimetil-2-propenila, 1-etil-1-metil-2-propenila, 1-etil-2-metil-1-propenila e 1-etil-2-metil-2-propenila.

[0033] O termo "alquinila" se refere a ambas as cadeias carbônicas linear e ramificada, que têm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Em uma modalidade de alquinila, o

número de ligações triplas é de 1 a 3; em outra modalidade de alquinila, o número de ligações triplas é um ou dois. Em algumas modalidades, os grupos alquinila incluem grupos alquinila C₂-C₂₀. Em outras modalidades, grupos alquinila podem incluir grupos alquinila C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ ou C₂-C₄. Outras faixas de ligações triplas carbono-carbono e de números de carbono também são contempladas, dependendo da localização da porção alquenila na molécula. Por exemplo, o termo "alquinila C₂-C₁₀", conforme utilizado na presente invenção, se refere a um grupo hidrocarboneto insaturado de cadeia linear ou ramificada, com de 2 a 10 átomos de carbono e que contém pelo menos uma ligação tripla, como etinila, prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, n-but-1-in-1-ila, n-but-1-in-3-ila, n-but-1-in-4-ila, n-but-2-in-1-ila, n-pent-1-in-1-ila, n-pent-1-in-3-ila, n-pent-1-in-4-ila, n-pent-1-in-5-ila, n-pent-2-in-1-ila, n-pent-2-in-4-ila, n-pent-2-in-5-ila, 3-metilbut-1-in-3-ila, 3-metilbut-1-in-4-ila, n-hex-1-in-1-ila, n-hex-1-in-3-ila, n-hex-1-in-4-ila, n-hex-1-in-5-ila, n-hex-1-in-6-ila, n-hex-2-in-1-ila, n-hex-2-in-4-ila, n-hex-2-in-5-ila, n-hex-2-in-6-ila, n-hex-3-in-1-ila, n-hex-3-in-2-ila, 3-metilpent-1-in-1-ila, 3-metilpent-1-in-3-ila, 3-metilpent-1-in-4-ila, 3-metilpent-1-in-5-ila, 4-metilpent-1-in-1-ila, 4-metilpent-2-in-4-ila ou 4-metilpent-2-in-5-ila, e similares.

[0034] O termo "haloalquila" se refere a um grupo alquila, conforme definido neste documento, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio. Por exemplo, haloalquila C₁-C₄ inclui, mas sem se limitar, a clorometila, bromometila, diclorometila, triclorometila, fluormetila, difluormetila, trifluormetila, clorofluormetila, diclorofluormetila,

clorodifluormetila, 1-cloroetila, 1-bromoetila, 1-fluoretila, 2-fluoretila, 2,2-difluoretila, 2,2,2-trifluoretila, 2-cloro-2-fluoretila, 2-cloro-2,2-difluoretila, 2,2-dicloro-2-fluoretila, 2,2,2-tricloroetila, pentafluoretila e similares.

[0035] O termo "haloalquenila" se refere a um grupo alquenila, conforme definido neste documento, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

[0036] "O termo "haloalquinila" se refere a um grupo alquinila, conforme definido neste documento, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

[0037] "Alcóxi" se refere a alquil-O-, em que alquila é como definido acima. Da mesma forma, os termos "alquenilóxi", "alquinilóxi", "haloalcóxi", "haloalquenilóxi", "haloalquinilóxi", "cicloalcóxi", "cicloalquenilóxi", "halocicloalcóxi" e "halocicloalquenilóxi" se referem aos grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O- e halocicloalquenil-O-, como definido acima. Exemplos de alcóxi C₁-C₆ incluem, mas não se limitam, a metóxi, etóxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butóxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 1-etilpropóxi, n-hexóxi, 1-metilpentóxi, 2-metilpentóxi, 3-metilpentóxi, 4-metilpentóxi, 1,1-dimetilbutóxi, 1,2-dimetilbutóxi, 1,3-dimetilbutóxi, 2,2-dimetilbutóxi, 2,3-dimetilbutóxi, 3,3-dimetilbutóxi, 1-etilbutóxi, 2-etilbutóxi, 1,1,2-trimetilpropóxi, 1,2,2-trimetilpropóxi, 1-etil-1-metilpropóxi, 1-etil-2-metilpropóxi e similares.

[0038] O termo "alquiltio" se refere ao alquil-S-, em que alquila é como definido acima. Da mesma forma, os termos "haloalquiltio", "cicloalquiltio" e similares se referem ao haloalquil-S- e cicloalquil-S-, onde haloalquila e cicloalquila são como definidos acima.

[0039] O termo "alquilsulfinila" se refere a alquil-S(O), em que alquila é como definido acima. Da mesma forma, o termo "haloalquilsulfinila" se refere a haloalquila-S(O), onde haloalquila é como definido acima.

[0040] O termo "alquilsulfonila" se refere a alquil-S(O)₂-, em que alquila é como definido acima. Da mesma forma, o termo "haloalquilsulfinila" se refere a haloalquila-S(O), onde haloalquila é como definido acima.

[0041] Os termos alquilamino e dialquilamino se referem a alquil-NH- e (alquil)₂N-, onde alquila é como definido acima. Da mesma forma, o termo "haloalquilamino" se refere a haloalquila-NH-, onde haloalquila é como definido acima.

[0042] Os termos "alquilcarbonila", "alcóxicarbonila", "alquilaminocarbonila" e "dialquilaminocarbonila" se referem a alquil-C(O)-, alcóxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- e dialquilamino-C(O)- onde alquila, alcóxi, alquilamino e dialquilamino são como definidos acima. Da mesma forma, os termos "haloalquilcarbonila", "haloalcóxicarbonila", "haloalquilaminocarbonila" e "di-haloalquilaminocarbonila" se referem aos grupos haloalquil-C(O)-, haloalcóxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- e di-haloalquilamino-C(O)-, onde haloalquila, haloalcóxi, haloalquilamino e di-haloalquilamino são como definidos acima.

[0043] "Arila" se refere a um grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono, tendo um anel único ou múltiplos anéis condensados. Em algumas modalidades, grupos arila incluem grupos arila C₆-C₁₀. Grupos arila incluem, mas não se limitam, a fenila, bifenila, naftila, tetra-hidronaftila, fenilciclopropila e indanila. Grupos arila podem ser não substituídos ou substituídos por uma ou mais porções selecionadas de halogênio, ciano, nitro, hidróxi, mercapto, amino, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, halocicloalquila, halocicloalquenila, alcóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, haloalcóxi, haloalquenilóxi, haloalquinilóxi, cicloalcóxi, cicloalquenilóxi, halocicloalcóxi, halocicloalquenilóxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinila, alquenilsulfinila, alquinil-sulfinila, haloalquilsulfinila, haloalquenilsulfinila, haloalquinilsulfinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila, haloalquil-sulfonila, haloalquenilsulfonila, haloalquinilsulfonila, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino ou trialquilsilila. Grupos arila podem estar ligados a outras porções por meio de uma ligação éter.

[0044] O termo "aralquila" se refere a um grupo arila que é ligado ao composto original, através de uma ponte de alquilenos com dois radicais, $(-CH_2-)_n$, onde n é 1 a 12 e onde "arila" é como definido acima.

[0045] "Heteroarila" se refere a um grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10

átomos de carbono, com um ou mais heteroátomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre dentro do anel, por exemplo, de 1 a 4 heteroátomos ou de 1 a 3 heteroátomos. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados. Tais grupos heteroarila podem ter um único anel (por exemplo, piridila ou furila) ou múltiplos anéis condensados, desde que o ponto de ligação seja por meio de um átomo do anel heteroarila. Heteroarilas podem incluir piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, pirrolila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinnila, furanila, tiofenila, furila, pirrolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila benzofuranila e benzotiofenila. Anéis heteroarila podem ser não substituídos ou substituídos ou por uma ou mais porções, conforme descrito para a arila acima. Grupos heteroarila podem estar ligados a outras porções por meio de uma ligação éter.

[0046] "Heterociclila", "heterocíclico" ou "heterociclo" se referem a grupos cíclicos totalmente saturados ou insaturados, por exemplo, monocíclicos de 3 a 7 de membros ou monocíclicos de 4 a 7 membros; bicíclicos de 7 a 11 membros ou sistemas de anéis tricíclicos de 10 a 15 membros, que têm um ou mais heteroátomos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio no anel, como de 1 a 4 ou de 1 a 3 heteroátomos. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser, opcionalmente, oxidados, e os heteroátomos de nitrogênio podem ser, opcionalmente, quaternizados. O grupo heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou do sistema do anel, e pode ser não substituído ou substituído por uma ou mais porções, conforme descrito para os grupos arila acima.

[0047] Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem, mas não se limitam, a pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienila, triazolila, triazinila e similares.

[0048] Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem, mas não se limitam, a indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzotienila, quinuclidinila, quinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), di-hidroisoindolila, di-hidroquinazolinila (como 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinila), tetra-hidroquinolinila e similares.

[0049] Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similares.

[0050] Halogênio significa os átomos flúor, cloro, bromo e iodo. A designação de "halogênio" (por exemplo,

conforme ilustrado no termo haloalquila) se refere a todos os graus de substituições de uma única substituição para uma substituição per-halogênio (por exemplo, conforme ilustrado com a metila, como clorometila ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), diclorometila ($-\text{CHCl}_2$) e triclorometila ($-\text{CCl}_3$)).

Estereoisômeros e formas polimórficas

[0051] Será notado pelas pessoas versadas na técnica que certos compostos dentro das composições da invenção podem existir e ser isolados, como formas opticamente ativas e racêmicas. Os compostos com um ou mais centros quirais, incluindo em um átomo de enxofre, podem estar presentes como enantiômeros únicos ou diastereoisômeros, ou como misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros. Por exemplo, é bem conhecido na técnica que os compostos de sulfóxido podem ser opticamente ativos e podem existir como enantiômeros únicos, ou como misturas racêmicas. Além disso, os compostos nas composições da invenção podem incluir um ou mais centros quirais, que resulta em um número teórico de isômeros opticamente ativos. Onde os compostos das composições da invenção incluem "n" centros quirais, os compostos podem compreender até 2^n isômeros ópticos. A presente invenção engloba os enantiômeros ou os diastereoisômeros específicos de cada composto, bem como as misturas de diferentes enantiômeros e/ou diastereoisômeros dos compostos da invenção que possuem as propriedades úteis descritas na presente invenção. As formas opticamente ativas podem ser preparadas, por exemplo, pela resolução das formas racêmicas por técnicas de cristalização seletivas, pela síntese de precursores opticamente ativos, por síntese quiral, por separação cromatográfica usando uma fase

estacionária quiral ou por resolução enzimática.

[0052] Os compostos dentro das composições da presente invenção também podem estar presentes em diferentes formas sólidas, tais como em diferentes formas cristalinas ou sob a forma de um sólido amorfo. A presente invenção engloba diferentes formas cristalinas, bem como formas amorfas dos compostos da invenção.

[0053] Além disso, os compostos dentro das composições da invenção podem existir como hidratos ou solvatos, em que uma certa quantidade estequiométrica de água ou um solvente é associado com a molécula na forma cristalina. As composições da invenção podem incluir hidratos e solvatos dos agentes ativos.

Sais

[0054] Também são contemplados no escopo da presente invenção os sais de ácido ou base, onde for aplicável, dos compostos da invenção fornecidos na presente invenção.

[0055] O termo "ácido" contempla todos os ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais como os ácidos hidrôhalicos, como o ácido bromídrico e o ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos e ácido nítrico. Os ácidos orgânicos incluem todos os ácidos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos e ácidos graxos alifáticos, alicíclicos e aromáticos farmacologicamente aceitáveis. Em uma modalidade dos ácidos, os ácidos são ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ lineares ou ramificados, e saturados ou insaturados, que são opcionalmente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxila, ou ácidos carboxílicos

aromáticos C₆-C₁₂. Exemplos de tais ácidos são o ácido carbônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, α -hidroxiácidos, como o ácido glicólico e o ácido lático, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanossulfônico e ácido salicílico. Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico e o ácido maleico. Um exemplo de um ácido tricarboxílico é o ácido cítrico. Os ácidos graxos incluem todos os ácidos carboxílicos saturados ou insaturados, alifáticos ou aromáticos farmacologicamente aceitáveis com de 4 a 24 átomos de carbono. Exemplos incluem o ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico e ácido fenilestérico. Outros ácidos incluem o ácido glucônico, ácido glico-heptônico e o ácido lactobiônico.

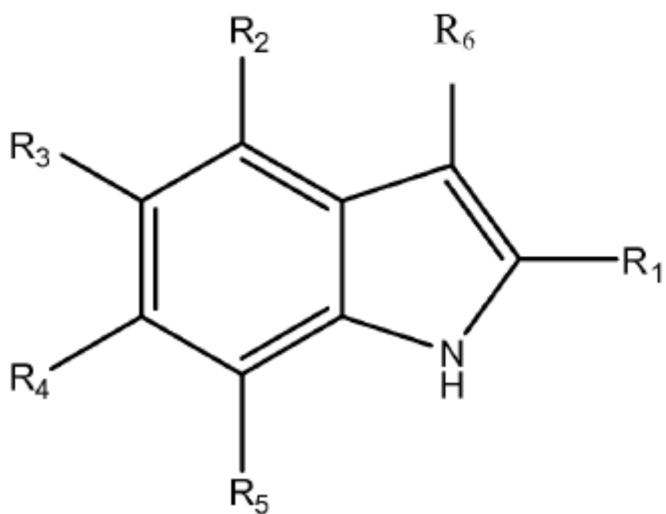
[0056] O termo "base" contempla todas as bases inorgânicas ou orgânicas farmacologicamente aceitáveis, incluindo hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos de metal alcalino ou de metais alcalino-terrosos. Os sais formados com tais bases incluem, por exemplo, os sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos, incluindo, mas sem se limitar, aos sais de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. Os sais formados com bases orgânicas incluem os sais de amina de hidrocarboneto comum e heterocíclicos, que incluem, por exemplo, os sais de amônio (NH₄⁺), sais de alquil- e dialquilamônio e sais de aminas cíclicas, como os sais de morfolina e piperidina.

[0057] O termo "derivado" contempla um composto obtido

de ou estreitamente relacionado com outra substância ou composto. Um derivado contempla um composto químico que pode ser produzido a partir de outro composto químico, de estrutura semelhante, em uma ou mais etapas.

[0058] Em uma modalidade, a invenção fornece novos compostos veterinários orais, tópicos ou injetáveis de acordo com a fórmula (I) abaixo.

em que:



(I)

R₁ é alquila-(C₁-C₆), alquênica-(C₂-C₅), alquinila-(C₂-C₅) ou SF₅, sendo cada um independentemente substituído ou não substituído com um ou mais halogênios; R₂ é H, halogênio, alquila-(C₁-C₆), haloalquila-(C₁-C₆) ou SF₅; R₃ é halogênio, SF₅, alquila-(C₁-C₆), alquênica-(C₂-C₅) ou alquinila-(C₂-C₅), alcóxi-(C₁-C₆), arila, como definido acima, heteroarila, como definido acima, heterociclila, como definido acima, éter arílico, éter heteroarílico, tioéter arílico, tioéter heteroarílico, sulfonilarila, sulfoxiarila, tioarila ou cicloalquila-(C₃-C₆), onde os últimos nove substituintes podem ser não substituídos ou substituídos com um ou mais de halogênio, haloalquila-(C₁-

C₃), haloalcóxi-(C₁-C₃), carboxila ou SF₅; R₄ é H, halogênio, SF₅, alquila-(C₁-C₆) ou haloalquila-(C₁-C₆); R₅ é H, halogênio, SF₅, alquila-(C₁-C₆) ou haloalquila-(C₁-C₆); e R₆ é H, halogênio, SF₅, alquila-(C₁-C₆), alquênila-(C₂-C₅) ou alquinila-(C₂-C₅), em que cada um de alquila-(C₁-C₆), alquênila-(C₂-C₅) ou alquinila-(C₂-C₅) é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais halogênios.

[0059] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₁ como alquila-(C₁-C₄) substituída com flúor ou como SF₅. Em ainda outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₂ como cloro.

[0060] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₃ como um éter fenílico mono ou di-halossustituído. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₃ como uma fenila di ou tri-halossustituída. Em ainda outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₃ como cloro, bromo ou flúor.

[0061] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₄ como cloro. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) define R₅ como hidrogênio.

[0062] Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é 5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é 6-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é 6-cloro-2-(trifluormetil)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1H-indol. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) é 6-cloro-5-(2-

clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol.

[0063] Em outro aspecto, a invenção é uma composição para o tratamento de infestação por helmintos, compreendendo uma quantidade anti-helminticamente eficaz dos compostos de fórmula (I) acima definidos e um veículo farmacologicamente aceitável.

[0064] Em outra modalidade, a composição incluindo a fórmula (I) é combinada com uma lactona macrocíclica. Em uma modalidade, a lactona macrocíclica é uma avermectina. Em outra modalidade, a lactona macrocíclica é a ivermectina.

[0065] Em ainda outra modalidade, a composição incluindo a fórmula (I) é combinada com verapamil. Verapamil e lactonas macrocíclicas, como avermectinas, podem proporcionar um efeito sinérgico juntamente com os compostos de fórmula (I) para matar as fascíolas hepáticas resistentes ao triclabendazol. Acredita-se que o efeito sinérgico ocorra devido à inibição do transportador de fármaco de glicoproteína P pelo verapamil ou avermectina.

[0066] Em outro aspecto, a invenção é um método para o tratamento de infestação por helmintos, compreendendo administrar uma quantidade anti-helminticamente eficaz dos compostos definidos acima a um animal que necessita disso. Os helmintos são, por exemplo, trematódeos, e podem ser especificamente *F. hepatica*.

Procedimento experimental e resultados

[0067] Compostos representativos de fórmula (I) foram testados *in vitro*, contra *F. hepatica* como a seguir. *F. hepaticas* adultas (fascíolas) foram coletadas de fígados de bovinos infectados obtidos de um matadouro local (Basel,

Suíça). Os vermes foram rapidamente lavados com solução de NaCl 0,9% (p/v) e colocados em placas de 6 ou 12 poços (Costar). O meio de cultura em cada poço continha RPMI 1640 (Gibco) a 37 °C, que foi suplementado com antibióticos (50 µg/mL de estreptomicina e 50 UI/mL de penicilina; Gibco) e 80 µg/mL de uma solução de hemina. A solução de hemina foi preparada da seguinte maneira: 5 mg de hemina foram dissolvidos em 1 mL de solução aquosa de NaOH 0,1 M e 3,95 mL de PBS (pH = 7,4) e 0,05 mL de solução de HCl 1M foram adicionados para ajustar o pH até 7,1 a 7,4 (Keiser e Morson, 2008). As culturas foram mantidas a 37 °C em uma atmosfera de CO₂ a 5%. Para monitorar os efeitos temporais dos compostos de teste *in vitro*, 3 fascíolas foram incubadas durante 72 h, na presença de 50 ou 100 µg/mL de cada composto teste. Em 24, 48 e 72 h, os vermes foram examinados utilizando um microscópio de dissecação. Para os vermes adultos, utilizou-se uma escala de viabilidade que varia de 3 (movimentos normais) até 0 (morte; nenhum movimento observado durante dois minutos usando um microscópio). Os compostos teste que mostraram atividade em uma concentração de 50 µg/mL foram adicionalmente avaliados em concentrações mais baixas (20 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL, 2,5 µg/mL, 1,25 µg/mL e 0,625 µg/mL).

[0068] A tabela 1 lista compostos representativos de fórmula (I) da presente invenção e suas concentrações efetivas *in vitro* contra *F. hepatica*. Todos os compostos foram testados *in vitro* na fase adulta da *F. hepatica*, conforme descrito acima. Cada ponto de dados se refere a pelo menos dois experimentos independentes, tendo pelo menos três vermes por concentração.

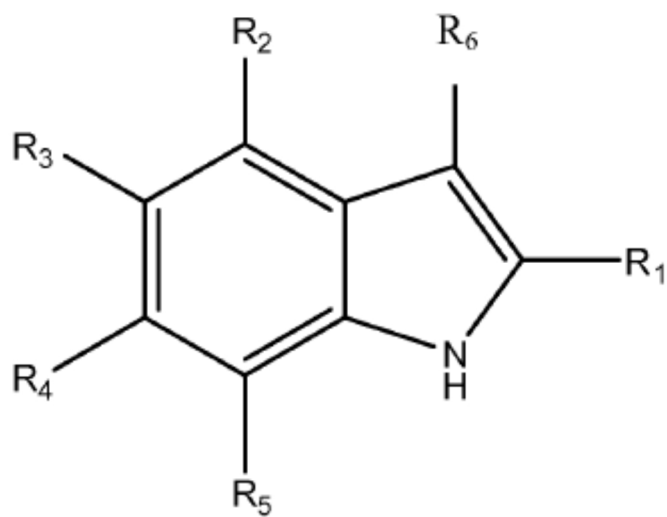
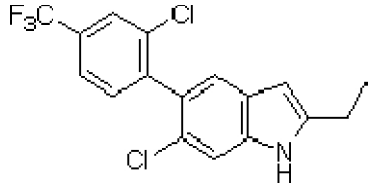
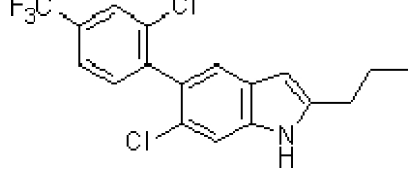
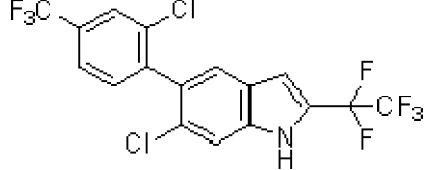
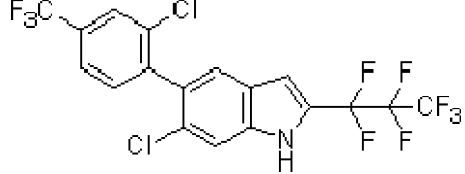
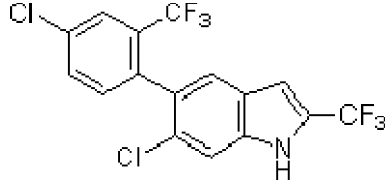
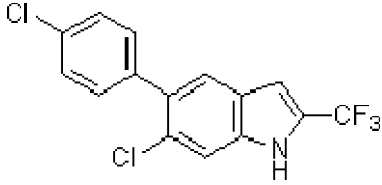
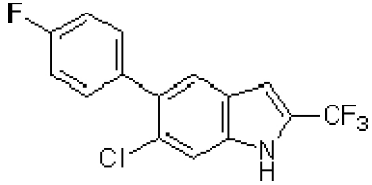
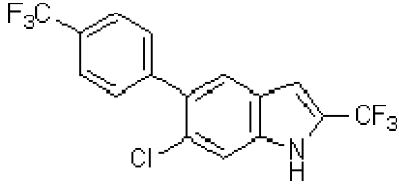
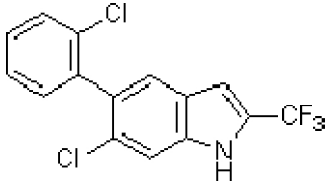
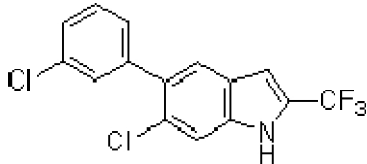
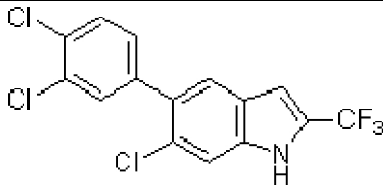
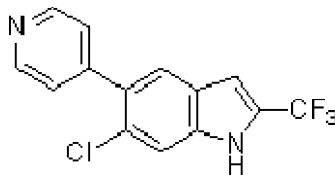
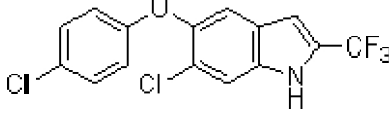
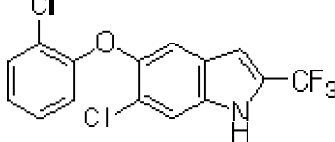
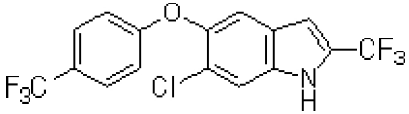
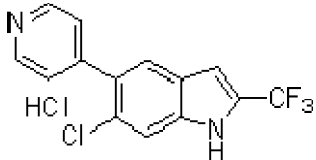
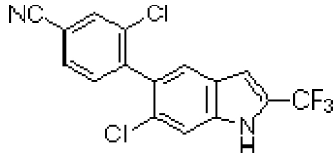
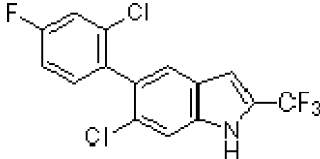
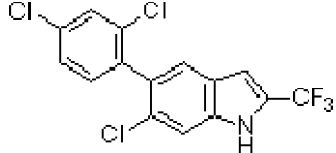
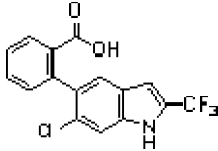
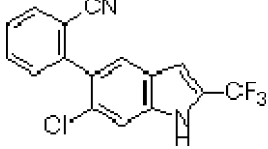
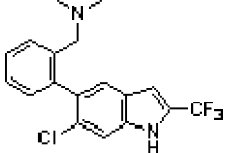


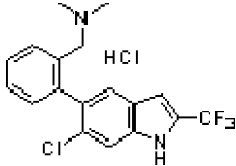
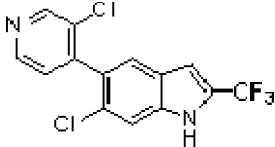
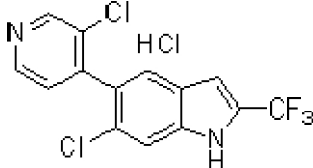
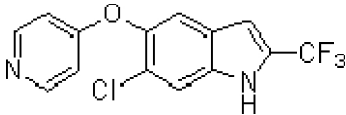
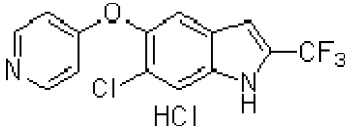
Tabela 1.

<u>Nº do</u> <u>Composto</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Concentração efetiva</u> <u><i>in vitro</i>; µg/mL</u>
332		<10
334		<10
336		<10
337		<10

N° do Composto	Estrutura	Concentração efetiva <i>in vitro</i> ; µg/mL
338		<10
339		<10
340		<10
341		>10
342		<10
343		<10
344		<10

<u>N° do Composto</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Concentração efetiva <i>in vitro</i>; µg/mL</u>
345		<10
346		<10
347		≤10
348		<10
349		≤10
350		≤10
351		<10

<u>N° do Composto</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Concentração efetiva <i>in vitro</i>; µg/mL</u>
352		>10
354		>2,5
355		≥2,5
356		<10
357		<10
358		>2,5
359		>2,5
360		>2,5

<u>N° do Composto</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Concentração efetiva <i>in vitro</i>; µg/mL</u>
360-0A		>2,5
361		<10
361-0A		<10
362		>2,5
362-0A		>2,5

[0069] Testes suplementares utilizaram um ensaio de motilidade da fasciola. Os compostos 332, 336 e 351 foram testados quanto à atividade contra as fascíolas hepáticas juvenis recém-excisadas (NEJs) em um ensaio de mobilidade baseado em imagem digital, baseado na medição da taxa de mudança no comprimento do verme (µm/min) durante a motilidade peristáltica. Os vermes recém-excisados foram imediatamente colocados em uma solução de fármaco em RPMI (concentrações finais de 10 µM a 1 nM), juntamente com os controles não tratados e veículo, e triclabendazol/sulfóxido de

triclabendazol (ou seja, TCBZ/TCBZ-SO) em concentrações correspondentes, por um período de 18 h. Cada grupo de tratamento consistiu em 15 a 20 NEJs. Os compostos 332 (figura 1), 336 (figura 1E) e 351 (figura 1F) mostraram uma inibição mais potente da motilidade do que o TCBZ (figura 1A) ou o TCBZ-SO (figura 1B; ambos eficazes apenas a 10 μ M). Os compostos 332 e 351 aboliram completamente a motilidade a 1 μ M, enquanto o composto 336 impactou significativamente a motilidade a 100 nM. Consulte a Figura 1. Cada ponto de dados representa a mudança média de comprimento (um/min) em um verme individual, durante um período de gravação de cinco minutos. As linhas horizontais representam as médias do conjunto de dados. ****, $p < 0,0001$; ***, $p < 0,001$; **, $p < 0,01$; *, $p < 0,05$.

[0070] Ingredientes veterinários/farmacêuticos ativos adicionais podem ser utilizados com as composições da invenção para uso oral, tópico ou injetável. Em algumas modalidades, os agentes ativos adicionais podem incluir, mas não estão limitados, aos acaricidas, anti-helmínticos, antiparasitários e inseticidas. Os agentes antiparasitários podem incluir agentes ectoparasiticidas e endoparasiticidas.

[0071] Agentes farmacêuticos veterinários que podem ser incluídos nas composições da invenção são bem conhecidos na técnica (consulte, por exemplo, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5ª edição, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) ou o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª Edição, (Janeiro de 2005)) e incluem, mas não se limitam, a acarbose, maleato de acepromazina, paracetamol, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido acético, ácido aceto-hidroxâmico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de

salbutamol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amicacina, ácido aminocaproico, aminopentamida sulfato de hidrogênio, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloreto de amônio, molibdenato de amônio, amoxicilina, clavulanato de potássio , desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B à base de lipídios, ampicilina, amprólio, antiácidos (orais), antivenina, apomorfiona, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginase, aspirantes, atenolol, atipamezol, besilato de atracúrio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglicose, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbituratos, benazepril, betametasona, cloreto de betanecol, bisacodil, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecinelato de boldenona, brometos, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, bussulfano, tartarato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmão, calcitrol, sais de cálcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina sódica, cefixime, clorsulon, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetano dissódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetil, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carvão (ativado), clorambucil, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido + brometo de clidinium, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clorotetraciclina, gonadotrofina coriônica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sais de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina,

clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotássico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantrolene sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxibe, acetato de deslorelina, acetato de desmopressina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenaco de sódio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, diidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrona, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepin, doxorubicina, doxiciclina, edetato dissódico cálcio.EDTA cálcico, cloreto de edrofônio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoietina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (álcool), etidronato de sódio, etodolaco, etomidato, agentes para eutanásia com pentobarbital, famotidina, ácidos graxos (essencial/omega), felbamato , fentanil, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumethsona, flunixinina meglumina, fluorouracil (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina,

fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagon, agentes de glicocorticoide, sulfato de condroitina e glucosamina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (oxyglobin®), heparina, hidroxietilamido, hialuronato de sódio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartarato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxíureia, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprida, dipropionato de imidocarb, imipenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de anrinona, insulina, interferon alfa-2a (recombinante humano), iodeto (sódico/potássico), ipecacuanha (xarope), ipodato de sódio, dextrano ferrico, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caulim/pectina, cetamina, cetoconazol, cetoprofeno, cetorolaco de trometamina, lactulose, leuprolide, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sódio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sódio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnésio, manitol, pirlimicina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenamico, medetomidina, triglicerídeos de cadeia média, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomine, melatonina, meloxicam, melfalano, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, methohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, milbemicina oxima, óleo mineral,

minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida , nitazoxanide, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprussiato de sódio, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sódio, omeprozol, ondansetrona, opiáceos antidiarreicos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, cloreto de oxibutinina, oximorfona, oxitretraciclina, ocitocina, pamidronato dissódico, pancrelipase, brometo de pancurônio, sulfato de paromomicina, parozetina, penicilamina, penicilinas de informação geral, penicilina G, penicilina V potássica, pentazocina, pentobarbital de sódio, polisulfato de sódio de pentosan, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína sódica, feromônios, fosfato parenteral, fitomenadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polissulfatado, ponazuril, cloreto de potássio, cloreto de pralidoxima, prazosina, prednisona/prednisolona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, brometo de propantelina, injeção de *propionibacterium acnes*, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, mucilóide hidrófilo de *Psyllium*, brometo de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAdMe), laxante salino/hiper-osmóticos, selamectina, selegilina /l-deprenil, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo-leitoso,

bicarbonato de sódio, poliestireno sulfonato de sódio, estibogluconato de sódio, sulfato de sódio, tiosulfato de sódio, somatotropina, sotalol, espectinomicina, espironolactona, stanozolol, estreptoquinase, streptozocina, succimer, cloreto de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanil, sulfaclorpiridazina de sódio, sulfadiazina/trimetoprima, sulfametoxazol/trimetoprima, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprima, sulfassalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sódio, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tireotrofina, tiamulina, ticarcilina dissódica, tiletamina /zolazepam, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido telfenamico, topiramato, tramadol, triancinolona acetonida, trientina, trilostana, tartarato de trimepraxina com prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanádio, vancomicina, vasopressina, brometo de vecurônio, verapamil, sulfato de vimblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selênio, varfarina sódica, xilazina, ioimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), sulfato de zinco/acetato de zinco, zonisamida e suas misturas.

[0072] Em outra modalidade da invenção, uma ou mais lactonas macrocíclicas ou lactamas, que atuam como um acaricida, agente anti-helmíntico e/ou inseticida, podem ser adicionadas às composições da invenção.

[0073] As lactonas macrocíclicas incluem, mas não se limitam, às avermectinas, como a abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina,

latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 e milbemicinas, como milbemectina, milbemicina D, moxidectina e nemadectina. Também estão incluídos os derivados de 5-oxo e 5-oxima das ditas avermectinas e milbemicinas.

[0074] Os compostos de lactona macrocíclicos são conhecidos na técnica e podem ser facilmente obtidos comercialmente ou através de técnicas de síntese conhecidas na arte. É feita referência à literatura técnica e comercial amplamente disponível. Para as avermectinas, ivermectina e abamectina, pode ser feita referência, por exemplo, ao trabalho "Ivermectin e Abamectina", 1989, por M.H. Fischer e H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., ou Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para a doramectina, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, julho de 1993, 5 a 15, pode ser consultado. Para as milbemicinas, pode ser feita referência, nomeadamente, a Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente Norte-Americana N° 4,134,973 e EP 0 677 054.

[0075] As lactonas macrocíclicas são produtos naturais ou derivados semissintéticos dos mesmos. A estrutura das avermectinas e milbemicinas estão intimamente relacionadas, por exemplo, através da partilha de um anel de lactona complexo macrocíclico de 16 membros. O produto natural avermectinas são divulgados na Patente Norte-Americana N° 4,310,519 e os compostos 22,23-di-hidroavermectina divulgados na Patente Norte-Americana N° 4,199,569. Também é feita referência às

Patentes Norte-Americanas Nos. 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, ao Relatório Descritivo da Patente do Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916 e à Patente Neozelandesa N° 237 086, entre outras. As milbemicinas que ocorrem na natureza são descritas na Patente Norte-Americana N° 3,950,360, bem como nas várias referências citadas no "The Merck Index" 12^a Ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nova Jérsei (1996). A latidectina é descrita em "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, vol. 17, No. 4, pp. 263- 286, (2003). Os derivados semissintéticos dessas classes de compostos são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas Nos. 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 e EP 0 667 054.

[0076] Em outra modalidade, a invenção compreende uma composição que compreende um composto indol juntamente com o verapamil. Acredita-se que o verapamil seja um inibidor da glicoproteína P, que é uma proteína de membrana que demonstrou efluir o triclabendazol da *F. hepatica* resistente ao triclabendazol. A inibição do mecanismo de efluxo poderia permitir que o derivado de benzimidazol se acumule até níveis tóxicos no parasita.

[0077] Em outra modalidade, a invenção compreende uma composição que compreende um composto indol juntamente com uma classe de acaricidas ou inseticidas conhecidos como reguladores do crescimento de insetos (IGRs). Os compostos pertencentes a este grupo são conhecidos pelo praticante e representam uma

grande variedade de diferentes classes químicas. Todos estes compostos agem pela interferência com o desenvolvimento ou o crescimento de pragas de insetos. Os reguladores do crescimento de insetos são descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas Nos. 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 ou na U.K. 2 140 010, bem como as Patentes Norte-Americanas Nos. 6,096,329 e 6,685,954 (todas incorporadas na presente invenção por referência).

[0078] Em uma modalidade, o IGR é um composto que mimetiza o hormônio juvenil. Exemplos de miméticos do hormônio juvenil incluem azadiractina, diofenolan, fenoxicarbe, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetra-hidroazadiractina e 4-cloro-2(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-iodo-3-piridilmetóxi)piridizino-3(2H)-ona. Exemplos de IGRs adequados para uso incluem, mas não se limitam, ao metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurom, lufenuron, novaluron, piretroides, 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-flúor-4-(trifluormetil)fenilureia e novaluron.

[0079] Em uma modalidade, as composições da invenção compreendem um composto indol de fórmula (I) juntamente com o metopreno e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0080] Em outra modalidade, o composto IGR é um inibidor da síntese de quitina. Os inibidores da síntese de quitina incluem clorofluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazurom, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozida, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-flúor-4-(trifluormetil)fenilureia, 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-flúor-4-(1,1,2,2-tetrafluoretóxi)-fenilureia e 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-flúor-4-

trifluormetil)fenilureia.

[0081] Em outra modalidade, as composições da invenção podem incluir um composto indol de fórmula (I) juntamente com um agente ativo da formamidina incluindo, mas sem se limitar, ao amitraz.

[0082] Em ainda outra modalidade da invenção, os inseticidas adulticidas e acaricidas também podem ser adicionados à composição da invenção. Estes incluem piretrinas (que incluem cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II e suas misturas) e piretroides, incluindo permetrina, deltametrina, ciflutrina, flumetrina, cipermetrina e alfa-cipermetrina; e carbamatos (que incluem, mas não se limitam, a benomila, carbanolato, carbaril, carbofurano, metiocarbe, metolcarbe, promacil, propoxures, aldicarbe, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima e tiofanox).

[0083] Em algumas modalidades, as composições da invenção podem incluir um ou mais agentes antinematoides, incluindo, mas sem se limitar, aos agentes ativos nos benzimidazóis, imidazotiazóis, tetra-hidropirimidinas e a classe de compostos organofosforados. Em algumas modalidades, os benzimidazóis, incluindo, mas sem se limitar, ao tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato e o seu análogo o,o-dimetila podem ser incluídos nas composições.

[0084] Em outras modalidades, as composições podem incluir compostos imidazotiazóis, incluindo, mas sem se limitar, ao tetramisol, levamisol e butamisol. Em ainda outras modalidades, as composições da invenção podem incluir agentes

ativos de tetra-hidropirimidina incluindo, mas sem se limitar, ao pirantel, oxantel e morantel. Agentes ativos de organofosfato adequados incluem, mas não se limitam, ao cumafos, triclorfon, haloxon, naftalofos e diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP e tetraclorovinfos.

[0085] Em outras modalidades, as composições podem incluir os compostos antinematoides fenotiazina, piperazina como o composto neutro e em várias formas de sal, dietilcarbamazina, fenóis como o disofenol, arsênicos, como a arsenamida, etanolaminas como o befênio, closilato de tênio e metiridina; corantes de cianina, incluindo cloreto de pirvínio, pamoato de pirvínio e iodeto de ditiazanina; isotiocianatos, incluindo bitoscanato, suramina sódica, ftalofina e vários produtos naturais, incluindo, mas sem se limitar, a higromicina B, α -santonina e ácido caínico.

[0086] Em outras modalidades, as composições da invenção podem incluir outros agentes antitrematodeo. Agentes antitrematodeo adequados incluem, mas não se limitam, às miracilas, como miracila D e mirasano; praziquantel, clonazepam e o seu derivado 3-metila, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, vários compostos de bisfenol conhecidos na técnica, incluindo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol e meniclofolano; vários compostos de salicilanilida, incluindo tribromsalano, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida e closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolina e emetina.

[0087] Compostos anticestódeos também podem ser usados vantajosamente nas composições da invenção, incluindo, mas sem

se limitar, a arecolina em várias formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina e paromomicina II.

[0088] Em outra modalidade da invenção, as composições podem incluir um agente de espinosina ativo produzido pelo actinomiceto do solo *Saccharopolyspora spinosa* (consulte, por exemplo, Salgado V.L. e Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," em *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) ou um agente ativo espinosídeo semissintético. As espinosinas são normalmente referidas como fatores ou componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W ou Y, e qualquer desses componentes, ou uma combinação dos mesmos, pode ser usado nas composições da invenção. O composto espinosina pode ser um sistema de anel 5,6,5-tricíclico, fundido a uma lactona macrocíclica de 12 membros, um açúcar neutro (ramnose) e um açúcar amino (forosamina). Estes e outros compostos de espinosina naturais, incluindo a 21-butenilespinosina produzida por *Saccharopolyspora pagona*, que pode ser usada nas composições da invenção, podem ser produzidos através de fermentação por técnicas convencionais conhecidas na arte. Outros compostos de epinosina que podem ser utilizados nas composições da invenção são divulgados nas Patentes Norte-Americanas Nos. 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 e 6,001,981, todos incorporados por referência na presente invenção em sua totalidade. Os compostos de espinosina podem incluir, mas não se limitam, a espinosina A, espinosina D, espinosade, espinetoram ou combinações dos mesmos. O espinosade é uma combinação de espinosina A e espinosina D, e o espinetoram

é uma combinação de 3'-etóxi-5,6-di-hidroespinosina J e 3'-etoxiepinosina L.

[0089] Em ainda outras modalidades, as composições da invenção podem incluir outros agentes ativos que são eficazes contra os parasitas artrópodes. Os agentes ativos adequados incluem, mas não se limitam, ao bromocicleno, clordano, DDT, endossulfano, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etila, carbofenotion, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinon, diclorention, diemtoato, dioxation, etion, famfur, fenitrotion, fention, fospirato, iodofenfos, malation, nalede, fosadona, fosmete, foxima, propetamfos, ronnel, estirofos, aletrina, cialotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de benzila, dissulfeto de carbono, crotamiton, diflubenzuron, difenilamina, dissulfiram, acetato de tiocianato de isobornila, metropreno, monossulfiram, butóxido de pirenonila, rotenona, acetato de trifenilestanho, hidróxido de trifenilestanho, deet, ftalato de dimetila e os compostos 1,5a,6,9,9a,9b-hexa-hidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldeído (MGK-11), 2-(2-etil-hexil)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinodicarboxilato (MGK-326) e 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

[0090] Um agente antiparasitário que pode ser combinado com os compostos da invenção para formar uma composição pode ser um peptídeo ou proteína biologicamente ativa incluindo, mas sem se limitar, aos depsi-peptídeos, que atuam na junção neuromuscular estimulando os receptores pré-

sinápticos pertencentes à família de receptores de secretina, resultando na paralisia e morte dos parasitas. Em uma modalidade do depsipeptídeo, o depsipeptídeo é emodepsídeo (consulte Willson et al., *Parasitology*, Janeiro de 2003, 126(Pt 1): 79-86).

[0091] Em uma modalidade da invenção, os compostos arilpirazol, como os fenilpirazóis, podem ser incluídos nas composições veterinárias da invenção. Os arilpirazóis são conhecidos na técnica e são adequados para a combinação com os compostos de isoxazolina nas composições macias mastigáveis da invenção. Exemplos de tais compostos arilpirazol incluem, mas não se limitam, àqueles descritos nas Patentes Norte-Americanas Nos. 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 e 7,759,381 (todos sendo aqui incorporados neste documento por referência). Um agente ativo arilpirazol particularmente preferencial é o fipronil.

[0092] Um agente inseticida que pode ser combinado com os compostos da invenção para formar uma composição pode ser um composto derivado de piridilmetila substituído, como o imidacloprid. Agentes dessa classe são descritas acima e, por exemplo, na Patente Norte-Americana N° 4,742,060 ou em EP 0 892 060. Estaria bem dentro do nível de habilidade do praticante decidir qual composto individual pode ser usado na formulação da invenção para tratar uma infecção particular de um inseto.

[0093] Em certas modalidades, um agente inseticida que pode ser combinado com as composições da invenção é uma semicarbazona, como a metaflumizona.

[0094] Em outra modalidade, as composições da invenção

podem vantajosamente incluir um ou mais compostos isoxazolina conhecidos na técnica. Estes agentes ativos são descritos nos documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 e US 2009/0133319, WO 2007/070606 e US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 e US 2007/0066617 e WO 2008/122375, todos os quais sendo incorporados na presente invenção por referência em sua totalidade.

[0095] Em outra modalidade da invenção, o ácido nodulispórico e seus derivados (uma classe de agentes acaricidas, anti-helmínticos, antiparasitários e inseticidas conhecida) podem ser adicionados nas composições da invenção. Estes compostos são usados para tratar ou prevenir infecções em seres humanos e em animais, e são descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas Nos. 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 e 6,399,786, todas as quais sendo, por meio deste documento, incorporadas por referência, em sua totalidade. As composições podem incluir um ou mais dos derivados do ácido nodulispórico conhecidos na técnica, incluindo todos os estereoisômeros, como aqueles descritos na literatura acima citada.

[0096] Em outra modalidade, os compostos anti-helmínticos da classe aminoacetonitrila (AAD) dos compostos, como monepantel (ZOLVIX) e similares podem ser adicionados às composições da invenção. Estes compostos são descritos, por exemplo, em WO 2004/024704; Sager et al., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 de março de 2008, 176-181. As composições da invenção também podem incluir compostos ariloazol-2-ilcianoetilamino, tais como aqueles descritos em US 2008/0312272, de Soll et al,

que é incorporado na presente invenção em sua totalidade, e derivados tioamida desses compostos, conforme descrito no Pedido de Patente U.S. Nº 12/582,486, depositado em 20 de outubro de 2009, que é incorporado na presente invenção por referência.

[0097] As composições da invenção também podem ser combinadas com compostos para-herquamida e derivados desses compostos, incluindo derquantel (consulte Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; e Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). A família de compostos para-herquamida é uma classe conhecida de compostos que incluem um núcleo espirodioxepino indol com atividade contra certos parasitas (consulte *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, e *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Além disso, a família marcfortina estruturalmente relacionada dos compostos, como as marcfortinas A a C, também é conhecida e pode ser combinada com as formulações da invenção (consulte *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 e *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Referências adicionados aos derivados de para-herquamida podem ser encontradas, por exemplo, nos documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, na Patente Norte-Americana 5,703,078 e na Patente Norte-Americana 5,750,695, sendo todos incorporados, por meio da presente invenção, por referência em suas totalidades.

[0098] As formas de dosagem podem conter de cerca de 0,5 mg a cerca de 5 g de uma combinação de agentes ativos. Em uma modalidade da forma de dosagem, a quantidade de ingrediente ativo está presente em uma quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um agente ativo, tipicamente de cerca de 25 mg,

cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 800 mg ou cerca de 1000 mg.

Métodos de Tratamento

[0099] Em outro aspecto, a invenção é um método para o tratamento de infestação por helmintos, compreendendo a administração de uma quantidade anti-helminticamente eficaz de um composto, de acordo com a fórmula (I), a um animal que necessita disso. Em uma modalidade, os helmintos são trematódeos. Em outra modalidade, os helmintos são a fascíola hepática *Fasciola hepatica*.

[0100] Em uma modalidade da invenção, são fornecidos métodos para o tratamento ou a prevenção de uma infestação parasitária ou infecção em um animal doméstico, que compreende administrar uma composição oral, tópica ou injetável que compreende uma quantidade efetiva de pelo menos um agente ativo indol ao animal. As composições e os métodos da invenção são eficazes contra os endoparasitas e trematódeos, em particular, de animais e seres humanos.

[0101] Em uma modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento e a prevenção de infecções parasitárias e infestações de animais (selvagens ou domesticados), incluindo o gado e animais de companhia, como gatos, cães, cavalos, ovinos, caprinos, porcos e bovinos, com o objetivo de libertar esses hospedeiros das fascíolas hepáticas comumente encontradas por esses animais.

[0102] Por "tratando", "tratar" ou "tratamento" se entende a aplicação ou a administração de uma composição da invenção a um animal que tem uma infestação parasitária para a

erradicação do parasita ou a redução do número dos parasitas que infestam o animal que sofre tratamento. É de notar que as composições da invenção podem ser utilizadas para evitar tal infestação parasitária.

Agentes Ativos Adicionais

[0103] Ingredientes ativos veterinários/farmacêuticos adicionais podem ser usados de acordo com todas as modalidades e aspectos detalhados acima.

[0104] Em geral, o agente ativo adicional está incluído na composição em uma quantidade de entre cerca de 0,1 µg e cerca de 1000 mg. Mais tipicamente, o agente ativo adicional pode estar incluído em uma quantidade de cerca de 10 µg a cerca de 500 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 300 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg ou de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg.

[0105] Em outras modalidades da invenção, o agente ativo adicional pode estar incluído na composição para administrar uma dose de cerca de 5 µg/Kg a cerca de 50 mg/Kg por peso do animal. Em outras modalidades, o agente ativo adicional pode estar presente em uma quantidade suficiente para fornecer uma dose de cerca de 0,01 mg/Kg a cerca de 30 mg/Kg, de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 20 mg/Kg ou de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 10 mg/Kg de peso do animal. Em outras modalidades, o agente ativo adicional pode estar presente em uma dose de cerca de 5 µg/Kg a cerca de 200 µg/Kg ou de cerca de 0,1 mg/Kg a cerca de 1 mg/Kg de peso do animal. Em ainda outra modalidade da invenção, o agente ativo adicional está incluído em uma dose entre cerca de 0,5 mg/Kg a cerca de 50 mg/Kg.

[0106] Opcionalmente, uma fragrância pode ser

adicionada a qualquer uma das composições da invenção. As fragrâncias que são úteis para a invenção incluem, mas não se limitam, a:

(i) ésteres de ácido carboxílico, como acetato de octila, acetato de isoamila, acetato de isopropila e acetato de isobutila;

(II) óleos de fragrância, como óleo de lavanda.

[0107] As composições da invenção são feitas misturando a quantidade adequada dos agentes ativos, do veículo ou diluente farmacologicamente aceitável e, opcionalmente, de um inibidor de cristalização, antioxidante, conservante, formador de filme, etc., para formar uma composição da invenção. Em algumas modalidades, a composição pode ser obtida de acordo com o método para produzir essas formas descritas acima pela descrição de fazer estas formas encontradas no texto de formulação geral conhecido na técnica, por exemplo, em *Remington - The Science and Practice of Pharmacy* (21ª Edição) (2005), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11ª Edição) (2005) e *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8ª Edição), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0108] As formulações da invenção podem conter outros ingredientes inertes, como antioxidantes, conservantes ou estabilizadores de pH. Estes compostos são bem conhecidos na técnica da formulação. Antioxidantes, como um alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sódio, sódio metabissulfato de sódio, galato de n-propila, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monotioglicerol e similares, podem

ser adicionadas à presente formulação. Os antioxidantes são geralmente adicionados à formulação em quantidades de cerca de 0,01 a cerca de 2,0%, com base no peso total da formulação, como cerca de 0,05% a cerca de 1,0%.

[0109] Conservantes, como os parabenos (metilparabeno e propilparabeno), são adequadamente utilizados na formulação em quantidades que variam de cerca de 0,01% para cerca de 2,0%, ou de cerca de 0,05% a cerca de 1,0%. Outros conservantes incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, ácido benzoico, álcool benzílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidureia, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico, timerosal e similares. As faixas para esses compostos incluem de cerca de 0,01% a cerca de 5%.

[0110] Compostos que estabilizam o pH da formulação também são contemplados. Novamente, tais compostos são bem conhecidos para um praticante da técnica, bem como a forma de usar estes compostos. Sistemas tamponantes incluem, por exemplo, sistemas selecionados do grupo consistindo em ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartarato, ácido lático/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutâmico/glutamatos ou carbonato de sódio.

[0111] As composições da invenção são administradas em quantidades parasiticidamente eficazes, que são adequadas para controlar o parasita em questão na medida desejada, conforme

descrito abaixo. Em cada aspecto da invenção, os compostos e composições da invenção podem ser aplicados contra uma única praga, ou combinações das mesmas.

[0112] As composições da invenção podem ser administradas continuamente, para o tratamento ou a prevenção de infecções parasitárias ou infestações. Dessa maneira, as composições da invenção entregam uma quantidade eficaz dos compostos ativos para o animal que necessita disso, para controlar os parasitas alvos. Por "quantidade eficaz" se entende uma quantidade suficiente de uma composição da invenção para erradicar ou reduzir o número de parasitas infestando o animal.

[0113] Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz do agente ativo atinge pelo menos 70% de eficácia contra o parasita alvo. Em outras modalidades, uma quantidade eficaz do agente ativo atinge pelo menos 80%, ou pelo menos 90% de eficácia contra as pragas-alvo. Em outras modalidades, uma quantidade eficaz do agente ativo vai atingir pelo menos 95%, pelo menos 98% ou 100% de eficácia contra os parasitas-alvos.

[0114] Geralmente, uma dose de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por Kg de peso corporal, dada como uma única dose ou em doses divididas por um período de 1 a 5 dias, será satisfatória, mas pode haver casos em que são indicadas faixas mais altas ou mais baixas, e essas estão incluídas no escopo dessa invenção. Está bem dentro da habilidade de rotina do profissional determinar um regime de dosagem particular para um hospedeiro e parasita específico.

[0115] Quantidades mais altas podem ser fornecidas para a liberação muito prolongada dentro ou no corpo do animal.

Em outra modalidade de tratamento, a quantidade de agentes ativos para os animais que são pequenos é maior do que cerca de 0,01 mg/Kg e, em outra modalidade para o tratamento de animais de pequeno porte, a quantidade de agentes ativos é entre 0,01 e 20 mg/Kg de peso do animal.

[0116] As soluções de acordo com a invenção podem ser aplicadas usando quaisquer meios conhecidos por si, por exemplo, usando uma arma de aplicação ou um frasco de medição, pipeta, seringas, *roll on*, conta-gotas, cápsulas, embalagens de alumínio, frascos, recipientes de ponta de torção e outros recipientes de dose única ou de múltiplas doses.

[0117] Em outro aspecto da invenção, é fornecido um kit para o tratamento ou a prevenção de uma infestação parasitária em um animal, que compreende pelo menos um agente ativo de isoxazolina juntamente com um veículo farmacologicamente aceitável e um dispositivo de distribuição para aplicação tópica da composição. O dispositivo de distribuição pode ser uma pipeta, seringas, *roll on*, conta-gotas, cápsulas, embalagens de alumínio, frascos, recipientes de ponta de torção e outros recipientes de dose única ou de múltiplas doses, que inclui uma dose eficaz de cada agente ativo no veículo ou diluente farmacologicamente aceitável.

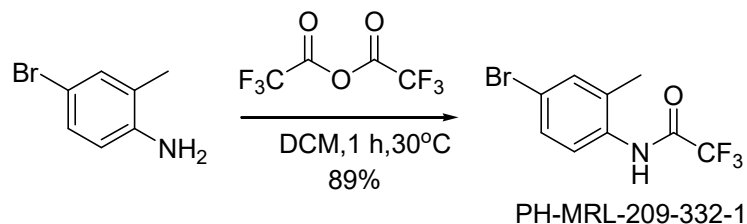
[0118] Um aspecto importante da invenção é fornecer um recipiente de múltiplos usos compreendendo uma composição tópica da invenção, da qual alíquotas de dose única precisas das formulações tópicas de longa duração podem ser administradas. A formulação deve permanecer estável com a exposição repetitiva ao ambiente externo, particularmente, ao oxigênio e água. Essa modalidade pode ser particularmente útil

com as formulações de duração muito longa da invenção que requerem a administração a um animal com pouca frequência, como uma vez a cada 3 a 6 meses, ou similar. Alguns solventes, tais como éteres (incluindo DMI (dimetilisossorbida) e similares) dão origem aos peróxidos que, então, produzem cetonas e aldeídos que podem ser adicionalmente degradados em ácidos. A presença de ácidos pode contribuir para a degradação das moléculas suscetíveis à hidrólise ácida. Assim, a estabilidade da formulação é particularmente importante para a aplicação do recipiente de múltiplas doses, onde as formulações podem ser expostas ao oxigênio e água durante várias rodadas de abertura e fechamento. De modo importante, verificou-se que o uso de alguns antioxidantes, como de BHT e BHA, inibe eficientemente a degradação do agente ativo em solventes éter. Por exemplo, uma solução 12% (p/v) de um composto indol da invenção em DMI não exibiu nenhuma mudança significativa durante um estudo de estabilidade acelerada de onze semanas a 50 °C, em recipientes de vidro transparente.

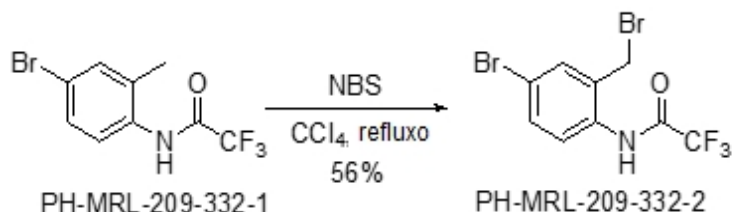
EXEMPLOS

[0119] A invenção é adicionalmente descrita pelos exemplos não limitantes a seguir, que ilustram adicionalmente a invenção e não se destinam (e nem devem ser interpretados para) limitar o escopo da invenção.

[0120] O composto número 332 (ou seja, 5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.

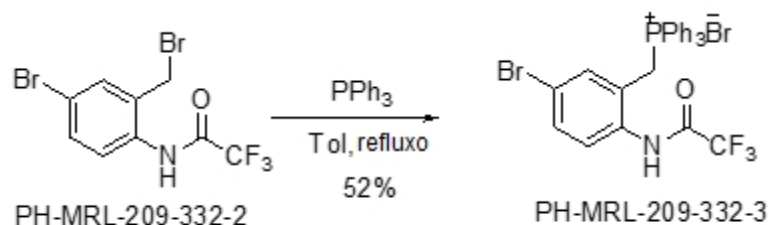


[0121] Em um frasco de fundo redondo de 500 mL, foi colocado 4-bromo-2-metilanilina (10 g, 53,75 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (150 mL), e 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroaceta (13,6 g, 64,75 mmol, 1,20 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 1 h a 30 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 15 g (89%) de N-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida como um sólido branco.

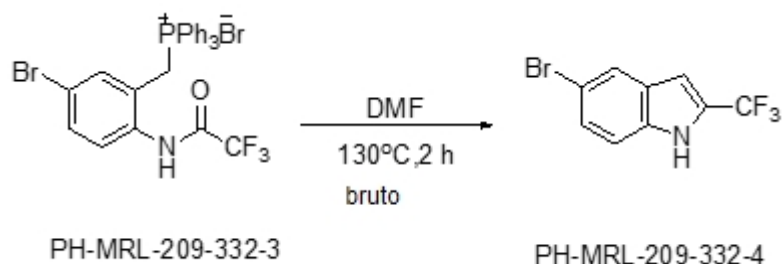


[0122] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, N-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (3 mL), NBS (63 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv) foram colocados. A solução resultante foi aquecida até o refluxo durante 6 h sob uma lâmpada incandescente de 100 watts e uma lâmpada de infravermelho. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com PE/EA (éter de petróleo/acetato de etila, 8:1). Isso resultou em 80 mg (56%) de N-(4-bromo-2-bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

7,55-7,62 (m, 2H), 4,44 (s, 3H).

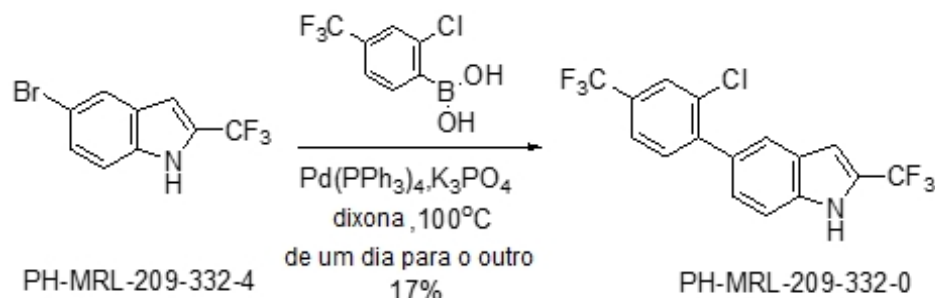


[0123] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, N-[4-bromo-2-(bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (600 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv.), tol (10 mL), PPh₃ (437 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv) foram colocados. A solução resultante foi agitada durante 3 h a 70 °C. Os sólidos foram coletados por filtração. Isso resultou em 600 mg (52%) de brometo de [[5-bromo-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio como um sólido branco.



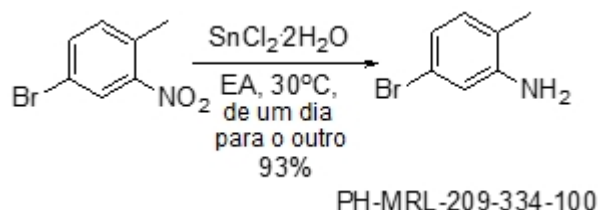
[0124] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, brometo de [[5-bromo-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio (400 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), TEA (triethylamina, 324 mg, 3,20 mmol, 5,00 equiv) foram colocados. A solução resultante foi agitada durante 2 h a 130 °C. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram

combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 300 mg (material bruto) de 5-bromo-2-(trifluormetil)-1H-indol como óleo de cor castanho.

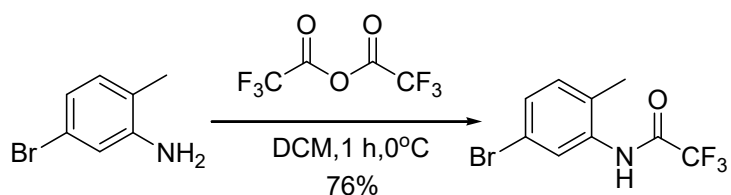


[0125] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 5-bromo-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), dioxona (5 mL), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (169 mg, 0,75 mmol, 1,99 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (43 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv.), K_3PO_4 (240 mg, 1,13 mmol, 2,99 equiv.) e água (0,5 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 10 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma placa de CCF com PE/EA (10:1). Isso resultou em 26,6 mg (17%) de 5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol como um óleo amarelo claro. (ES, m/z): $[\text{M-H}]^-$ 362; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53-7,68 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 6,95 (s, 1H).

[0126] O composto número 334 (ou seja, 6-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



[0127] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi colocado 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzeno (5 g, 23,14 mmol, 1,00 equiv), acetato de etila (100 mL) e $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 g). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 30 °C. O valor de pH da solução foi ajustado até 10 com hidróxido de sódio (5 mol/L). A solução resultante foi extraída com 3 x 30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 50 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 4 g (93%) de 5-bromo-2-metilanilina, como um óleo de cor castanha.

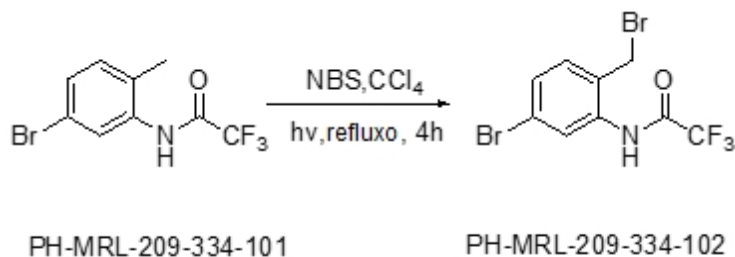


PH-MRL-209-334-100

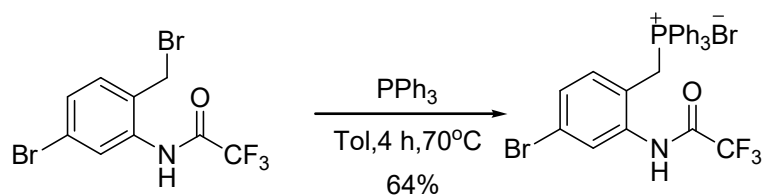
PH-MRL-209-334-101

[0128] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocado 5-bromo-2-metilanilina (2 g, 10,75 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (40 mL), 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroacética (2,7 g, 12,86 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1 h a 0 °C. A mistura resultante

foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 2,3 g (76%) de N-(5-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom claro.

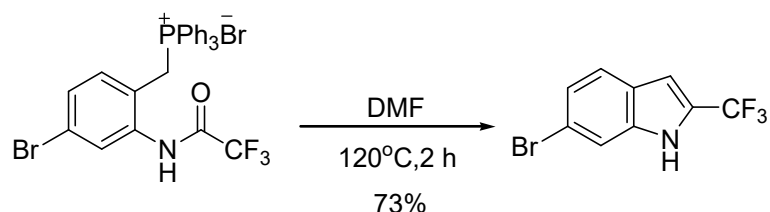


[0129] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, N-(5-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida (500 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (10 mL) e NBS (315 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv) foram adicionados. A solução resultante foi aquecida até o refluxo durante 4 h, sob uma lâmpada incandescente de 100 watts. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 600 mg (material bruto) de N-(5-bromo-2-bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido amarelo claro.



[0130] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, N-[5-bromo-2-(bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida (600 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv.), tol (10 mL), PPh₃ (435 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv.) foram colocados. A solução resultante foi agitada durante 4 h a 70 °C. Os sólidos foram coletados

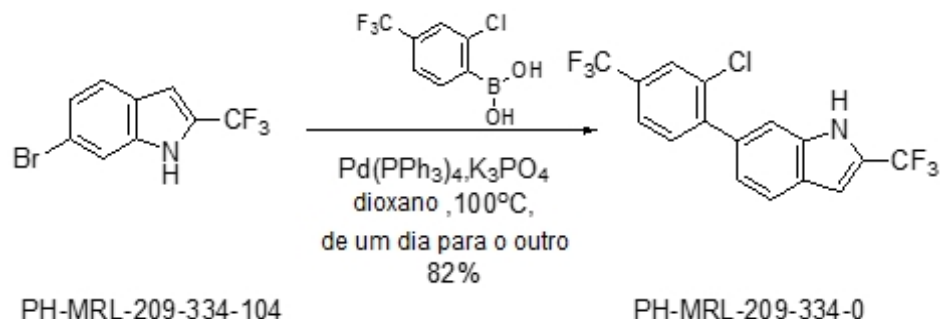
por filtração e lavados com 10 mL de EA * 2. Isto resultou em 700 mg (64%) de brometo de [[4-bromo-2-(trifluoracetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio como um sólido branco.



PH-MRL-209-334-103

PH-MRL-209-334-104

[0131] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, brometo de [[4-bromo-2-(trifluoracetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio (350 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), TEA (567 mg, 5,60 mmol, 9,98 equiv.) foram colocados. A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120°C . A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 120 mg (73%) de 6-bromo-2-(trifluormetil)-1H-indol como óleo de cor castanha.

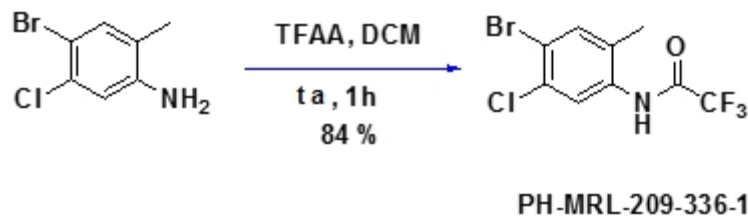


PH-MRL-209-334-104

PH-MRL-209-334-0

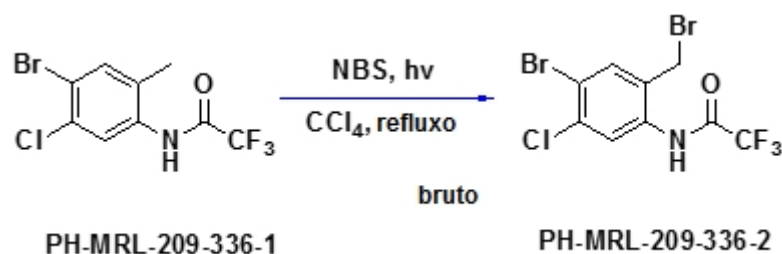
[0132] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 6-bromo-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv), dioxano (5 mL), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (135 mg, 0,60 mmol, 1,99 equiv), Pd(PPh₃)₄ (34,9 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (192 mg, 0,90 mmol, 2,99 equiv.) e água (0,5 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 10 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 10 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 10 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma placa de CCF com PE/EA (10/1). Isso resultou em 113 mg (92%) de 6-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol como um óleo amarelo. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 362; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,5Hz, 1H), 6,97 (s, 1H).

[0133] O composto número 336 (ou seja, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.

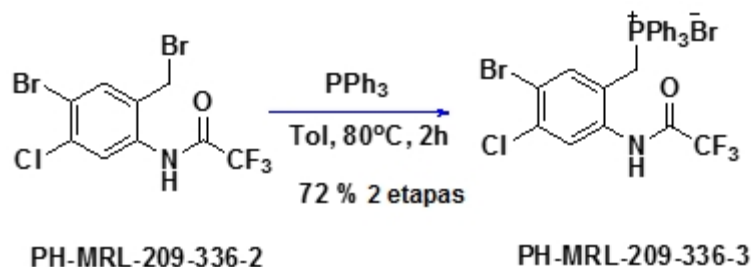


[0134] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 500 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (400 mL), 4-bromo-5-

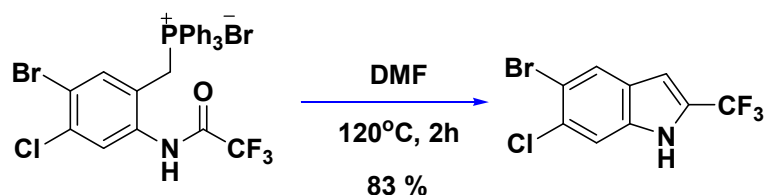
cloro-2-metilanilina (25g, 113,38 mmol, 1,00 equiv). Isso foi seguido pela adição de TFAA (anidrido trifluoracético, 27,4 g, 130,46 mmol, 1,15 equiv.) gota a gota, agitando a 0 °C em um banho de água e gelo. A solução resultante foi deixada reagir, com agitação, durante mais 1 h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 30 g (84%) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido branco.



[0135] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 500 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado CCl_4 (300 mL), N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida (15 g, 47,39 mmol, 1,00 equiv.) e NBS (8 g, 44,95 mmol, 0,95 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4 h a 80 °C com luz infravermelha e iniciada pela luz. Esta reação foi repetida 1 vez. Em seguida, a mistura reacional foi refrigerada. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com CCl_4 suficiente. O filtrado foi concentrado sob vácuo. Isto resultou em 40 g (material bruto) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom.

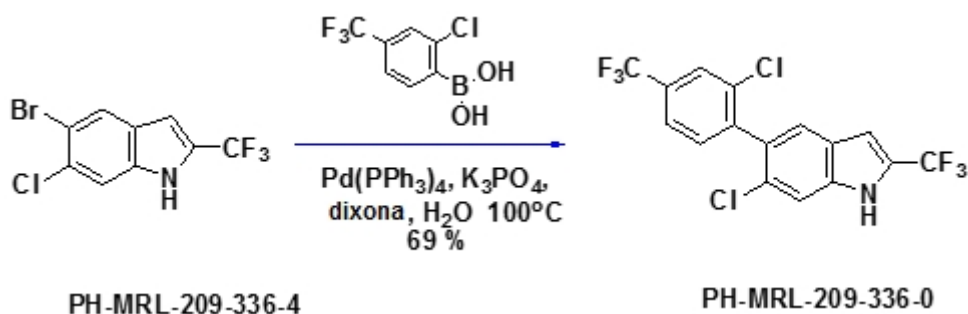


[0136] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 1 L purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (800 mL), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (40 g, 101,16 mmol, 1,00 equiv) e PPh₃ (29,5 g, 112,47 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 80 °C em banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com EA suficiente. Em seguida, o sólido foi seco sob luz infravermelha. Isso resultou em 45 g (68%) de brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio como um sólido branco.



[0137] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 1 L, foi colocada N,N-dimetilformamida (600 mL) e brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio (45 g, 68,42 mmol, 1,00 equiv.) e TEA (34 g, 336,00 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C em um banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A mistura reacional foi vertida em 1,5 L de água e gelo. A solução

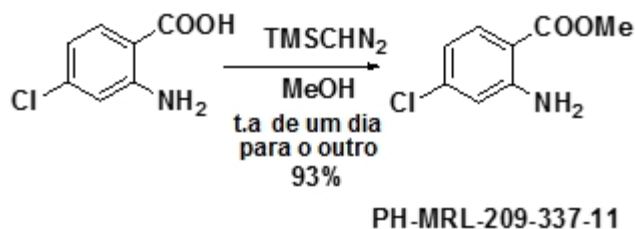
resultante foi extraída com 3 x 700 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 600 mL de salmoura. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 17g (83%) de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco.



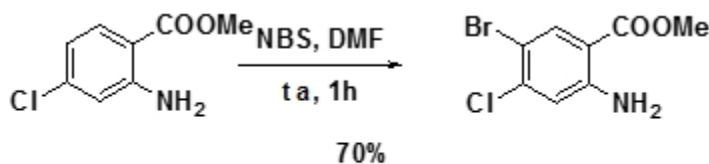
[0138] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 250 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxona (120 mL), água (20 mL), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (6 g, 20,10 mmol, 1,00 equiv.), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (9 g, 40,11 mmol, 2,00 equiv.), K₃PO₄ (12,7 g, 59,83 mmol, 3,00 equiv.) e Pd(PPh₃)₄ (1,85 g, 1,60 mmol, 0,08 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo. Esta reação foi repetida 1 vez. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi diluída com 300 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 3 x 80 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de sílica gel com diclorometano. Isso resultou em 11,0 g (69%) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. LC-MS-F-MRL-209-336-0: (ES, m/z): 396[M-

H]-H-NMR-F-MRL-209-336-0: (300MHz, DMSO, ppm): δ 12,65 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,62~7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H).

[0139] O composto número 337 (ou seja, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-indol) foi preparado como a seguir.



[0140] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 500 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado metanol/DCM (150/100 mL), ácido 2-amino-4-clorobenzoico (10 g, 58,28 mmol, 1,00 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de TMSCHN₂ (30,7 mL, 1,05 equiv) sob agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. A mistura resultante foi lavada com 1 x 20 mL de n-hexano. Isto resultou em 10,1 g (93%) de 2-amino-4-clorobenzoato de metila como um sólido amarelo.

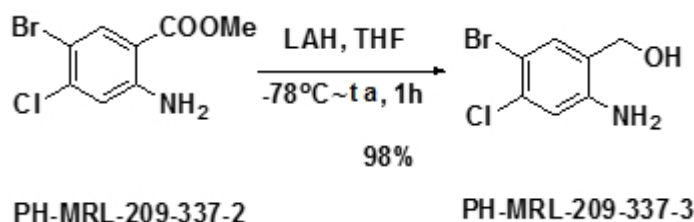


PH-MRL-209-337-11

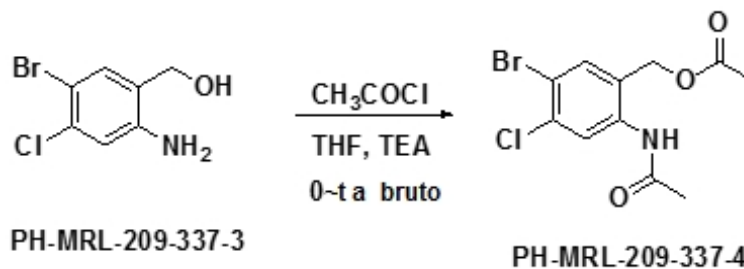
PH-MRL-209-337-2

[0141] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 250 mL foi colocado N,N-dimetilformamida (200 mL), 2-amino-4-clorobenzoato de metila (8 g, 43,10 mmol, 1,00 equiv.), NBS (7,7 g, 1,00 equiv.). A solução resultante foi

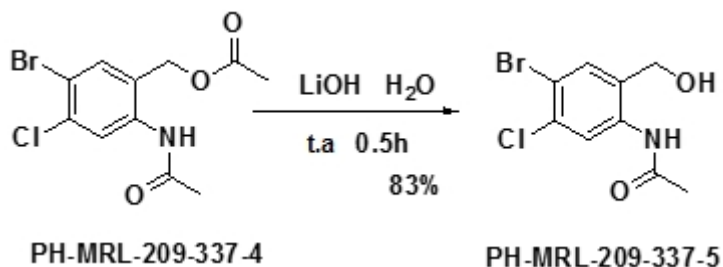
agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 600 mL de gelo/água. A solução resultante foi extraída com 3 x 200 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 150 mL de salmoura. A fase orgânica resultante foi concentrada sob vácuo. O sólido foi lavado com 4 mL/20mL de éter/hexano. O sólido foi seco em uma estufa sob pressão reduzida. Isso resultou em 8,0 g (70%) de 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato de metila como um sólido de cor rosa.



[0142] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 250 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraidrofurano (200 mL). Isto foi seguido pela adição de LiAlH_4 (1,26 g, 37,14 mmol, 1,10 equiv.) em porções. A isto foi gotejado 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato de metila (8 g, 30,25 mmol, 1,00 equiv) sob agitação a -78°C . A solução resultante foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 200 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 150 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 100 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 7 g (98%) de (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol como um sólido amarelo claro.

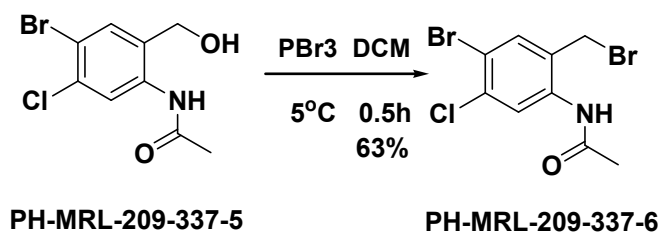


[0143] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraidrofurano (30 mL), (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol (1,27 g, 5,37 mmol, 1,00 equiv) e TEA (1,35 g, 13,34 mmol, 2,50 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de cloreto de acetila (880 mg, 11,21 mmol, 2,10 equiv) sob agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente. E, em seguida, a mistura reacional foi preparada para a etapa seguinte.

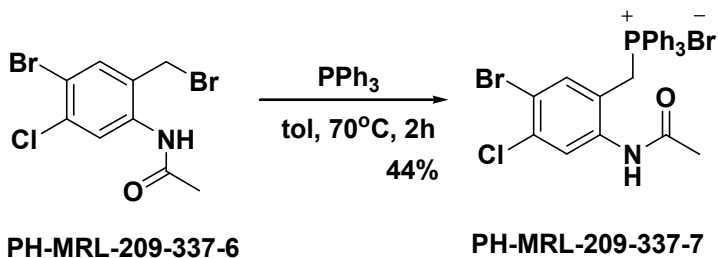


[0144] Em seguida, LiOH 10%/H₂O (10 mL) foi adicionado à etapa seguinte para a mistura reacional. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 30 mL de água e extraída com 3 x 20 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 15 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,3 g (83%) de N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]acetamida como um sólido

branco.

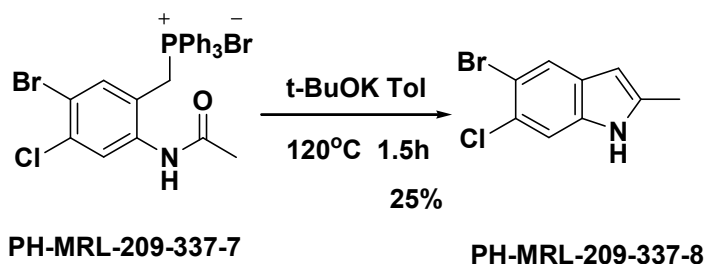


[0145] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (30 g, 353,23 mmol, 75,68 equiv.) e N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]acetamida (1,3 g, 4,67 mmol, 1,00 equiv.). Isto foi seguido pelo gotejamento de tribromofosfano (490 mg, 1,81 mmol, 0,40 equiv.) sob agitação a 5 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h a 5 °C. A temperatura foi elevada até a temperatura ambiente naturalmente. A solução resultante foi diluída com 50 mL de DCM. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 1 mL de água. A mistura resultante foi lavada com 3 x 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 1,3 g (63%) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]acetamida como um sólido branco.

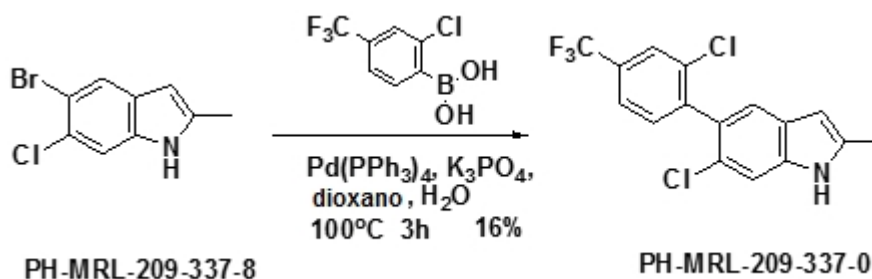


[0146] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-

clorofenil]acetamida (1,3 g, 3,81 mmol, 1,00 equiv) e trifenilfosfano (1,1 g, 4,19 mmol, 1,10 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 70 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com EtOAc suficiente. O sólido foi seco em uma estufa sob pressão reduzida. Isso resultou em 1,0 g (44%) de brometo de [(5-bromo-4-cloro-2-acetamidofenil)metil]trifenilfosfânio como um sólido branco.

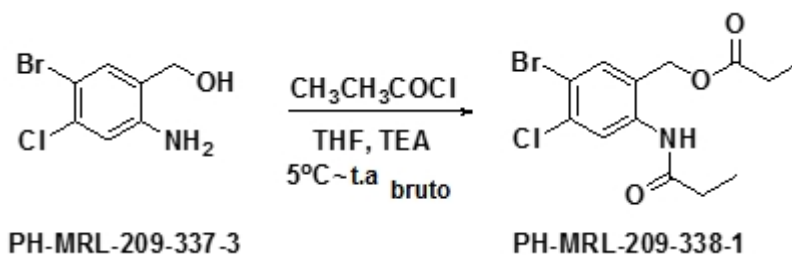


[0147] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL) e brometo de [(5-bromo-4-cloro-2-acetamidofenil)metil]trifenilfosfânio (1,0 g, 1,66 mmol, 1,00 equiv). A mistura reacional foi agitada a 120 °C em banho de óleo e, em seguida, (terc-butóxido) de potássio (740 mg, 6,59 mmol, 4,00 equiv.) foi adicionado em duas porções durante 1,5 hora. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:25 a 1:10). Isto resultou em 100 mg (25%) de 5-bromo-6-cloro-2-metil-1H-indol como um sólido branco.

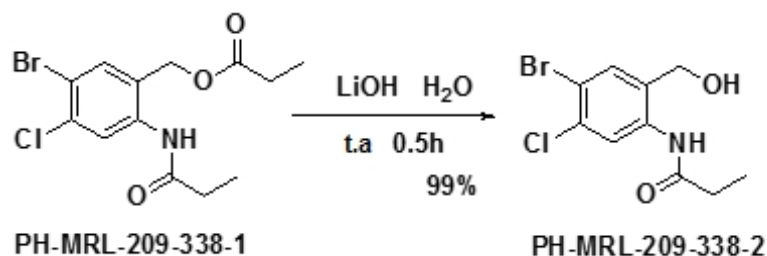


[0148] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 5-bromo-6-cloro-2-metil-1H-indol (100 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (184 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (260 mg, 1,22 mmol, 3,00 equiv) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3 h a 100 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 40 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 3 x 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina, desenvolvida com acetato de etila/PE (1:5). Isto resultou em 22,9 mg (16%) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-indol como um sólido esbranquiçado. (ES, m/z): 342 $[\text{M-H}]^-$ RMN H-PH-MRL-209-337-0: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 11,23 (s, 1H), 7,97~8,00 (m, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,2, 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,59 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,18~6,19 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

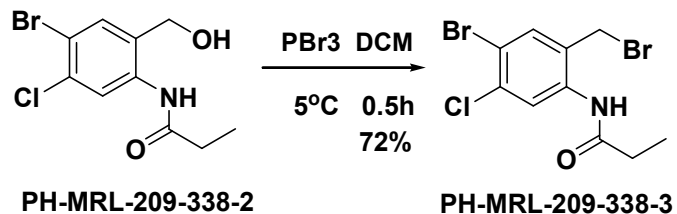
[0149] O composto número 338 (ou seja, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-etil-1H-indol) foi preparado como a seguir.



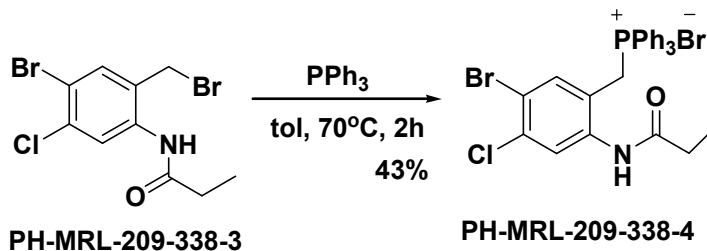
[0150] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraidrofurano (50 mL), (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol (2 g, 8,46 mmol, 1,00 equiv) e TEA (1,88 g, 18,58 mmol, 2,20 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de cloreto de propanoíla (1,64 g, 17,73 mmol, 2,00 equiv) sob agitação a 5 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi preparada para a etapa seguinte.



[0151] Em seguida, 15% de LiOH/H₂O (40 mL) foi adicionado à mistura reacional de uma etapa. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 100 mL de água e extraída com 3 x 100 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 80 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 2,5 g (99%) de N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-propanamida como um sólido amarelo claro.

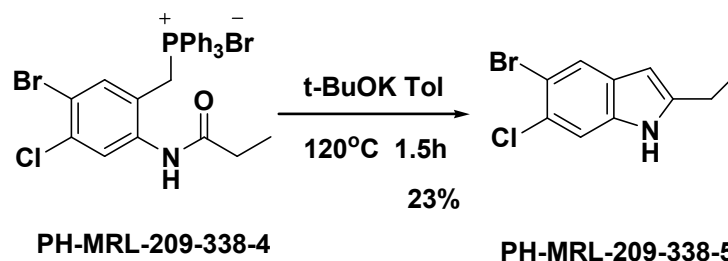


[0152] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (40 mL) e N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]propanamida (1,6 g, 5,47 mmol, 1,00 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de PBr₃ (570 mg, 2,11 mmol, 0,40 equiv.) sob agitação a 5 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h a 5 °C. A solução resultante foi diluída com 50 mL de DCM. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 1 mL de água. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,4 g (72%) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]propanamida como um sólido amarelo claro.

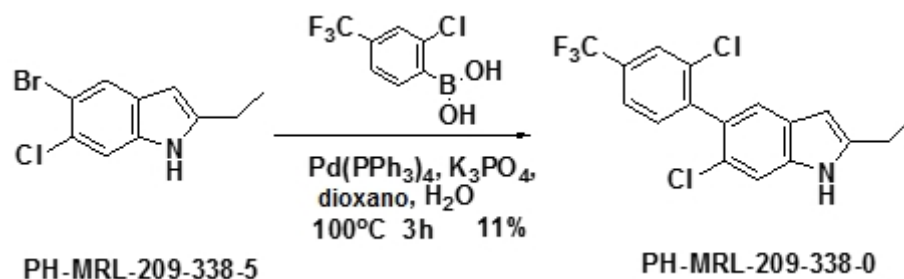


[0153] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]propanamida (1,4 g, 3,94 mmol, 1,00 equiv) e trifetilfosfano (1,13 g, 4,31 mmol, 1,10 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 70 °C em banho de óleo. A

mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração e o sólido foi lavado com EtOAc suficiente. O sólido foi seco em uma estufa sob pressão reduzida. Isso resultou em 1,05 g (43%) de brometo de [(5-bromo-4-cloro-2-propanamidofenil)metil]trifenilfosfânio como um sólido branco.

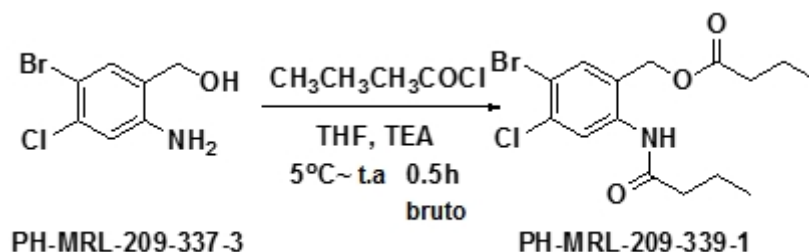


[0154] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (20 mL) e brometo de [(5-bromo-4-cloro-2-propanamidofenil)metil]-trifenilfosfânio (950 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv). A mistura reacional foi agitada a 120 °C, em seguida, (terc-butoxido) de potássio (689 mg, 6,14 mmol, 4,00 equiv.) foi adicionado em duas porções durante 1,5 hora. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:25 a 1:15). Isto resultou em 90 g (23%) de 5-bromo-6-cloro-2-etil-1H-indol como um sólido amarelo claro.

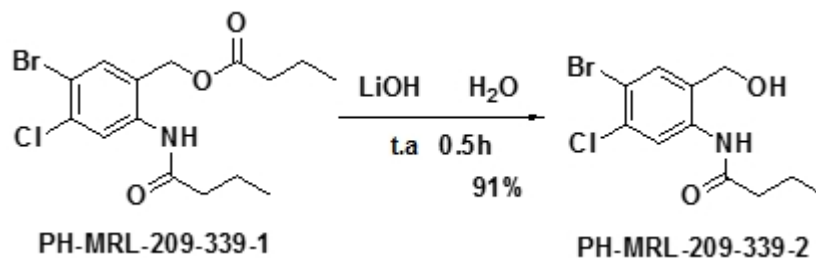


[0155] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 5-bromo-6-cloro-2-etil-1H-indol (70 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (122 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (172 mg, 0,81 mmol, 3,00 equiv) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3 h a 100 °C em banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi diluída com 40 mL de acetato de etilo. A mistura resultante foi lavada com 3 x 10 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 5 mL de metanol. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isto resultou em 10,8 mg (11%) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-etil-1H-indol como um sólido marrom claro. (ES, m/z): 356 $[\text{M}-\text{H}]^-$ RMN H-PH-MRL-209-338-0: (300MHz, DMSO, ppm): δ 11,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,72~2,77 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H).

[0156] O composto número 339 (ou seja, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-propil-1H-indol) foi preparado como a seguir.

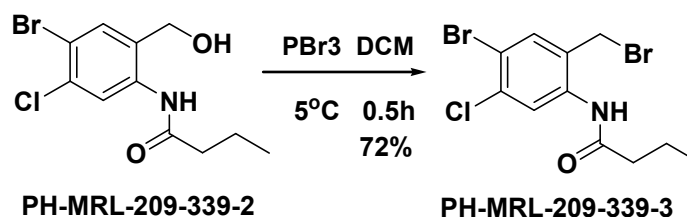


[0157] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraidrofurano (60 mL), (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol (1,84 g, 7,78 mmol, 1,00 equiv) e TEA (1,74 g, 17,20 mmol, 2,20 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de cloreto de butanoíla (1,73 g, 16,24 mmol, 2,10 equiv.) sob agitação a 5 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi preparada para a etapa seguinte.

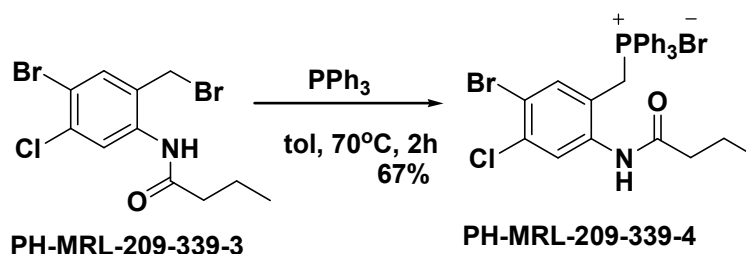


[0158] Em seguida, 10% de LiOH/H₂O (40 mL) foi adicionado à mistura reacional de uma etapa. A solução resultante foi agitada durante 0,5 hora em temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 80 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 2,6 g (91%) de N-[4-bromo-5-cloro-2-

(hidroximetil)fenil]butanamida como um sólido amarelo claro.

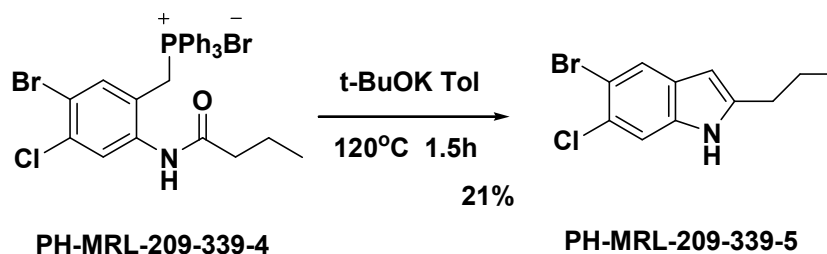


[0159] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (40 mL) e N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]butanamida (1,5 g, 4,89 mmol, 1,00 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de PBr₃ (520 mg, 1,92 mmol, 0,40 equiv) sob agitação a 5 °C. A solução resultante foi agitada durante 0,5 h a 5 °C. A solução resultante foi diluída com 50 mL de DCM. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 1 mL de água. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,3 g (72%) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-butanamida como um sólido brnaco.

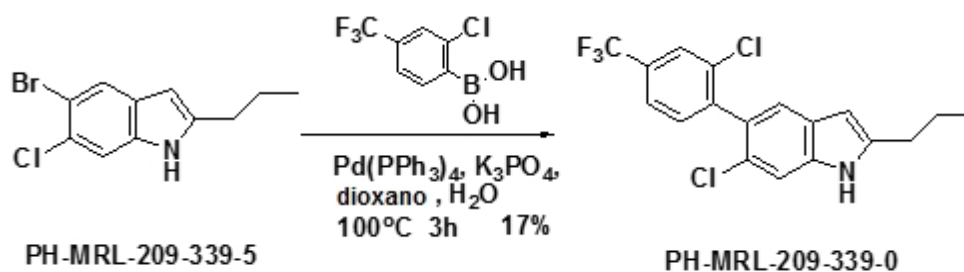


[0160] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]butanamida (1 g, 2,71 mmol, 1,00 equiv) e trifenilfosfano (780 mg, 2,97 mmol, 1,10 equiv.). A solução

resultante foi agitada durante 2 h a 70 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração e o sólido foi lavado com EtOAc suficiente. Isso resultou em 1,14 g (67%) de brometo de [[5-bromo-2-butanamido-4-clorofenil)metil]-trifenilfosfânio como um sólido branco.

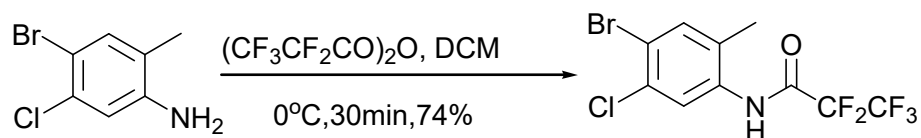


[0161] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (20 mL), brometo de [(5-bromo-2-butanamido-4-clorofenil)metil]-trifenilfosfânio (1,1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), a mistura reacional foi agitada a 120 °C em banho de óleo, em seguida, adicionado (terc-butóxi) de potássio (780 mg, 6,95 mmol, 4,00 equiv) em duas porções durante 1,5 hora. A mistura de reação foi refrigerada. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:25 a 1:20). Isto resultou em 100 g (21%) de 5-bromo-6-cloro-2-propil-1H-indol como um sólido branco.



[0162] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 5-bromo-6-cloro-2-propil-1H-indol (70 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (115 mg, 0,51 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (163 mg, 0,77 mmol, 3,00 equiv) e $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3 h a 100 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 40 mL de acetato de etilo. A mistura resultante foi lavada com 3 x 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 5 mL de metanol. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isso resultou em 16 mg (17%) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)-fenil]-2-propil-1H-indol como um óleo incolor. (ES, m/z): 370 $[M-H]^-$ RMN-H-PH-MRL-209-339-0: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 11,23 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78~7,80 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,68~1,75 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H),

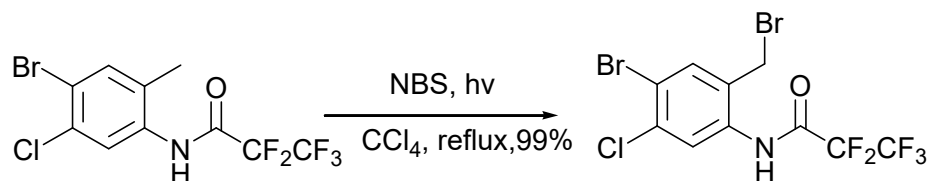
[0163] O composto número 340 (ou seja, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(pentafluoretil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



PH-MRL-209-340-1

[0164] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de

3 gargalos de 100 mL foi colocado 4-bromo-5-cloro-2-metilnilina (600 mg, 2,72 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (18 mL), 2,2,3,3,3-pentafluorpropanoato de pentafluorpropanoíla (846 mg, 2,73 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 30 min a 0 °C em um banho de água e gelo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 740 mg (74%) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluorpropanamida como um sólido marrom claro.

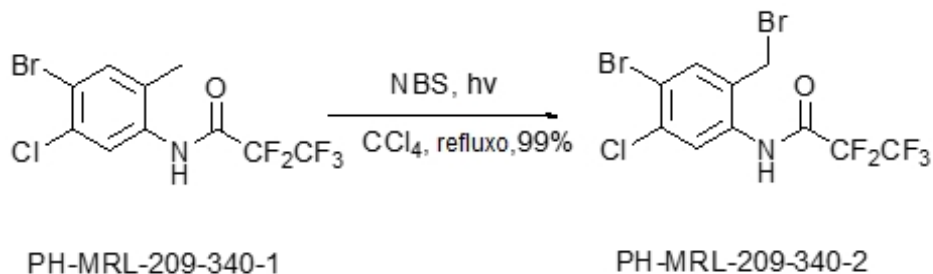


PH-MRL-209-340-1

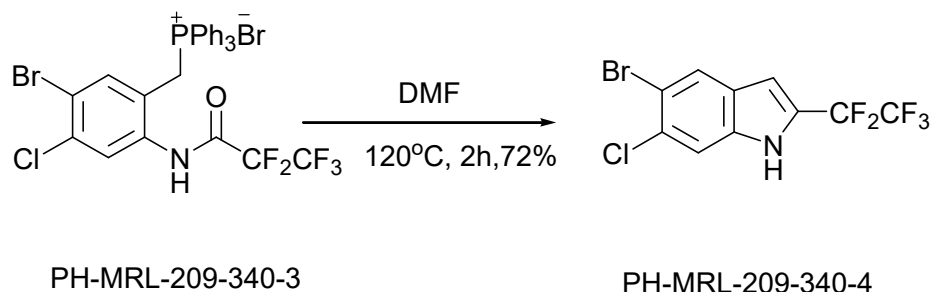
PH-MRL-209-340-2

[0165] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL,

[0166] foram colocados N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluorpropanamida (400 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (10 mL) e NBS (195,1 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi submetida a refluxo durante 2 h sob uma lâmpada incandescente de 100w. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 480 mg (99%) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,3-pentafluorpropanamida como um sólido amarelo.



[0167] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foram colocados N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (470 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL), PPh₃ (334,4 mg, 1,27 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 70 °C em banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 620 g (83%) de brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(pentafluoropropanamido)fenil]metil]trifenilfosfânio como um sólido amarelo.



[0168] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocado brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(pentafluoropropanamido)fenil]metil]trifenilfosfânio (450 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (15 mL) e TEA (321 mg, 3,17 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C em um banho de óleo. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 x 20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram

combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 160 g (72%) de 5-bromo-6-cloro-2-(pentafluoretil)-1H-indol como um óleo marrom.

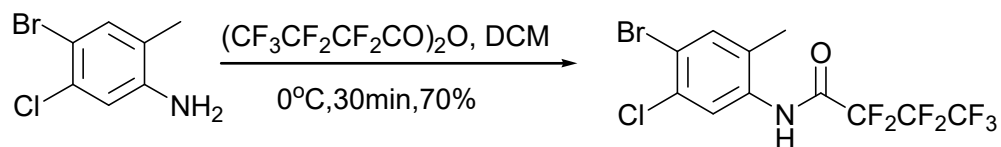


PH-MRL-209-340-4

PH-MRL-209-340-0

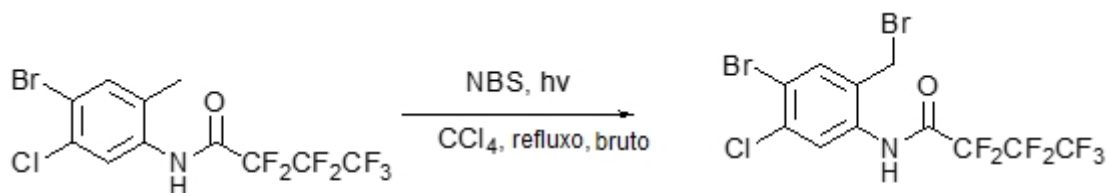
[0169] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados 5-bromo-6-cloro-2-(pentafluoretil)-1H-indol (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), diexona (6 mL), água (1 mL), K_3PO_4 (183,3 mg, 0,86 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (33,3 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv) e ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (130 mg, 0,58 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100°C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:4). Isto resultou em 33 mg (26%) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(pentafluoretil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): $[\text{M-H}]^-$ 446; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,50 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71-7,57 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H).

[0170] O composto número 341 (ou seja, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(heptafluoropropil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



PH-MRL-209-341-1

[0171] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 50 mL foram colocados 4-bromo-5-cloro-2-metilciclo-hexan-1-amina (500 mg, 2,21 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL) e 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanoato de heptafluorbutanoíla (931,8 mg, 2,27 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 30 min a 0 °C em um banho de água e gelo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 640 mg (70%) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanamida como um sólido marrom.

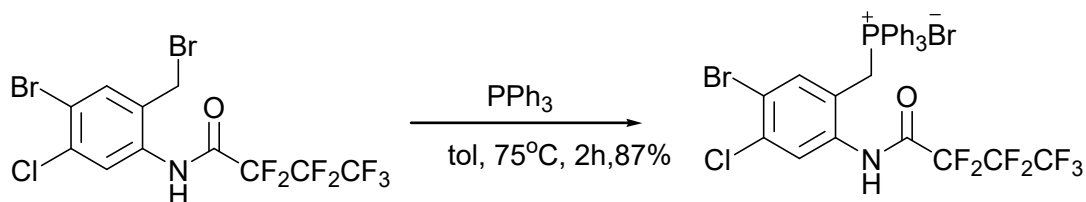


PH-MRL-209-341-1

PH-MRL-209-341-2

[0172] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foram colocados N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanamida (400 mg, 0,96 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (10 mL) e NBS (172 mg, 0,97 mmol, 1,00 equiv.). A solução resultante foi submetida a refluxo durante 2 h sob uma lâmpada incandescente de 100w. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 520 mg (material bruto) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,4,4,4-

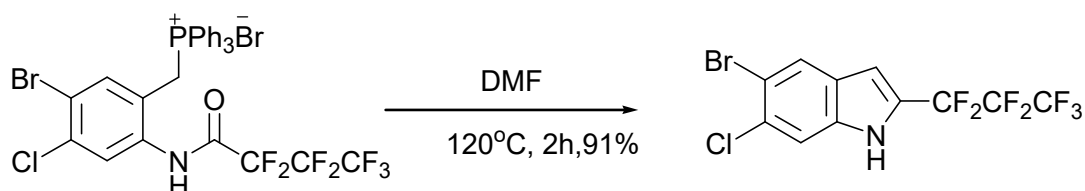
heptafluorbutanamida como um sólido marrom.



PH-MRL-209-341-2

PH-MRL-209-341-3

[0173] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foram colocados N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutanamida (300 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), tolueno (6 mL) e PPh₃ (219,07 mg, 0,84 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 75 °C em banho de óleo. Os sólidos foram coletados por filtração. A pastilha de filtro foi lavada com 3 x 5 mL de EA. Isso resultou em 400 g (87%) de brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(heptafluorbutanamido)fenil]metil]trifenilfosfânio como um sólido rosa.

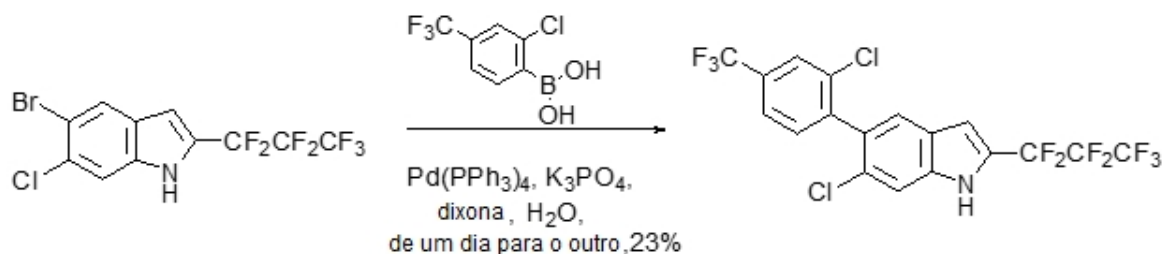


PH-MRL-209-341-3

PH-MRL-209-341-4

[0174] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocado brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(heptafluorbutanamido)fenil]metil]trifenilfosfânio (250 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (8 mL) e TEA (166,6 mg, 1,65 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C. A solução resultante foi diluída

com 10 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 x 15 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 15 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou em 120 mg (91%) de 5-bromo-6-cloro-2-(heptafluoropropil)-1H-indol como um óleo marrom.

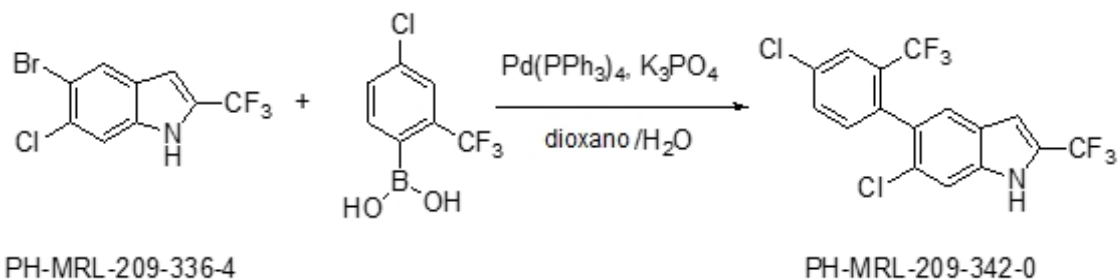


PH-MRL-209-341-4

PH-MRL-209-341-0

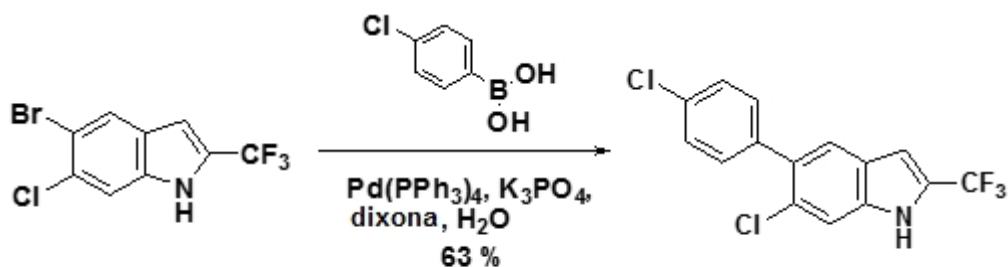
[0175] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foram colocados 5-bromo-6-cloro-2-(heptafluoropropil)-1H-indol (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.), di-hexeno (6 mL), água (1 mL), K₃PO₄ (160,2 mg, 0,75 mmol, 3,00 equiv.), ácido [2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]borônico (113,4 mg, 0,51 mmol, 2,00 equiv) e Pd(PPh₃)₄ (29,1 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:4). Isso resultou em 29,1 mg (23%) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluormetil)fenil]-2-(heptafluoropropil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 496; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 a 7,57(m, 3H), 7,45 a 7,43 (m, 1H), 6,99 (s, 1H).

[0176] O composto número 342 (ou seja, 6-cloro-5-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



[0177] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano/H₂O (1,8:0,3 mL), ácido [4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]borônico (120 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv) e K₃PO₄ (171 mg, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo sob proteção de N₂. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/hexano (1:10). Isto resultou em 26.2 mg (25%) de 6-cloro-5-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 396. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,44(s, 1H), 7,76-7,77(m, 1H), 7,54-7,60(m, 3H), 7,28(s, 1H), 6,90-6,93(m, 1H).

[0178] O composto número 343 (ou seja, 6-cloro-5-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.

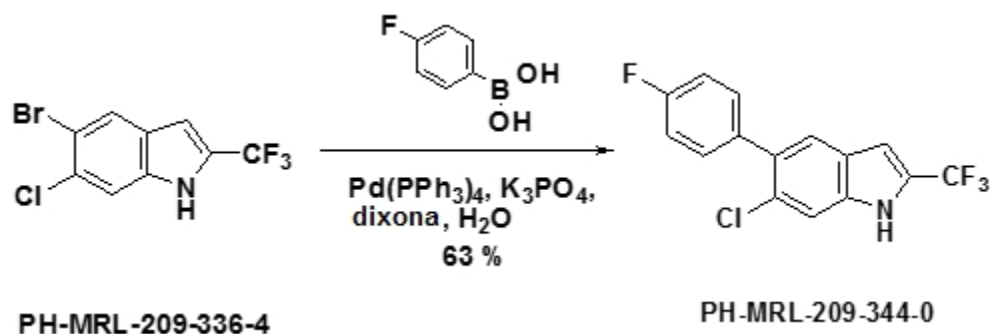


PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-343-0

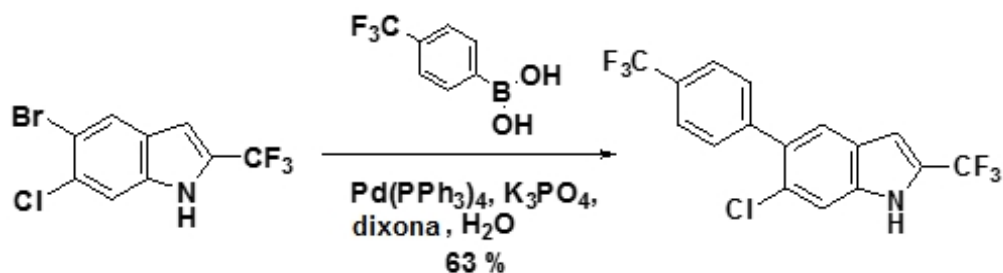
[0179] Em um frasco de fundo redondo de 40 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), ácido 4-(clorofenil)borônico (84 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol, 3,00 equiv) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi diluída com 50 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa ($\text{EtOAc:PE} = 1:20$). Isto resultou em 14,1 g (16%) de 6-cloro-5-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): 328 $[\text{M-H}]^-$ RMN-H-PH-MRL-209-343-0: (300MHz, DMSO, ppm): δ 12,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 ~ 7,54 (m, 2H), 7,44 ~ 7,47 (m, 2H), 7,10 (s, 1H).

[0180] O composto número 344 (ou seja, 6-cloro-5-(4-fluorfenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



[0181] Em um frasco de fundo redondo de 40 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-(fluorfenil)borônico (75 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol, 3,00 equiv) e Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi diluída com 50 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Isto resultou em 41,5 mg (49%) de 6-cloro-5-(4-fluorfenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, *m/z*): 312 [M-H]⁻ RMN-H-F-MRL-209-344-0: (300MHz, DMSO, *ppm*): δ 12,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45~7,49(m, 2H), 7,29 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H).

[0182] O composto número 345 (ou seja, 6-cloro-2-(trifluormetil)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1H-indol) foi preparado como a seguir.

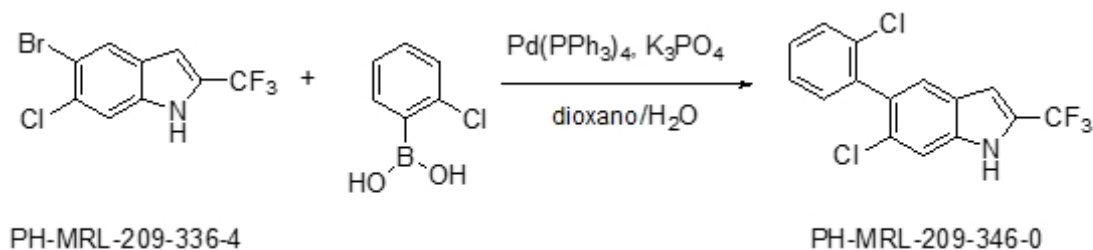


PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-345-0

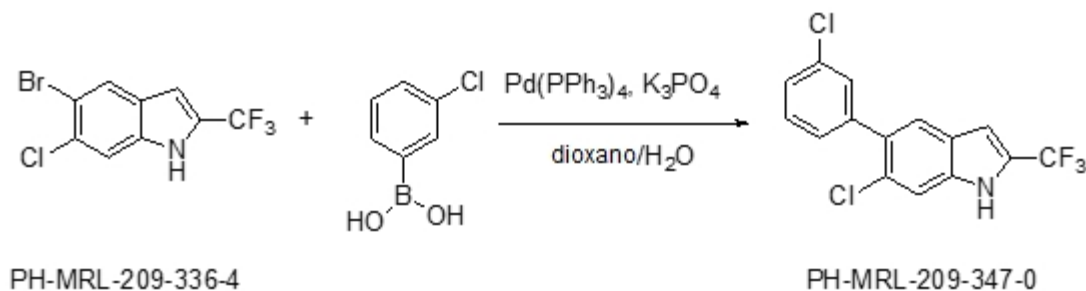
[0183] Em um frasco de fundo redondo de 40 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), ácido [4-(trifluormetil)fenil]borônico (101 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol, 3,00 equiv) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi diluída com 50 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa ($\text{EtOAc:PE} = 1:20$). Isso resultou em 67 mg (69%) de 6-cloro-2-(trifluormetil)-5-[4-(trifluormetil)fenil]-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): 362 $[\text{M-H}]^-$ RMN-H-F-MRL-209-345-0: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12,59 (s, 1H), 7,81~7,84 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66~7,69 (m, 3H), 7,12 (s, 1H).

[0184] O composto número 343 (ou seja, 6-cloro-5-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



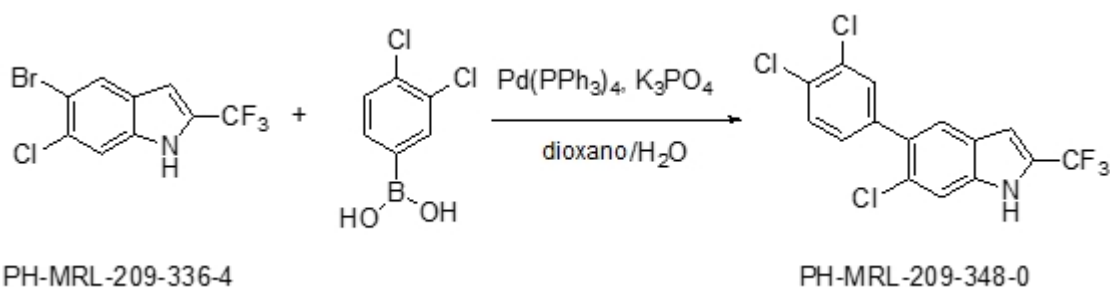
[0185] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano/H₂O (1,8:0,3 mL), ácido (2-clorofenil)brônico (84 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv.) e K₃PO₄ (171 mg, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/hexano (1:10). Isto resultou em 20 mg (23%) de 6-cloro-5-(2-clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um óleo incolor. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 328. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,45 (s, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 7,53-7,49 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,96 (s, 1H).

[0186] O composto número 347 (ou seja, 6-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



[0187] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano/H₂O (1,8:0,3 mL), ácido (2-clorofenil)brônico (84 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv.) e K₃PO₄ (171 mg, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo sob proteção de N₂. O sólido foi seco em uma estufa sob pressão reduzida. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/hexano (1:10). Isto resultou em 12,6 g (14%) de 6-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido marrom claro. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 328. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,44 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, 3H), 6,92 (s, 1H).

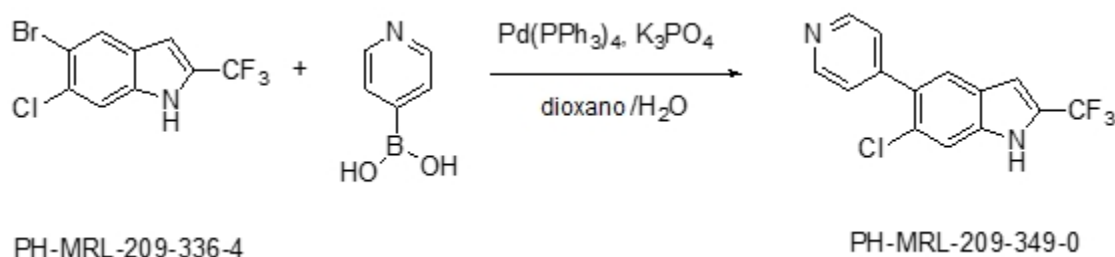
[0188] O composto número 348 (ou seja, 6-cloro-5-(3,4-diclorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



[0189] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano/H₂O (1,8:0,3 mL), ácido (3,4-diclorofenil)borônico (102 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), K₃PO₄ (171 mg, 3,00 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para

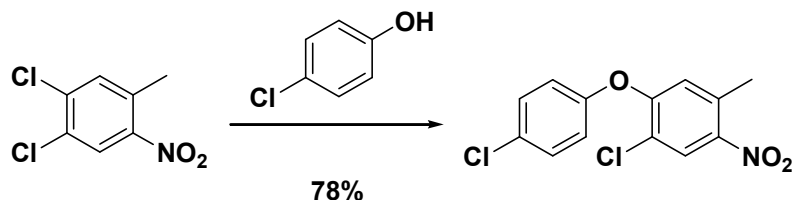
o outro a 100 °C em um banho de óleo sob proteção de N₂. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/hexano (1:10). Isto resultou em 38,7 mg (40%) de 6-cloro-5-(3,4-diclorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): [M-H]⁻ 362. ^{RMN} 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,42 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 4H), 7,28-7,31 (m, 1H), 6,93 (s, 1H).

[0190] O composto número 349 (ou seja, 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



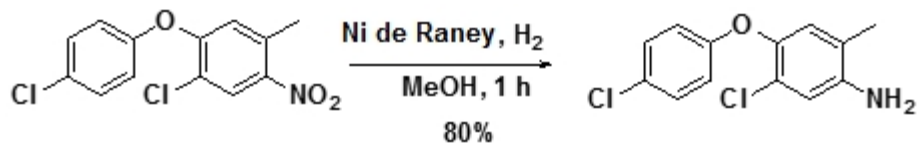
[0191] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano/H₂O (1,8:0,3 mL), ácido (piridin-4-il)borônico (66 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), K₃PO₄ (171 mg, 0,81 mmol, 3,00 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C em um banho de óleo sob proteção de N₂. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/hexano (1:10). Isso resultou em 24,2 mg (30%) de 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): [M-H]⁻ 295. ^{RMN} 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12,62 (s, 1H), 8,64-8,66 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,12 (s, 1H).

[0192] O composto número 350 (ou seja, 6-cloro-5-(4-clorofenóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol foi preparado como a seguir.



PH-MRL-209-350-1

[0193] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 80 mL, foram colocados 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno (1g, 4,9 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (20 mL), carbonato de potássio (2 g, 14,5 mmol, 3,00 equiv.) e 4-clorofenol (0,62 g, 4,8 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C em um banho de óleo. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 x 20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,2 g (78%) de 1-cloro-2-(4-clorofenóxi)-4-metil-5-nitrobenzeno como um sólido preto.

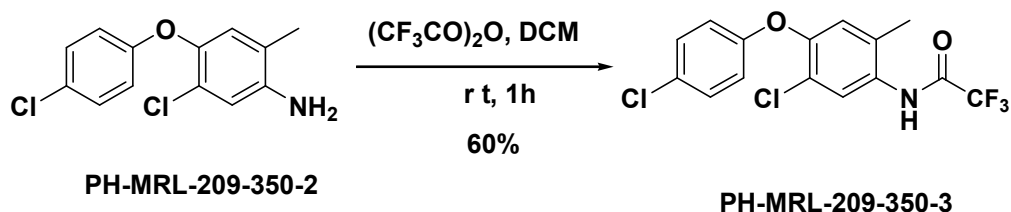


PH-MRL-209-350-1

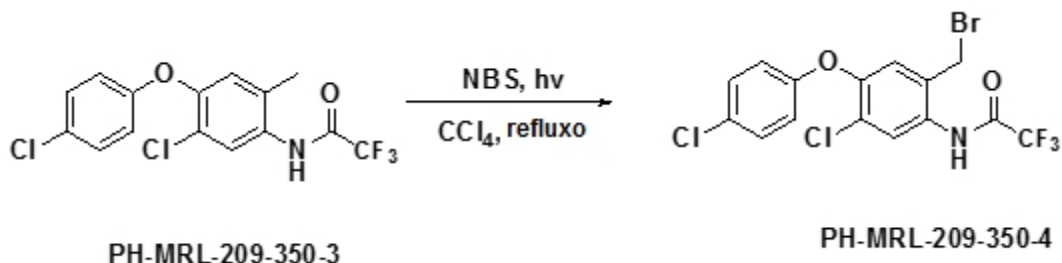
PH-MRL-209-350-2

[0194] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocado metanol (40 mL), Ni de Raney (200 mg), e 1-cloro-2-(4-clorofenóxi)-4-metil-5-nitrobenzeno (1,1 g, 3,69

mmol, 1,00 equiv). O frasco foi evacuado e esguichado três vezes com hidrogênio. A mistura foi agitada 1 h em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 800 mg (81%) de 5-cloro-4-(4-clorofenóxi)-2-metilanilina como um sólido preto .

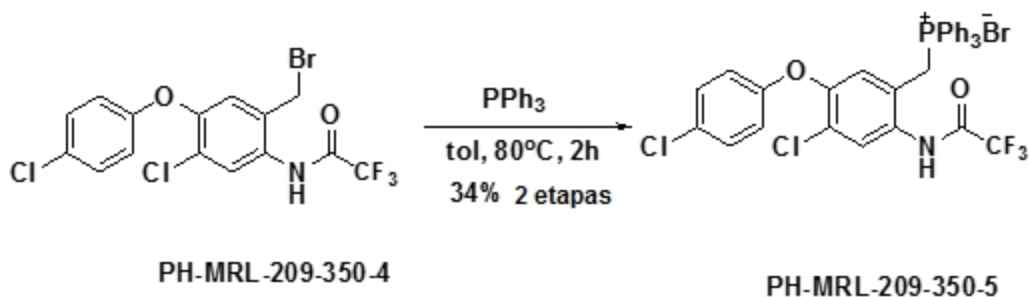


[0195] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (40 mL) e 5-cloro-4-(4-clorofenóxi)-2-metilanilina (800 mg, 2,98 mmol, 1,00 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de TFAA (mg 752, 3,58 mmol, 1,20 equiv) sob agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 600 mg (55%) de N-[5-cloro-4-(4-clorofenóxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido vermelho.

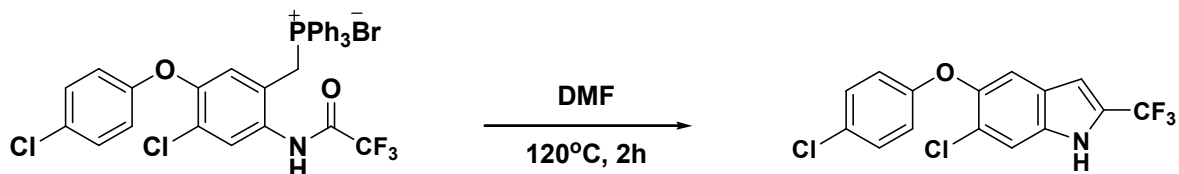


[0196] Em seguida, em um frasco de fundo redondo purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraclorometano (20 mL), N-[5-cloro-4-(4-

clorofenóxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoracetamida (600 mg, 1,65 mmol, 1,00 equiv) e boranilideno(sulfanil)amina (288 mg, 4,89 mmol, 0,98 equiv). A solução resultante foi agitada durante 3 h a 80 °C pela luz infravermelha e iniciada pela luz. A mistura de reação foi refrigerada. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com CCl₄ suficiente. Em seguida, o filtrado foi concentrado sob vácuo. Isso resultou em 500 mg (material bruto) de N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(4-clorofenóxi)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom.

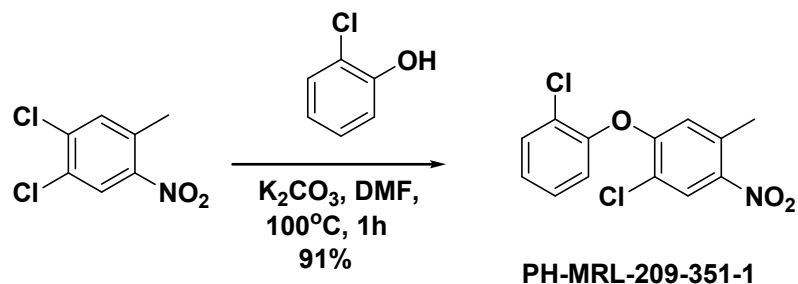


[0197] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL), N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(4-clorofenóxi)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv) e trifenilfosfano (354 mg, 1,35 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 80 °C em banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com EtOAc suficiente. O sólido foi seco sob luz infravermelha. Isso resultou em 400 mg (50%) de N-[2-[(bromotriphenyl-^λ5-fosfanil)metil]-5-cloro-4-(4-clorofenóxi)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido branco.

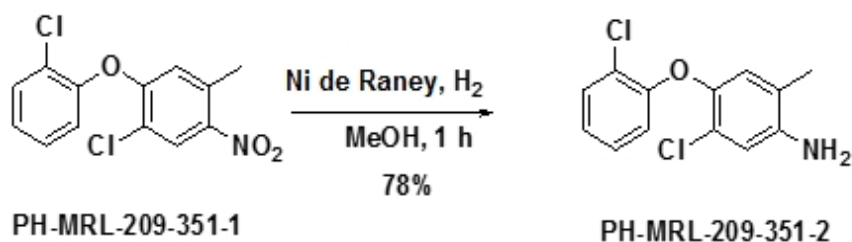
**PH-MRL-209-350-5****PH-MRL-209-350-0**

[0198] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 40 mL, foram colocados N,N-dimetilformamida (10 mL), brometo de [[4-cloro-5-(4-clorofenóxi)-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil] trifenilfosfânio (150 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.) e TEA (107 mg, 1,06 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C em um banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi vertida em 50 mL de água e gelo. A solução resultante foi extraída com 3 x 30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 15 mL de salmoura. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Isto resultou em 41 g (56%) de 6-cloro-5-(4-clorofenóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): 344[M-H]⁻ RMN-H-PH-MRL-209-350-0: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12,56 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36~7,41 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,88~6,93 (m, 2H).

[0199] O composto número 351 (ou seja, 6-cloro-5-(2-clorofenóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.

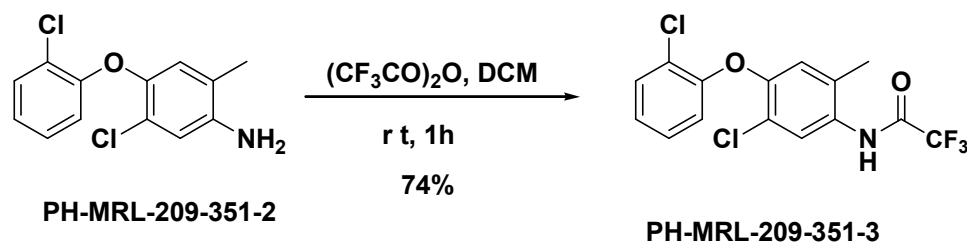


[0200] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foram colocados 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno (1 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (20 g, 273,64 mmol, 56,38 equiv.), carbonato de potássio (2 g, 14,47 mmol, 3,00 equiv.) e 2-clorofenol (621 mg, 4,83 mmol, 1,00 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 100 °C em banho de óleo. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 x 20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,24 g (91%) de 1-cloro-2-(2-clorofenil)-4-metil-5-nitrobenzeno como um sólido marrom.

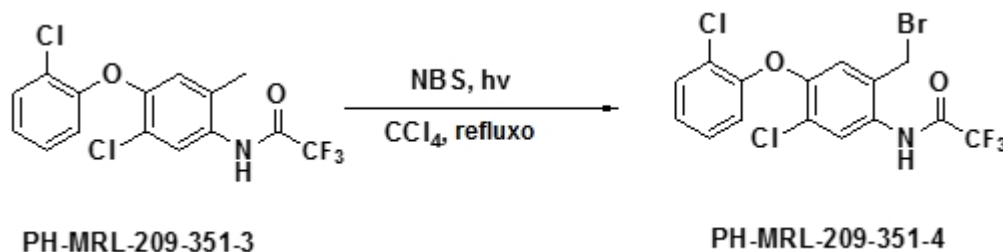


[0201] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocado metanol (30 mL), Ni de Raney (200 mg, 20% p/p equiv.), e 1-cloro-2-(2-clorofenóxi)-4-metil-5-nitrobenzeno (1 g, 3,35 mmol, 1,00 equiv.) e hidrogênio (g, o suficiente). A solução resultante foi agitada durante 1 h em

temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 700 mg (78%) de 5-cloro-4-(2-clorofenóxi)-2-metilanilina como um sólido marrom.

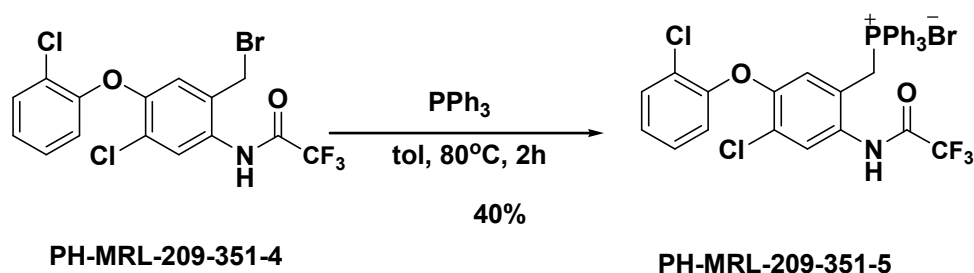


[0202] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL, foi colocado diclorometano (30 mL), 5-cloro-4-(2-clorofenóxi)-2-metilanilina (700 mg, 2,61 mmol, 1,00 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de TFAA (658 mg, 3,13 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota, com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 700 mg (74%) de N-[5-cloro-4-(2-clorofenóxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida como um sólido marrom.

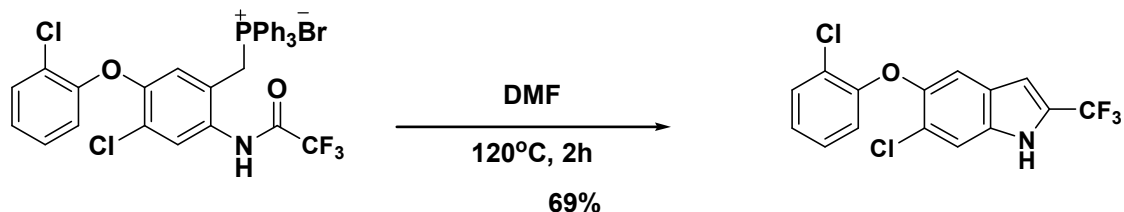


[0203] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraclorometano (30 mL), NBS (335 mg, 1,88 mmol, 0,98 equiv.), N-[5-cloro-4-(2-clorofenóxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (700 mg, 1,92 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 4 h a 80 °C por luz

infravermelha e iniciada pela luz. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com CCl_4 suficiente. O filtrado foi concentrado sob vácuo. Isso resultou em 500 mg (material bruto) de N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(2-clorofenóxi)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom claro. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

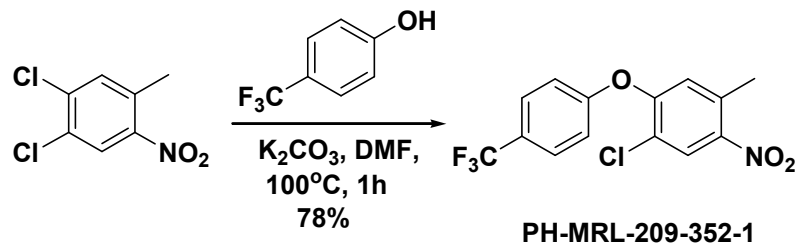


[0204] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL), N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(2-clorofenóxi)fenil]-2,2,2-trifluoracetamida (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv) e trifenilfosfano (354 mg, 1,35 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 80 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração. O sólido foi seco em uma estufa sob pressão reduzida. Isso resultou em 320 g (40%) de brometo de [[4-cloro-5-(2-clorofenóxi)-2-(trifluoracetamido)fenil]metil]trifenilfosfânio como um sólido branco.

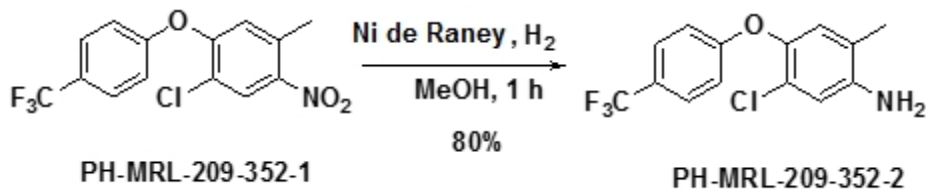
**PH-MRL-209-351-5****PH-MRL-209-351-0**

[0205] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 40 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foram colocados N,N-dimetilformamida (10 mL), brometo de [[4-cloro-5-(2-clorofenóxi)-2-(trifluoracetamido)fenil]metil]trifenilfosfônio (150 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), e TEA (107 mg, 1,06 mmol, 5,00 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C em um banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 1 x 50 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 x 30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 15 mL de salmoura. A fase orgânica resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC-prep. Isto resultou em 51 g (69%) de 6-cloro-5-(2-clorofenóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido marrom claro. (ES, *m/z*): 344[M-H]⁻ RMN-H-PH-MRL-209-351-0: (300MHz, DMSO, ppm): δ 12,51 (brs, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (dt, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 1,5, 7,8Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H).

[0206] O composto número 352 (ou seja, 6-cloro-2-(trifluormetil)-5-[4-(trifluormetil)fenóxi]-1H-indol) foi preparado como a seguir.

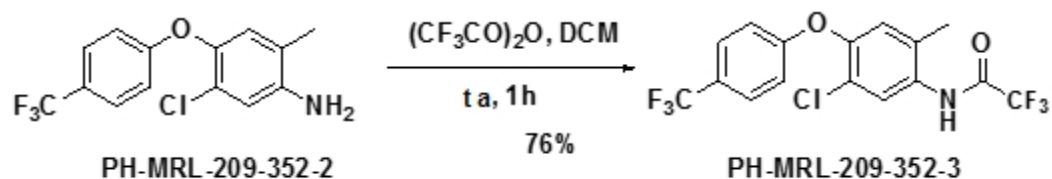


[0207] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foram colocados 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzeno (1 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (20 mL), carbonato de potássio (2 g, 14,47 mmol, 3,00 equiv.) e 4-(trifluormetil)fenol (786 mg, 4,85 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 100 °C em banho de óleo. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H₂O. A solução resultante foi extraída com 3 x 20 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 20 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Isto resultou em 1,2 g (78%) de 1-cloro-4-metil-5-nitro-2-[4-(trifluormetil)fenil]benzeno como um sólido marrom.

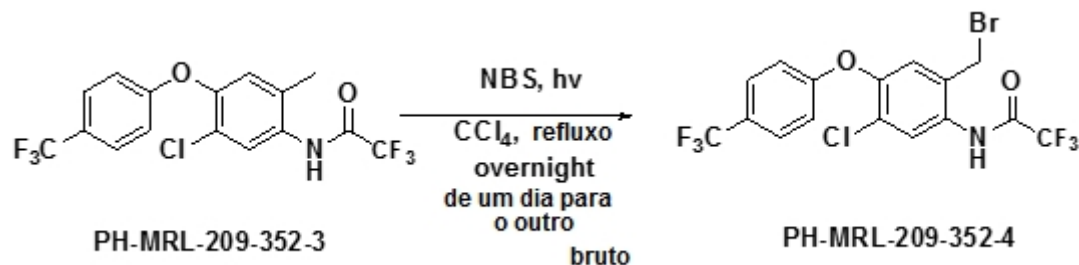


[0208] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 100 mL, foi colocado metanol (30 mL), Ni de Raney (200 mg) e 1-cloro-4-metil-5-nitro-2-[4-(trifluormetil)fenóxi]benzeno (1,1 g, 3,32 mmol, 1,00 equiv). O frasco foi evacuado e esguichado três vezes com hidrogênio. A mistura foi agitada 1 h em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. Os sólidos foram removidos por filtração. A mistura resultante

foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 800 mg (80%) de 5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluormetil)fenóxi]anilina como um sólido marrom.

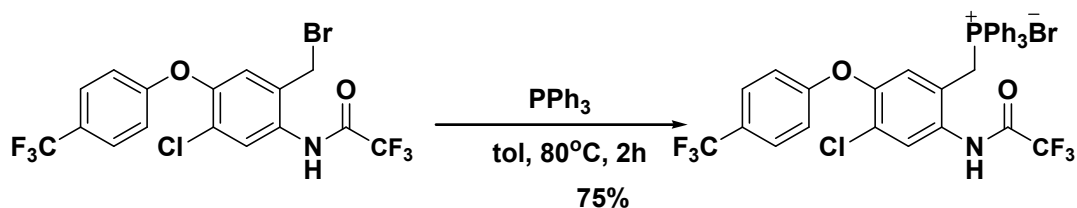


[0209] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado diclorometano (30 mL) e 5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluormetil)fenóxi]anilina (800 mg, 2,65 mmol, 1,00 equiv). Isto foi seguido pelo gotejamento de TFAA (mg 752, 3,58 mmol, 1,20 equiv) sob agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 800 mg (76%) de N-[5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluormetil)fenóxi]fenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom.



[0210] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tetraclorometano (30 mL), N-[5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluormetil)fenóxi]fenil]-2,2,2-trifluoracetamida (800 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv) e NBS (430 mg, 7,30 mmol, 0,98 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 dias a 80

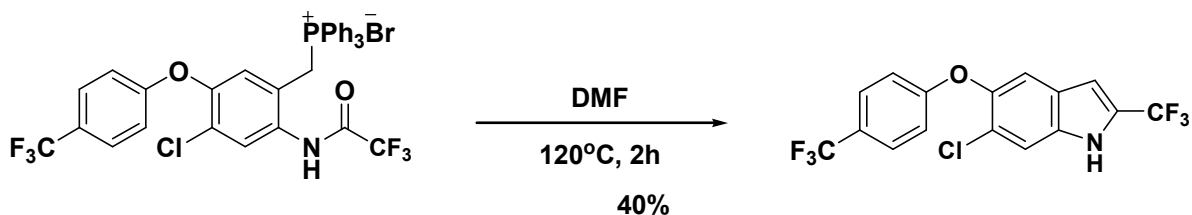
°C por luz infravermelha e iniciada pela luz. A mistura de reação foi refrigerada. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com CCl₄ suficiente. O filtrado foi concentrado sob vácuo. Isso resultou em 600 mg (material bruto) de N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-[4-(trifluormetil)fenóxi]fenila]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom claro.



PH-MRL-209-352-4

PH-MRL-209-352-5

[0211] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado tolueno (30 mL), N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-[4-(trifluormetil)fenóxi]fenil]-2,2,2-trifluoracetamida (600 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv) e trifenilfosfano (628 mg, 2,39 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 80 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletados por filtração e lavados com EtOAc. O sólido foi seco sob luz infravermelha. Isto resultou em 700 mg (75%) de brometo de [[4-cloro-2-(trifluoracetamido)-5-[4-(trifluormetil)fenóxi]fenil]metil]trifenilfosfônio como um sólido branco.

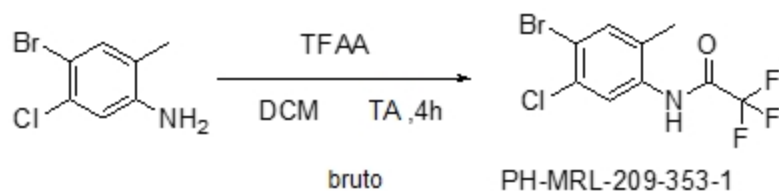


PH-MRL-209-352-5

PH-MRL-209-352-0

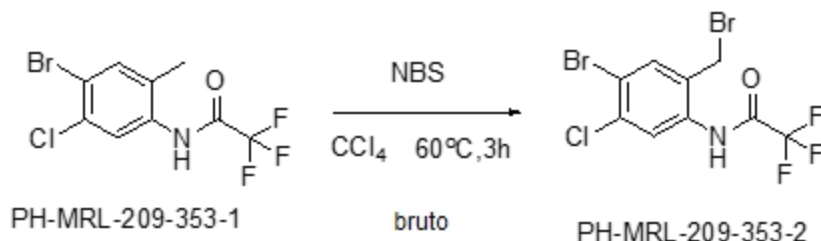
[0212] Finalmente, em um frasco de fundo redondo de 40 mL, foram colocados N,N-dimetilformamida (10 mL), brometo de [[4-cloro-2-(trifluoracetamido)-5-[4-(trifluormetil)fenóxi]fenil]metil]trifenilfosfânio (150 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv) e TEA (102 mg, 1,01 mmol, 5,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante 2 h a 120 °C em um banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente. A solução resultante foi vertida em 50 mL de água e gelo. A solução resultante foi extraída com 3 x 30 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por CCF preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Isso resultou em 30,8 mg (40%) de 6-cloro-2-(trifluormetil)-5-[4-(trifluormetil)fenóxi]-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): 378 [M-H]⁻ RMN-H-PH-MRL-209-352-0: (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12,63 (s, 1H), 7,69~7,73 (m, 4H), 7,02~7,08 (m, 3H).

[0213] O composto número 354 (ou seja, cloridrato de 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.

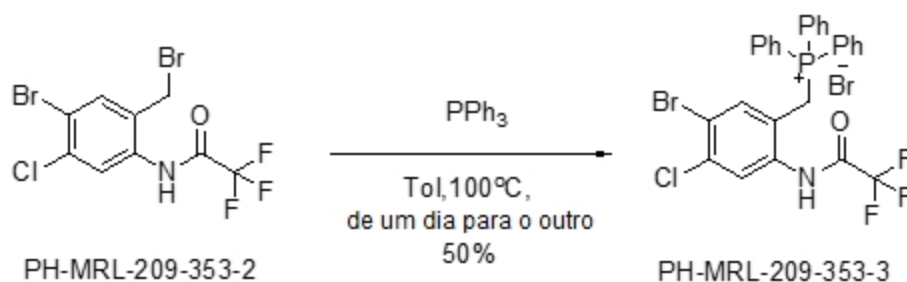


[0214] Primeiro, uma solução de 4-bromo-5-cloro-2-metilanilina (5 g, 22,68 mmol, 1,00 equiv.), TFAA (5,5 g, 26,19 mmol, 1,50 equiv.) em diclorometano (50 mL) foi colocada em um frasco de fundo redondo de 100 mL. A solução resultante foi agitada durante 4 h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isso resultou em 7,9 g

(material bruto) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom.

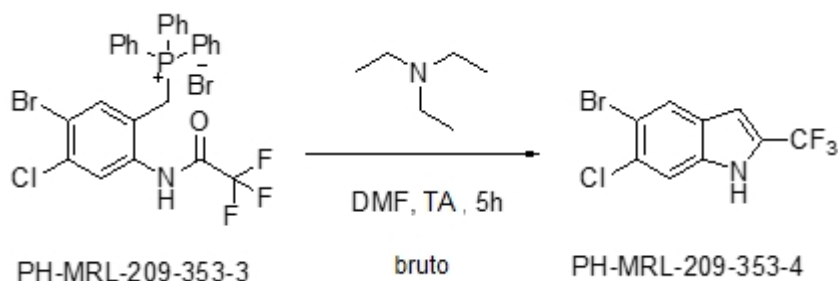


[0215] Em seguida, uma solução de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida (7,9 g, 24,96 mmol, 1,00 equiv.) em CCl_4 (100 mL) e NBS (4,38 g, 24,61 mmol, 0,98 equiv.) foi colocada em um frasco de fundo redondo de 250 mL. A solução resultante foi agitada durante 3 h a 60 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:10). Isto resultou em 10 g (material bruto) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoracetamida como um sólido marrom.

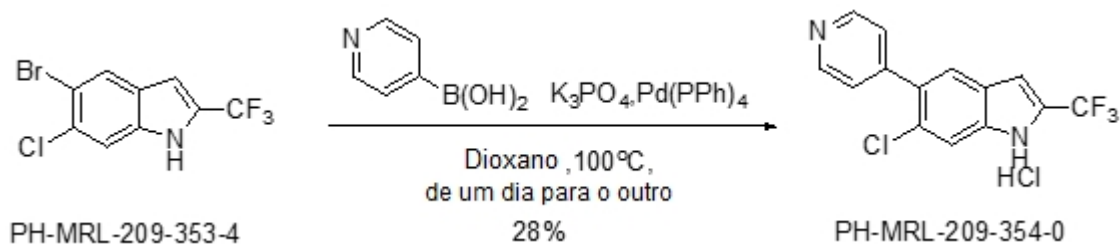


[0216] Em seguida, uma solução de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoracetamida (7,9 g, 24,96 mmol, 1,00 equiv) em Tol (100 mL) foi colocada em um balão de fundo redondo de 250 mL. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e lavada com MeOH. Isso resultou em 9,2 g (50%) de brometo de

[[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoracetamido)fenil]metil]trifenilfosfânio como um sólido amarelo.



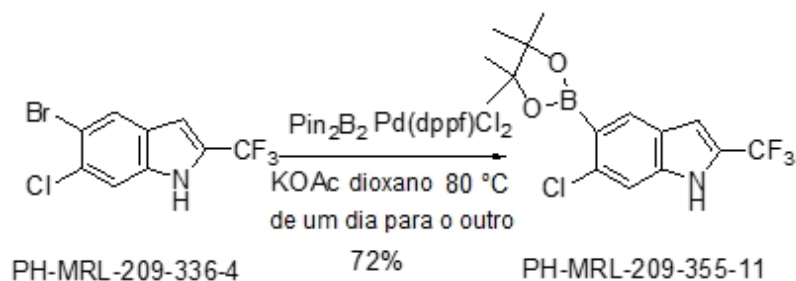
[0217] Em seguida, uma solução de brometo de [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoracetamido)fenil]metil]trifenilfosfânio (9,2 g, 13,99 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (7,1 g, 70,17 mmol, 5,00 equiv.) em N,N-dimetilformamida (120 mL) foi colocada em um frasco de fundo redondo de 250 mL. A solução resultante foi agitada durante 5 h em temperatura ambiente. A reação foi, em seguida, suprimida pela adição de 50 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3 x 100 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:20). Isto resultou em 17g (83%) de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco.



[0218] Finalmente, uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), K₃PO₄ (214,33 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol,

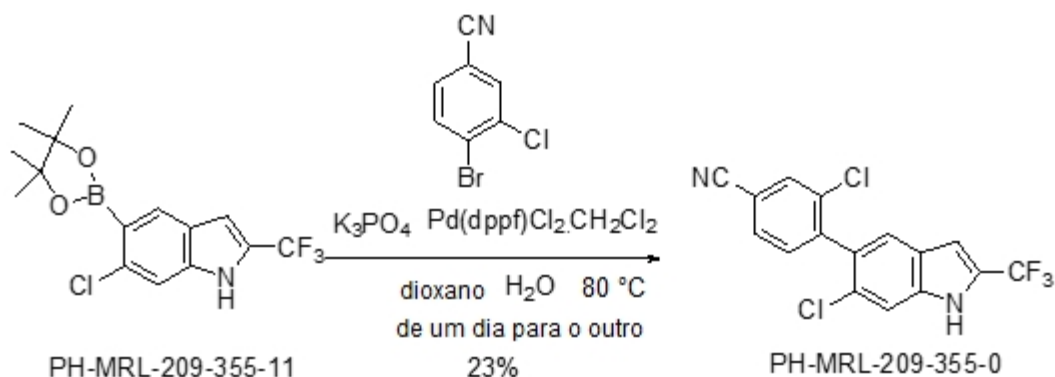
0,10 equiv) e ácido (piridin-4-il)borônico (82,23 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv) em dioxano/H₂O (6 mL/1 mL) foi colocada em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. Isso resultou em 31 mg (28%) de cloridrato de 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido esbranquiçado. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 333; RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 12,89-12,84 (m, 1H), 8,92 (d, *J*=6,6Hz, 2H), 8,18-8,04 (m, 2H), 7,96 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=3,3Hz, 1H), 7,20 (s, 1H).

[0219] O composto número 355 (ou seja, 3-cloro-4-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]benzonitrila) foi preparado como a seguir.



[0220] Em um frasco de fundo redondo de 100 mL purgado e mantida com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (60 mL), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (3 g, 10,05 mmol, 1,00 equiv), Pin₂B₂ (5,1 g, 2,00 equiv), acetato de potássio (2,95 g, 30,06 mmol, 3,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (500 mg, 0,68 mmol, 0,07 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80 °C em banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. A solução resultante foi diluída com 50 mL de H₂O. A solução resultante

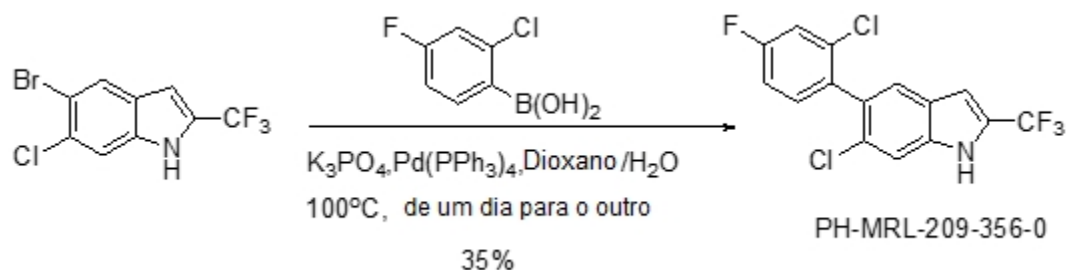
foi extraída com 3 x 50 mL de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 3 x 30 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:25 a 1:20). Isto resultou em 2,5 g (72%) de 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol como um sólido branco.



[0221] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (5 mL), água (1 mL), 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.), 4-bromo-3-clorobenzonitrila (62,6 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.), (fosfoperóxi)potássio; dipotássio (184 mg, 0,866 mmol, 3,00 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (21 mg, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a $80\text{ }^\circ C$ em banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep e o produto foi obtido. Isto resultou em 23,9 mg (23%) de 3-cloro-4-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzonitrila como um sólido

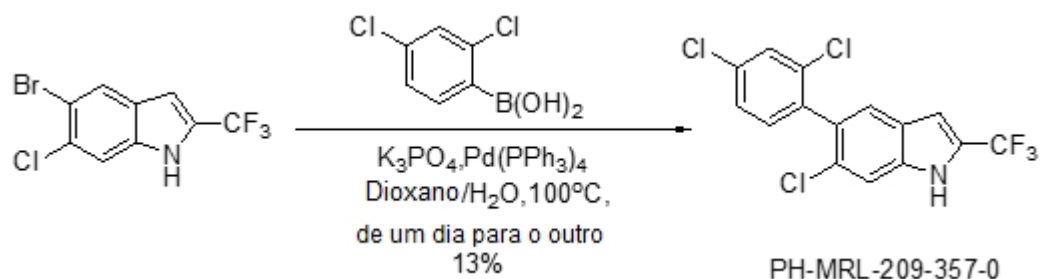
esbranquiçado. (ES, m/z): 353 $[M-H]^-$; (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12,64 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,63-7,60 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H).

[0222] O composto número 356 (ou seja, 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



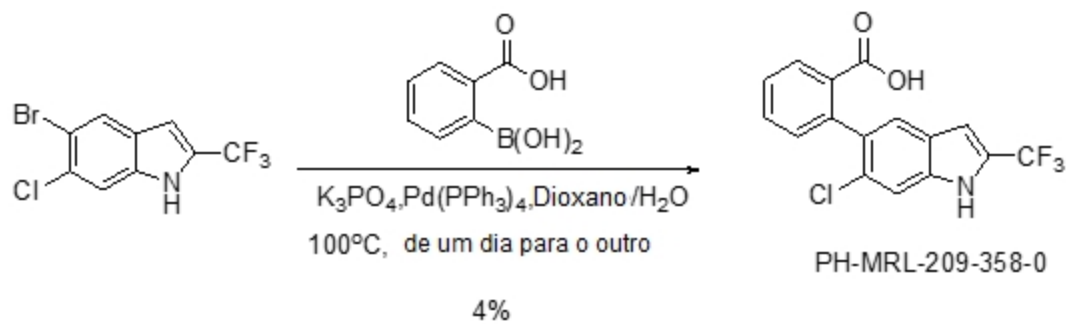
[0223] Em um frasco de fundo redondo de 40 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano/ H_2O (7 mL), ácido (2-cloro-4-fluorfenil)borônico (117,3 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv.) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isto resultou em 41 mg (35%) de 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um óleo castanho. (ES, m/z): $[M-H]^-$ 346; RMN 1H (300 MHz, DMSO): 12,57 (brs, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,09 (s, 1H).

[0224] O composto número 357 (ou seja, 6-cloro-5-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



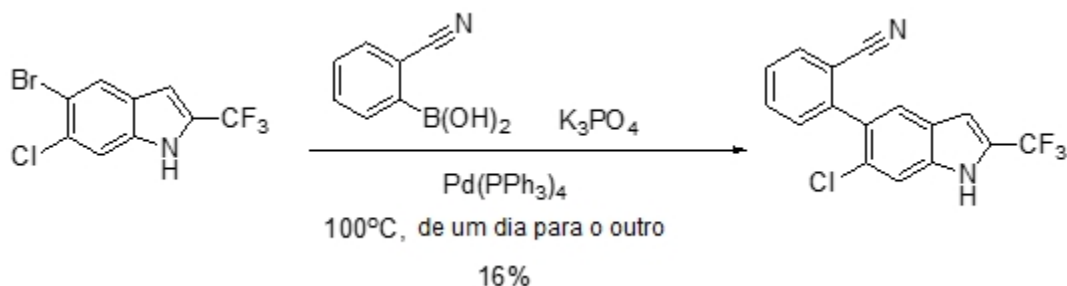
[0225] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) em dioxano/H₂O (6 mL/1 mL), ácido (2,4-diclorofenil)borônico (128 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol, 3,00 equiv) e Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isso resultou em 15,3 mg (13%) de 6-cloro-5-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um óleo castanho. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 362 ; RMN 1H (300 MHz, DMSO): 12,59 (br s, 1H), 7,76 (d, *J*=2,1Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,42 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,10 (s, 1H).

[0226] O composto número 358 (ou seja, ácido 2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]benzoico) foi feito como a seguir.



[0227] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (200 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv) em dioxano/H₂O (14 mL), ácido 2-(di-hidroxiboranil)benzoico (223 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv.), K₃PO₄ (427 mg, 2,01 mmol, 3,00 equiv) e Pd(PPh₃)₄ (78 mg, 0,07 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isto resultou em 10,2 mg (4%) de ácido 2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]benzoico como um sólido branco. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 338; RMN 1H (300 MHz, DMSO): 12,43 (br s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 1H).

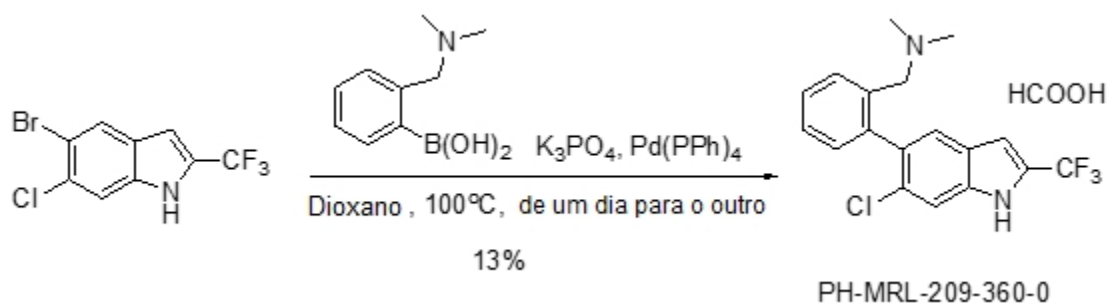
[0228] O composto número 359 (ou seja, 2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]benzonitrila) foi preparado como a seguir.



[0229] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) em dioxano, H₂O (7 mL), ácido (2-cianofenil)borônico (99 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv) e Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para o

outro a 100 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isso resultou em 17,4 mg (16%) de 2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]benzonitrila como um sólido amarelo claro. (ES, m/z): $[M-H]^-$ 319; RMN 1H (300 MHz, DMSO): 12,66 (br s, 1H), 7,96 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H).

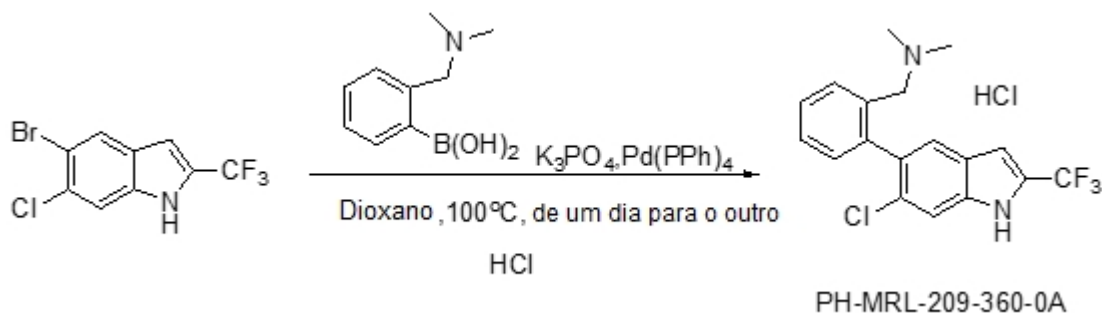
[0230] O composto número 360 (isto é, ([2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]fenil]metil)dimetilamina) foi feito como a seguir.



[0231] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano, H_2O (7 mL), ácido 2-[(dimetilamino)metil]fenilborônico (121 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv.), K_3PO_4 (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv) e $Pd(PPh_4)_4$ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isto resultou em 15,4 mg (13%) de ([2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]fenil]metil)dimetilamina como um sólido branco. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 353; RMN 1H (300 MHz, DMSO): 12,63 (s, 1H), 9,66-9,59 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 3H), 7,60-7,51

(m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,51-2,46 (m, 3H).

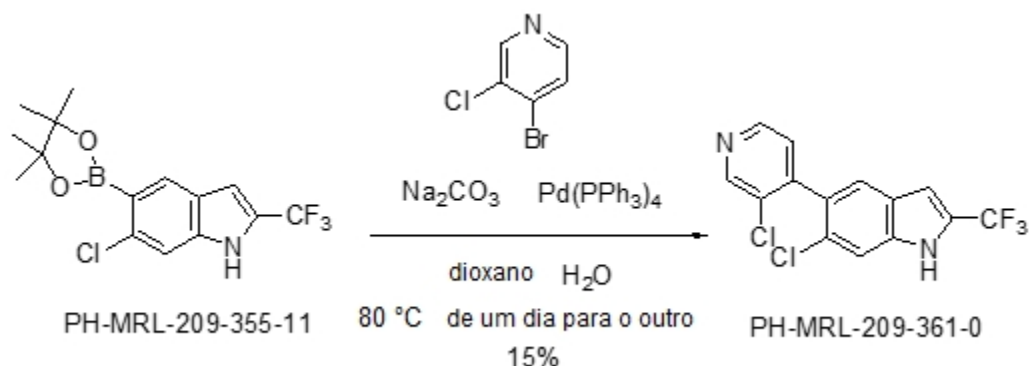
[0232] O composto número 360-0A (ou seja, (cloridrato de [2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]fenil]metil) dimetilamina) foi feito como a seguir.



[0233] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foi colocada uma solução de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.) em dioxano, H₂O (7 mL), ácido 2-[(dimetilamino)metil]fenilborônico (121 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv.), K₃PO₄ (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv.) e Pd(PF₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 100 °C. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Depois disso, solução de HCl concentrada (aq, 1 ml) foi adicionada à solução resultante, e a solução foi liofilizada. Isto resultou em 15,4 mg (12%) de cloridrato de ([2-[6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-il]fenil]metil) dimetilamina como um sólido amarelo. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 353; RMN 1H (300 MHz, DMSO): 12,77 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H).

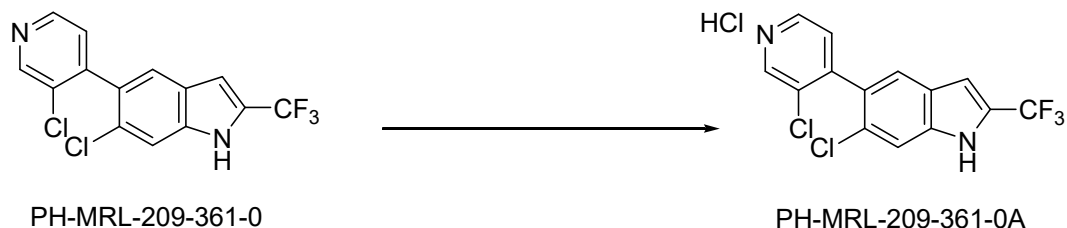
[0234] O composto número 361 (ou seja, 6-cloro-5-(3-

cloropiridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



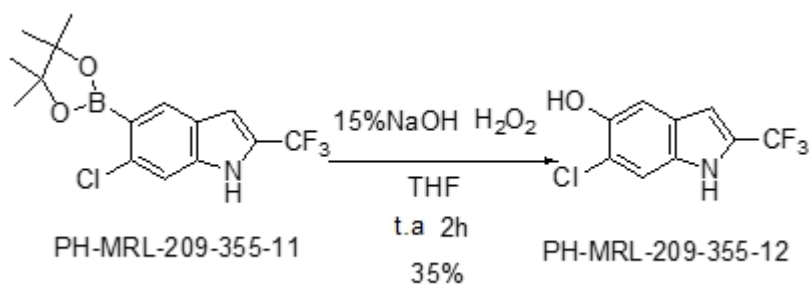
[0235] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), água (2 mL), 4-bromo-3-cloropiridina (111 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), carbonato de sódio (122 mg, 1,14 mmol, 2,00 equiv.) e tetraquis(trifenilfosfano)paládio (66 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv.). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80 °C em banho de óleo. A mistura de reação foi refrigerada. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep. Isto resultou em 28,4 mg (15%) de 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): 329 $[\text{M}-\text{H}]^-$; (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) : δ 12,66 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 7,49 (d, $J = 5,1\text{ Hz}$, 1H), 7,13 (s, 1H).

[0236] O composto número 361-0A (ou seja, cloridrato de 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.



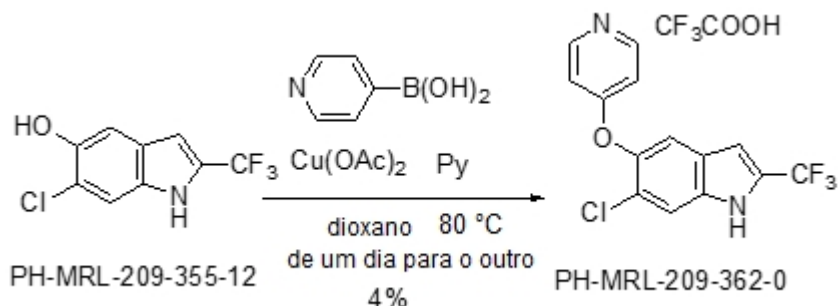
[0237] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, purgado e mantida com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol (25 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv.) e 10 mL de água e 1 mL de HCl. A camada aquosa combinada foi seca por liofilização. Isto resultou em 25,2 mg (91%) de cloridrato de 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido branco. (ES, m/z): 329 $[M-HCl-H]^-$; (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H).

[0238] O composto número 362 (ou seja, 6-cloro-5-(piridin-4-ilóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol; ácido trifluoracético foi preparado como a seguir.



[0239] Primeiramente, em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 100 mL foi colocado tetraidrofurano (50 mL), 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluormetil)-1H-indol (2,5 g, 7,23 mmol, 1,00 equiv.) e, em seguida, foi adicionada solução de NaOH a 15% para ajustar o pH = 9, a

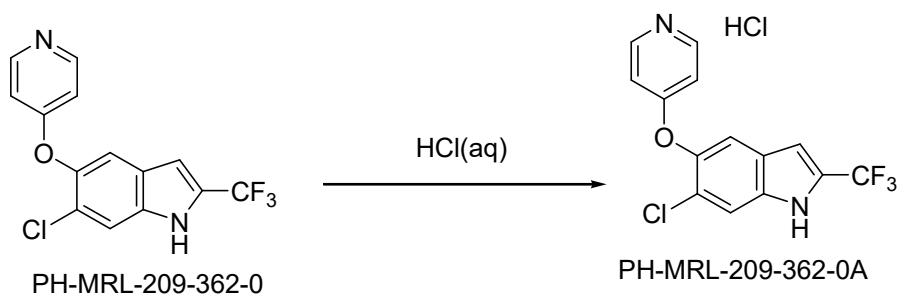
mistura reacional foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionado peróxido de hidrogênio (8,2 g, 241,07 mmol, 10,00 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 4 h em temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com 100 mL de acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com 3 x 30 mL de salmoura. A mistura foi seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica gel com acetato de etila/éter de petróleo (1:25 a 1:20). Isso resultou em 600 mg (35%) de 6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-ol como um sólido amarelo.



[0240] Em seguida, em um frasco de fundo redondo de 50 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado dioxano (10 mL), 6-cloro-2-(trifluormetil)-1H-indol-5-ol (230 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv.), ácido (piridin-4-il)borônico (180 mg, 1,46 mmol, 1,50 equiv.), acetato (acetilóxi)cúprio (53 mg, 0,29 mmol, 0,30 equiv) e piridina (231 mg, 2,92 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 80 °C em banho de óleo. A mistura reacional foi resfriada e o sólido foi filtrado. O produto bruto foi purificado por HPLC-Prep e o produto foi obtido. Isto resultou em 15,8 mg (4%) de 6-cloro-5-(piridin-4-ilóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol; ácido trifluoracético como

um sólido amarelo. (ES, m/z): 313 [MS- $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$] $^+$; (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12,97 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,31 (d, $J=5,4\text{Hz}$, 2H), 8,87 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 8,41 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 8,90 (s, 1H), 6,91 (s, 1H).

[0241] O composto número 362-0A (ou seja, cloridrato de 6-cloro-5-(piridin-4-ilóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol) foi preparado como a seguir.

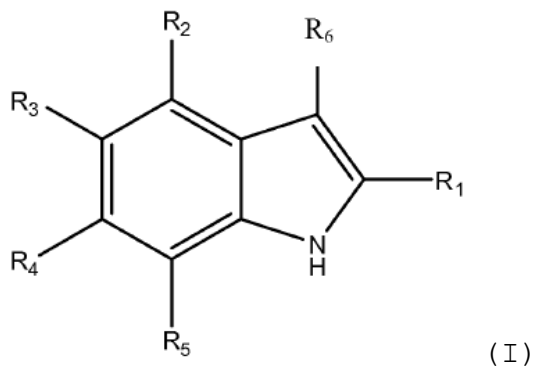


[0242] Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, foram colocados 6-cloro-5-(piridin-4-ilóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol (15 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv.), 10 mL de água e 1 mL de HCl. A camada aquosa combinada foi seca por liofilização. Isto resultou em 16,7 mg de cloridrato de 6-cloro-5-(piridin-4-ilóxi)-2-(trifluormetil)-1H-indol como um sólido cinza. (ES, m/z): 313[Ms+H] $^+$; (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13,08 (s, 1H); 10,44 (s, 1H), 9,32 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 2H), 8,87 (t, $J = 8,7\text{ Hz}$, 1H), 8,41 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H).

[0243] Tendo assim descrito detalhadamente as várias modalidades da presente invenção, deve ser entendido que a invenção definida pelos parágrafos acima não é para ser limitada aos detalhes particulares estabelecidos na descrição acima, uma vez que muitas variações evidentes das mesmas são possíveis sem se afastar do espírito ou do escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado pelo** fato de compreender a fórmula:



em que:

R_1 é CF_3 ;

R_2 é H;

R_3 é fenila ou heteroarila;

em que a fenila ou heteroarila é não-substituída ou substituída com um ou mais de halogênio, haloalquila-(C_1 - C_3) ou ciano;

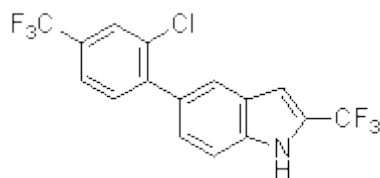
R_4 é H ou halogênio;

R_5 é H; e

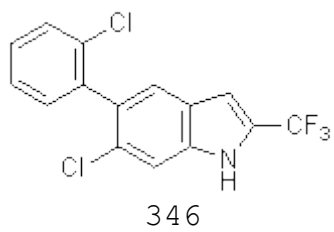
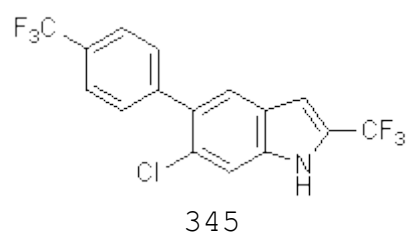
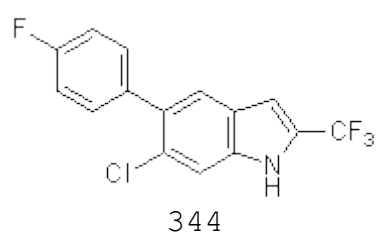
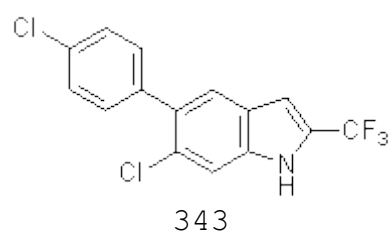
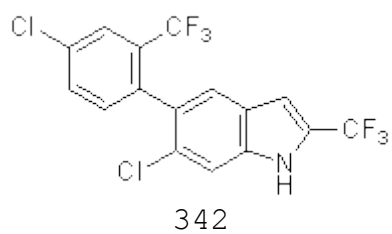
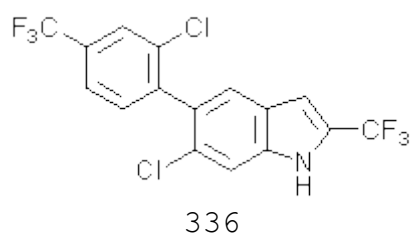
R_6 é H.

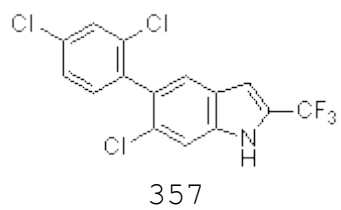
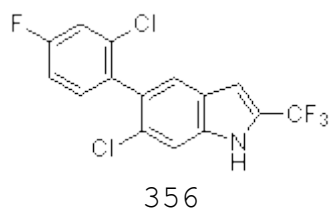
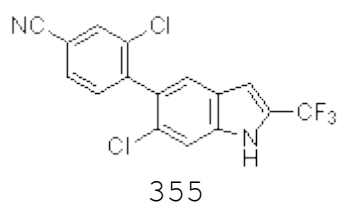
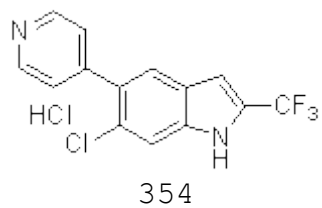
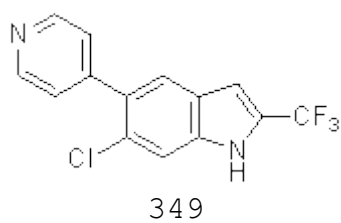
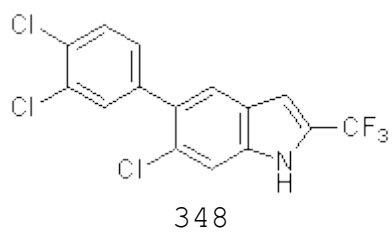
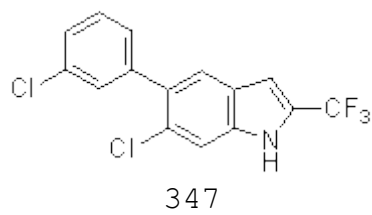
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato da heteroarila ser uma piridina.

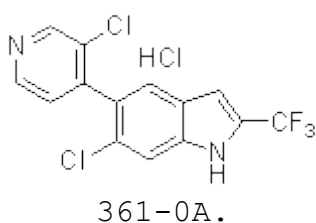
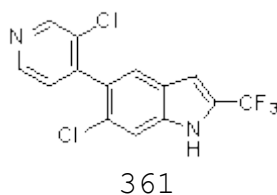
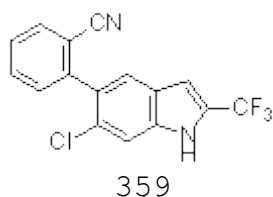
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do composto ser selecionado dentre os seguintes:



332







4. Composição **caracterizada pelo** fato de compreender uma quantidade anti-helminticamente eficaz do composto definido na reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada pelo** fato do composto de fórmula (I) ser combinado a um agente ativo adicional.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada pelo** fato do agente ativo ser uma lactona macrocíclica.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada pelo** fato da lactona macrocíclica ser selecionada do grupo que consiste em abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina ou selamectina.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada pelo** fato do composto de fórmula (I) ser combinado a verapamil.

9. Uso do composto, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de ser para a fabricação de um medicamento para tratar infestação helmíntica.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado pelo** fato dos helmintos serem trematódeos.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato dos helmintos serem *Fasciola hepática*.

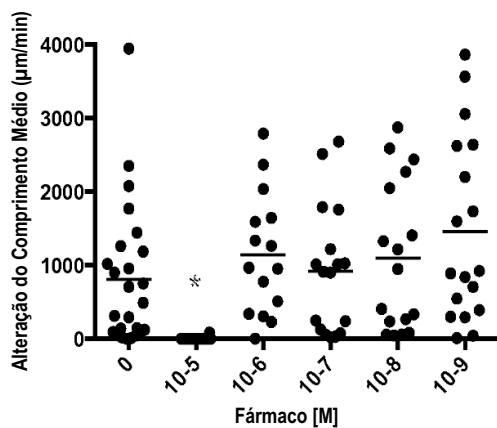


FIGURA 1A

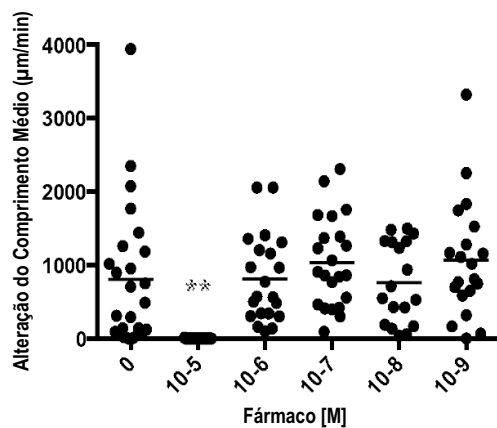


FIGURA 1B

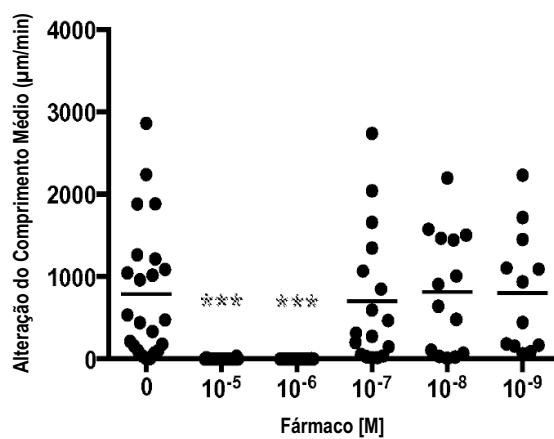


FIGURA 1D

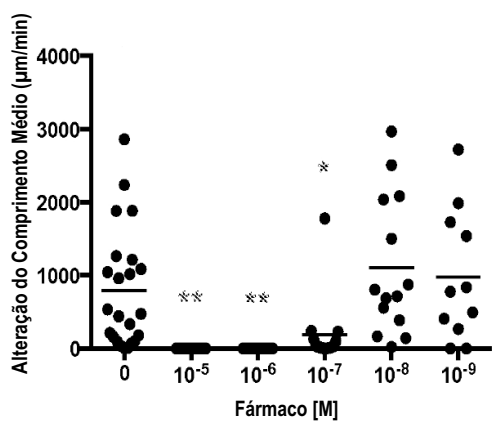


FIGURA 1E

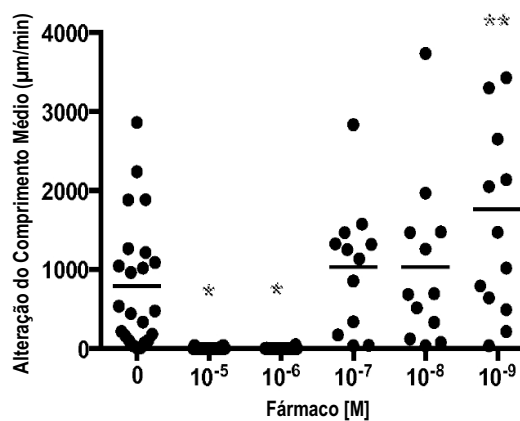


FIGURA 1F