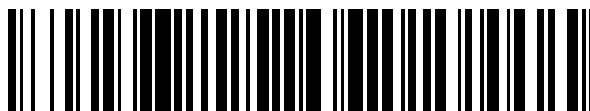


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 969**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015** **PCT/US2015/036580**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15196014**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015** **E 15738519 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** **EP 3157912**

54 Título: **Composiciones parasiticidas que comprenden derivados de indol, procedimientos y usos de las mismas**

30 Prioridad:

19.06.2014 US 201462014245 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.09.2019

73 Titular/es:

MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard
Duluth, GA 30096, US

72 Inventor/es:

MENG, CHARLES y
LE HIR DE FALLOIS, LOIC

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 723 969 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones parasiticidas que comprenden derivados de indol, procedimientos y usos de las mismas

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La presente invención proporciona derivados de indol parasiticidas y composiciones veterinarias orales, tópicas o inyectables que comprenden un agente activo de derivado de indol para controlar los trematodos hepáticos en mamíferos. El uso de estos compuestos y composiciones contra los trematodos hepáticos y para tratar infecciones parasitarias e infestaciones en mamíferos se presenta en este documento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Los animales tales como los mamíferos (incluidos los seres humanos) a menudo son susceptibles a infecciones e infestaciones parasitarias. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los animales de producción, tales como vacas, cerdos, ovejas y cabras, pueden infectarse con uno o más trematodos. De particular interés en este caso es la *Fasciola hepatica* (es decir, el trematodo hepático o *F. hepatica*).

[0003] Los trematodos hepáticos son un problema particular porque afectan negativamente a la salud del animal o del ser humano y pueden causar pérdidas económicas significativas en una población de ganado doméstico. Se estima que *F. hepatica* representa un riesgo para al menos 250 millones de ovejas y 350 millones de vacas en todo el mundo. Además, los animales domésticos que no sean ovejas y vacas pueden servir como huéspedes intermedios. Los trematodos hepáticos pueden causar condena hepática, infecciones secundarias, producción reducida de leche y carne, aborto y problemas de fertilidad.

[0004] Se han introducido varios tipos de medidas de control para los trematodos hepáticos en el último siglo. En primer lugar, se introdujeron hidrocarburos halogenados (por ejemplo, CCl₄; tetracloruro de carbono) para rumiantes en la década de 1920. Los hidrocarburos halogenados tuvieron un éxito limitado y ya no se usan principalmente debido a sus efectos adversos y eficacia variable. En segundo lugar, los fenoles halogenados se administraron a finales de la década de 1950 (por ejemplo, hexaclorofeno y sulfóxido de bitionol) seguidos de las salicilanilidas halogenadas similares (por ejemplo, oxiclozanida, bromoxanida). En cuarto lugar, se descubrió que los carbamatos de bencimidazol (por ejemplo, albendazol, luxabendazol) tienen un amplio espectro antihelmíntico contra los nematodos y la *F. hepatica* madura. Otro bencimidazol, el triclabendazol derivado de metiltiobencimidazol clorado, tiene una alta tasa de éxito contra *F. hepatica*. En quinto lugar, los compuestos de bisanilino introducidos en la década de 1960 eran intolerables debido a los efectos secundarios tóxicos. Finalmente, en la década de 1970 se estudiaron las sulfonamidas de benceno (por ejemplo, clorsulon). Ejemplos exhaustivamente modificados de esta clase demuestran una alta eficacia tanto en *F. hepatica* madura como inmadura. De estas seis clases de antihelmínticos, la clase de bencimidazol es quizás la más ampliamente usada por su alta eficacia.

[0005] De hecho, el triclabendazol es el fármaco actual de elección contra los trematodos hepáticos maduros e inmaduros. Sin embargo, no es sorprendente que los informes de resistencia a los parásitos estén aumentando. Por ejemplo, Mottier y col., informan que una población de *F. hepatica* resistente (Sligo) puede usar un mecanismo de flujo de entrada/flujo de salida alterado para disminuir selectivamente la cantidad de triclabendazol y sulfóxido de triclabendazol pero no albendazol. Véase Mottier y col., J. Parasitol., 92 (6), 2006, pp. 1355-1360. McConville y col., informan que la *F. hepatica* juvenil resistente a triclabendazol es algo susceptible al compuesto alfa (es decir, 5-cloro-2-metiltio-6-(1-naftiloxi)-1H-bencimidazol) a través de un mecanismo independiente de la tubulina. Véase McConville y col., Parasitol. Res., (2007) 100:365-377. Además, Keiser y col., informan sobre la prueba de arteméter y OZ78 en *F. hepatica* resistente a triclabendazol, aunque en altas concentraciones. Para una breve revisión de la resistencia al triclabendazol, véase Brennan y col., Experimental and Molecular Pathology, 82, (2007) pp. 104-109.

[0006] Sin embargo, hay poco en la bibliografía que describa los indoles como un tratamiento para los trematodos. Derquantel pertenece a una clase conocida como espiroindoles y se combina con una lactona macrocíclica para una mayor eficacia contra los nematodos de oveja (por ejemplo, parásitos gastrointestinales y respiratorios), pero actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia de derquantel contra los trematodos.

[0007] Otros compuestos de indoles han demostrado un efecto sobre *F. hepatica*. Las indolaminas como la serotonina (5-hidroxitriptamina) tienen un efecto estimulante sobre la actividad rítmica del trematodo que es antagonizado por otros compuestos que también tienen una estructura de indol (por ejemplo, dietilamida de ácido bromolisérgico y yohimbina; Mansour, Brit. J. Pharmacol. (1957), 12, 406)

[0008] El documento WO 2007/051619 describe derivados de arilindol como plaguicidas. La solicitud '619 especula que los derivados de arilindol que describe serían eficaces contra trematodos tales como *F. hepatica*, pero ofrecen evidencia solo contra la garrapata del perro, la pulga de gato y determinados nematodos gastrointestinales.

[0009] El documento WO 2012/125662 describe derivados de indol útiles como antagonistas ccr2 (es decir, receptores de quimiocinas de tipo 2). La solicitud '662 además especula que los compuestos de su descripción pueden ser eficaces contra los trematodos, pero no ofrecen evidencia de los mismos.

5 **[0010]** De forma similar, el documento WO 2012/059232 describe los derivados de carbazol y carbolina, y la preparación y aplicaciones terapéuticas de los mismos. Los compuestos reportados son útiles contra enfermedades proliferativas y enfermedades parasitarias. Los autores presentan evidencia de que algunos compuestos descritos inhiben la polimerización de tubulina para una posible aplicación contra enfermedades proliferativas, pero no se presenta evidencia de actividad contra los trematodos.

10 **[0011]** La resistencia al triclabendazol y la falta de sustitutos eficaces crean una necesidad apremiante en el campo de alternativas que muestren bajos efectos secundarios y que no contaminen a los animales como fuente de alimento. Las composiciones óptimas deben además ser eficaces, tener un inicio de actividad rápido, tener una actividad de larga duración y ser seguras para los animales receptores y sus dueños humanos.

15 **RESUMEN DE LA INVENCION**

[0012] La presente invención se describe en las reivindicaciones adjuntas.

20 **[0013]** La presente invención está dirigida a compuestos y composiciones para el tratamiento de la infestación por helmintos que comprenden una cantidad antihelmíntica efectiva de compuestos indol como se define en este documento y dichos compuestos y composiciones para su uso para controlar parásitos en mamíferos que incluyen seres humanos. Según esta invención, se ha descubierto que estos compuestos muestran una eficacia y velocidad de inicio inesperadas.

25 **[0014]** La invención abarca las composiciones de indol orales, tópicas o inyectables que comprenden una cantidad antihelmíntica efectiva de compuestos de indol como se define en este documento para su uso o uso veterinario en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por trematodos parasitarios e infestaciones de animales (salvajes o domesticados), incluidos el ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, ovejas, cabras, cerdos y vacas, con el objetivo de librar a estos huéspedes de los trematodos hepáticos encontrados para dichos animales. La composición también puede ser adecuada para seres humanos.

30 **[0015]** La invención también proporciona un compuesto como se define en este documento para su uso en el tratamiento de una infestación por helmintos en un animal. Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones y formulaciones de la invención descritas en este documento presentan una eficacia superior contra a *F. hepatica* en comparación con las composiciones conocidas en la técnica. La invención y sus realizaciones se describen en la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

40 **[0016]**

La Figura 1A muestra el efecto de diversas concentraciones de triclabendazol en la motilidad de los trematodos hepáticos.

45 La Figura 1B muestra el efecto de diversas concentraciones de sulfóxido de triclabendazol en la motilidad de los trematodos hepáticos.

La Figura 1D muestra el efecto de diversas concentraciones del compuesto 332 en la motilidad de los trematodos hepáticos.

50 La Figura 1E muestra el efecto de diversas concentraciones del compuesto 336 en la motilidad de los trematodos hepáticos.

55 La Figura 1F muestra el efecto de diversas concentraciones del compuesto 351 en la motilidad de los trematodos hepáticos.

DESCRIPCION DETALLADA

60 **[0017]** En esta descripción y en las reivindicaciones, términos tales como «comprende», «que comprende», «que contiene» y «que tiene» y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de Patentes de EE. UU. y pueden significar «incluye», «que incluye» y similares; «que consiste esencialmente en» o «consiste esencialmente» igualmente tiene el significado atribuido en la ley de Patentes de EE. UU. y el término es abierto, lo que permite la presencia de más de lo que se recita siempre que las características básicas o novedosas de lo que se recita no se modifican por la presencia de más de lo que se recita, pero excluye las realizaciones de la técnica anterior.

[0018] También se señala que en esta descripción y en las reivindicaciones y/o párrafos, los compuestos de la invención pretenden incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluyen formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta el 15 % en peso de estructura cristalina) de los mismos.

5

Definiciones

[0019] Los términos usados en este documento tendrán su significado habitual en la técnica, a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de fórmula (I) son, como el término halógeno, términos colectivos para listas individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

[0020] El término «animal» se usa en este documento para incluir a todos los mamíferos y también a todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero no se limitan a, gatos, perros, vacas, terneros, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluidas las etapas embrionaria y fetal. En algunas realizaciones, el animal puede ser un animal humano.

[0021] El término «alquilo» se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, incluidos los que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupos alquilo C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄. Ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

[0022] Los grupos alquilo cíclicos o «cicloalquilo», que están abarcados en el grupo alquilo, incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados únicos o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C₄-C₇ o C₃-C₄. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0023] Los grupos alquilo descritos en este documento pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más restos seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilo o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfínilo, sulfamilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, halogenuro de ácido, anhídrido, oxima, hidrocina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, tercera edición, 1999.

[0024] Se entenderá que los términos que incluyen el término «alquilo» tal como «alquilcicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilamino» o «dialquilamino» comprenden un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido al otro grupo funcional, donde el grupo está unido al compuesto a través del último grupo enumerado, según lo entienden los expertos en la técnica.

[0025] El término «alqueno» se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno pueden incluir grupos alqueno C₂-C₂₀. En otras realizaciones, alqueno incluye grupos alqueno C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. En una realización de alqueno, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alqueno, el número de dobles enlaces es uno o dos. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono dependiendo de la ubicación del resto de alqueno en la molécula. Los grupos «alqueno C₂-C₁₀» pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

[0026] «Alquinilo» se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C₂-C₂₀. En otras realizaciones, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. También se contemplan otros intervalos de triples enlaces carbono-carbono y números de carbono dependiendo de la ubicación del resto de alqueno en la molécula. Por ejemplo, el término «alquinilo C₂-C₁₀» como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

[0027] El término «haloalquilo» se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, haloalquilo C₁-C₄ incluye, pero no se limita a, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

[0028] El término «haloalqueno» se refiere a un grupo alqueno, como se define en este documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0029] El término «haloalquinilo» se refiere a un grupo alquinilo, como se define en este documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0030] «Alcoxi» se refiere a alquil-O-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma similar, los términos «alquenoiloxi», «alquiniloxi», «haloalcoxi», «haloalquenoiloxi», «haloalquiniloxi», «cicloalcoxi», «cicloalquenoiloxi», «halocicloalcoxi», y «halocicloalquenoiloxi» se refieren a los grupos alquenoil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenoil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenoil-O-, halocicloalquil-O- y halocicloalquenoil-O-, respectivamente, en el que alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, halocicloalquilo y halocicloalqueno son como se han definido anteriormente. Ejemplos de alcoxi C₁-C₆, incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.

[0031] El término «alquiltio» se refiere a alquil-S-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma similar, los términos «haloalquiltio», «cicloalquiltio» y similares, se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S donde haloalquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente.

[0032] El término «alquilsulfino» se refiere a alquil-S(O)-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma similar, el término «haloalquilsulfino» se refiere a haloalquil-S(O)- donde haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

[0033] El término «alquilsulfonilo» se refiere a alquil-S(O)₂-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma similar, el término «haloalquilsulfonilo» se refiere a haloalquil-S(O)₂- donde haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

[0034] El término alquilamino y dialquilamino se refiere a alquil-NH- y (alquil)₂N- donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma similar, los términos «haloalquilamino» se refieren a haloalquil-NH- donde haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

[0035] Los términos «alquilcarbonilo», «alcoxycarbonilo», «alquilaminocarbonilo» y «dialquilaminocarbonilo» se refieren a alquil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)- donde alquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino son como se han definido anteriormente. De forma similar, los términos «haloalquilcarbonilo», «haloalcoxycarbonilo», «haloalquilaminocarbonilo» y «dihaloalquilaminocarbonilo» se refieren a los grupos haloalquil-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- y dihaloalquilamino-C(O)- donde haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se han definido anteriormente.

[0036] «Arilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, los grupos arilo incluyen grupos arilo

C₆-C₁₀. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, halocicloalquilo, halocicloalqueno, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalcoxi, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquino, cicloalcoxi, cicloalqueno, halocicloalcoxi, halocicloalqueno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, alquilsulfonilo, alquenosulfonilo, alquinsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenosulfonilo, haloalquinsulfonilo, alquilamino, alquenoamino, alquinoamino, di(alquilo)amino, di(alqueno)amino, di(alquino)amino o trialkilsililo. Los grupos arilo pueden estar unidos a otros restos a través de un enlace éter.

10

[0037] El término «aralquilo» se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto original a través de un puente de alqueno dirradical, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde «arilo» es como se ha definido anteriormente.

[0038] «Heteroarilo» se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, por ejemplo 1 a 4 heteroátomos, o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilos pueden incluir piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos de heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más restos como se describe para el arilo anterior. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos a otros restos a través de un enlace éter.

[0039] «Heterocíclico», «heterocíclico» o «heterociclo» se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros o monocíclicos de 4 a 7 miembros; sistemas de anillo bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, tal como 1 a 4 o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede estar sustituido o no sustituido con uno o más restos como se describe para los grupos arilo anteriores.

[0040] Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

[0041] Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirranilo,

indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolipiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

[0042] Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0043] Halógeno significa los átomos flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de «halo» (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones de una sola sustitución a una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo como clorometilo $(-CH_2Cl)$, diclorometilo $(-CHCl_2)$, triclorometilo $(-CCl_3)$).

55 Estereoisómeros y formas polimórficas

[0044] Los expertos en la técnica apreciarán que determinados compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir y aislarse como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluido un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros individuales o mezclas racémicas. Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo que da como resultado un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen «n» centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2ⁿ isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos

de cada compuesto, así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en este documento. Las formas ópticamente activas pueden prepararse, por ejemplo, mediante resolución de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización selectiva, mediante síntesis a partir de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación 5 cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática.

[0045] Los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas tales como diferentes formas cristalinas o en forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

10

[0046] Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una determinada cantidad estequiométrica de agua o un disolvente está asociada con la molécula en forma cristalina. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos.

15 Sales

[0047] También se contemplan dentro del alcance de la invención las sales ácidas o básicas, cuando sea aplicable, de los compuestos de la invención proporcionados en este documento.

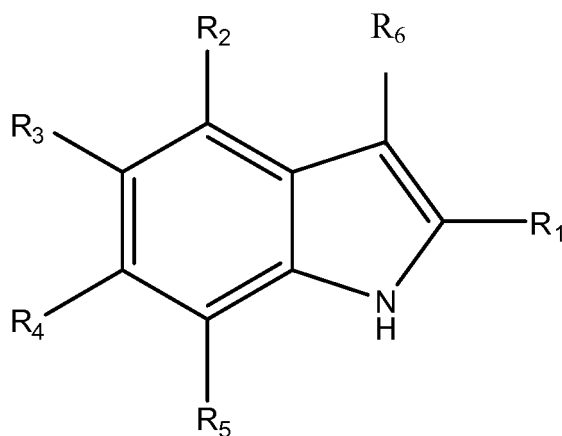
20 **[0048]** El término «ácido» contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos hidrohálicos tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. En una realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o 25 ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido 30 tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico y ácido lactobiónico.

35

[0049] El término «base» contempla todas las bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables, incluidos los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Las sales formadas con dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, que incluyen, pero no se limitan a, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen las sales 40 comunes, de hidrocarburos y aminas heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH₄⁺), sales de alquil y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas tales como sales de morfolina y piperidina.

[0050] El término «derivado» contempla un compuesto obtenido de o estrechamente relacionado con otra sustancia o compuesto. Un derivado contempla un compuesto químico que puede producirse a partir de otro 45 compuesto químico de estructura similar en una o más etapas.

[0051] En este documento se describen compuestos veterinarios orales, tópicos o inyectables según la fórmula (I) a continuación.

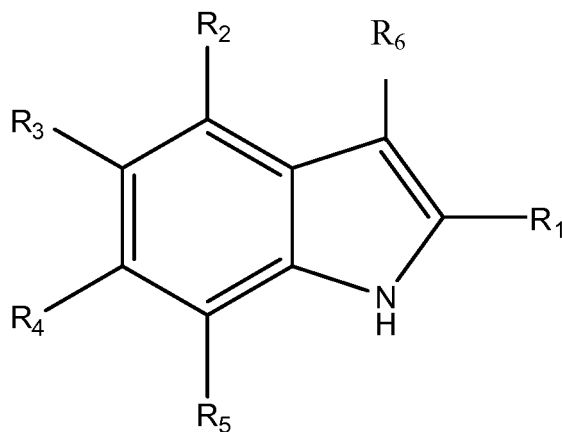


(I)

en la que

- 5 R₁ es alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₅), alquinilo (C₂-C₅), o SF₅, cada uno independientemente sustituido o no sustituido con uno o más halógenos; R₂ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), o SF₅; R₃ es halógeno, SF₅, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₅), o alquinilo (C₂-C₅), alcoxi (C₁-C₆), arilo como se ha definido anteriormente, heteroarilo como se ha definido anteriormente, aril éter, heteroaril éter, aril tioéter, heteroaril tioéter, sulfonilarilo, sulfoxiarilo, tioarilo, o cicloalquilo (C₃-C₆), donde los últimos nueve sustituyentes pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más de
- 10 halógeno, haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), carboxilo, o SF₅; R₄ es H, halógeno, SF₅, alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆); R₅ es H, halógeno, SF₅, alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆); y R₆ es H, halógeno, SF₅, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₅), o alquinilo (C₂-C₅), donde cada uno de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₅), o alquinilo (C₂-C₅) está independientemente sustituido o no sustituido con uno o más halógenos.

- 15 **[0052]** En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula:



(I)

en la que

- 20 R₁ es CF₃;

R₂ es H;

- 25 R₃ es fenilo o heteroarilo;

en la que el fenilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con uno o más de halógeno, haloalquilo (C₁-C₃) o ciano;

R₄ es H o halógeno;

- 30 R₅ es H; y

R₆ es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0053] En otra realización, el compuesto de fórmula (I) define R₄ como cloro.

[0054] En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 6-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 6-cloro-5-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol.

[0055] En otro aspecto, la invención es una composición para tratar la infestación por helmintos que comprende una cantidad antihelmíntica efectiva de los compuestos de la invención definidos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0056] En otra realización, la composición de la invención se combina con una lactona macrocíclica. En una realización, la lactona macrocíclica es una avermectina. En otra realización, la lactona macrocíclica es ivermectina.

[0057] En otra realización más, la composición de la invención se combina con verapamilo. El verapamilo y las lactonas macrocíclicas, tales como las avermectinas, pueden proporcionar un efecto sinérgico en combinación con los compuestos de fórmula (I) para matar los trematodos hepáticos resistentes al triclabendazol. Se cree que el efecto sinérgico se produce debido a la inhibición del transportador de fármacos de glicoproteína P por el verapamilo o la avermectina.

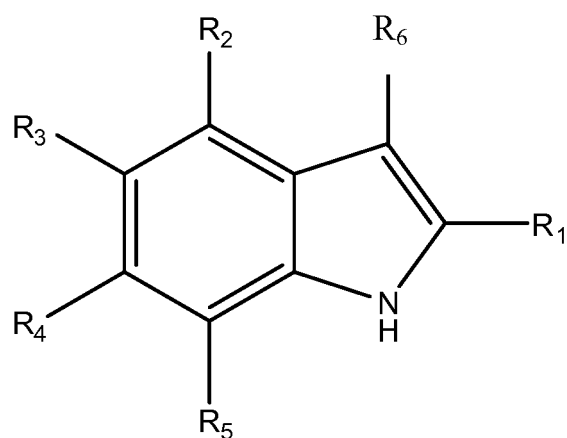
[0058] En otro aspecto, la invención es un compuesto de la invención definido anteriormente para su uso en el tratamiento de la infestación por helmintos en un animal. Los helmintos son, por ejemplo, trematodos, y pueden ser específicamente *F. hepatica*.

Procedimiento experimental y resultados

[0059] Los compuestos representativos de fórmula (I) se probaron *in vitro* contra *F. hepatica* de la siguiente manera. *F. hepatica* (trematodo) adultos se recolectaron de hígados bovinos infectados obtenidos de un matadero local (Basilea, Suiza). Los gusanos se lavaron rápidamente con NaCl al 0,9 % (p/v) y se colocaron en placas de 6 o 12 pocillos (Costar). El medio de cultivo en cada pocillo contenía RPMI 1640 (Gibco) a 37 °C, que se complementó con antibióticos (50 µg/ml de estreptomycin y 50 UI/ml de penicilina; Gibco) y 80 µg/ml de una solución de haemin.

La solución de haemin se preparó de la siguiente manera: se disolvieron 5 mg de haemin en 1 ml de solución acuosa de NaOH 0,1 M, y se añadieron 3,95 ml de PBS (pH = 7,4) y 0,05 ml de HCl 1 M para ajustar el pH a 7,1-7,4 (Keiser y Morson, 2008). Los cultivos se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂. Para monitorear los efectos temporales de los compuestos de prueba *in vitro*, se incubaron 3 trematodos durante 72 h en presencia de 50 o 100 µg/ml de cada compuesto de prueba. A las 24, 48 y 72 h, se examinaron los gusanos usando un microscopio de disección. Para los gusanos adultos, se usó una escala de viabilidad que oscilaba entre 3 (movimientos normales) y 0 (muerte; no se observó movimiento durante dos minutos usando un microscopio). Los compuestos de prueba que mostraron actividad a una concentración de 50 µg/ml se evaluaron adicionalmente a concentraciones más bajas (20 µg/ml, 10 µg/ml, 5 µg/ml, 2,5 µg/ml, 1,25 µg/ml y 0,625 µg/ml).

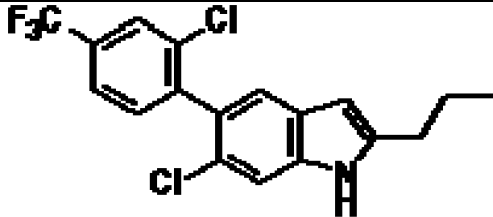
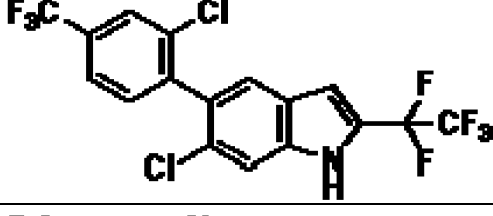
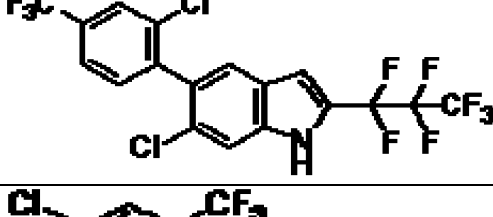
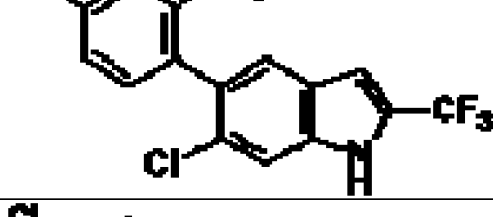
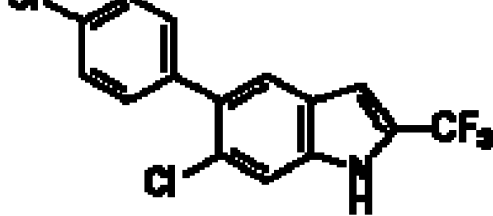
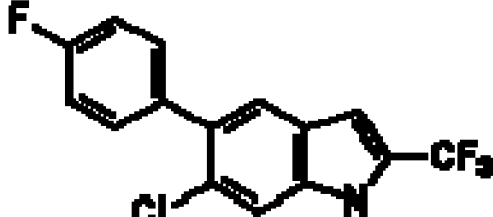
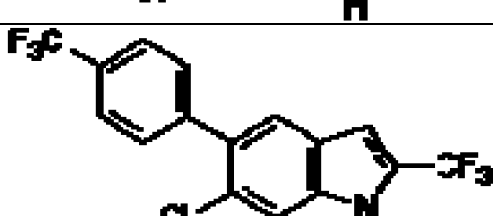
[0060] La Tabla 1 enumera compuestos representativos de fórmula (I) y sus concentraciones *in vitro* efectivas contra *F. hepatica*. Todos los compuestos se probaron *in vitro* en la etapa adulta de *F. hepatica* como se ha descrito anteriormente. Cada punto de datos se refiere a al menos dos experimentos independientes que tienen al menos tres gusanos por concentración. * indica un ejemplo que no es conforme a la invención.

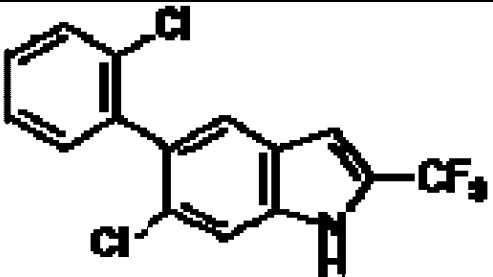
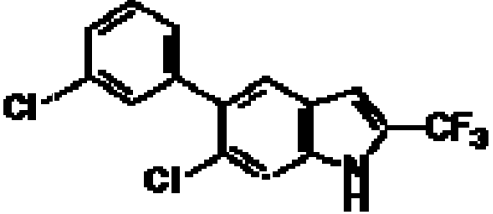
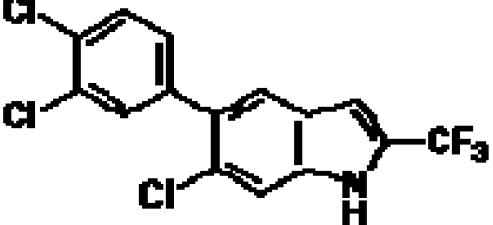
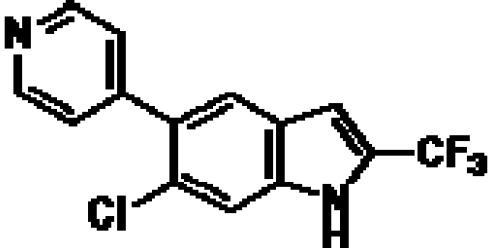
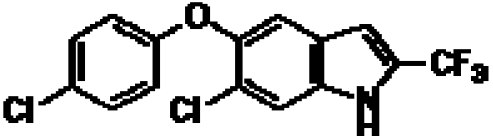
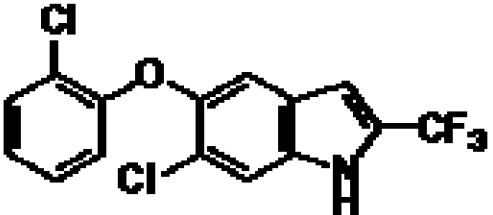
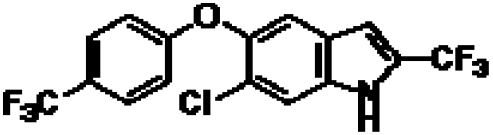
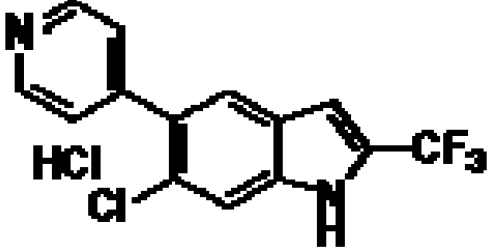


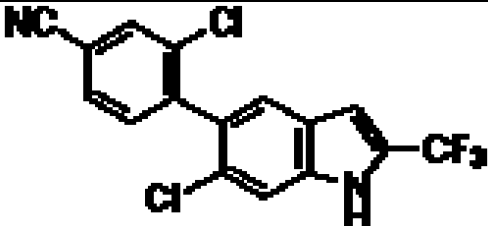
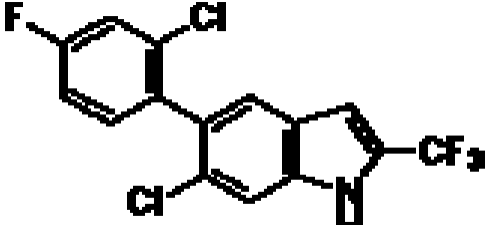
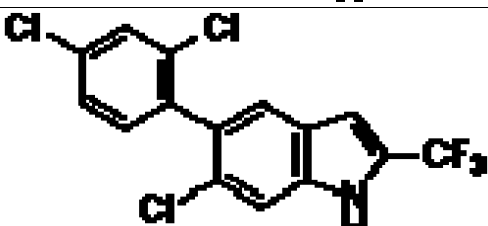
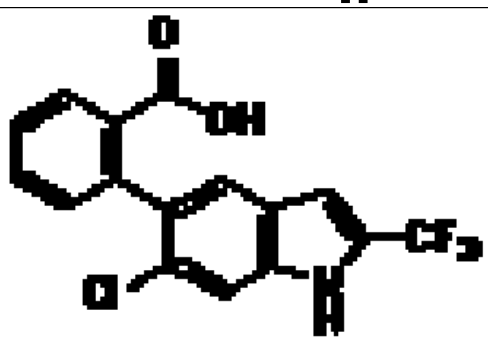
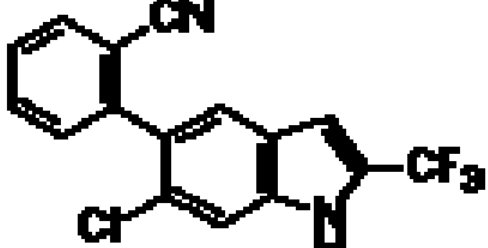
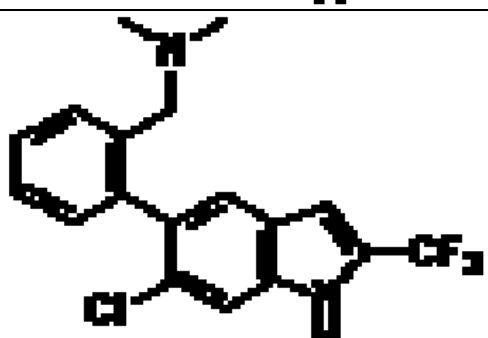
(I)

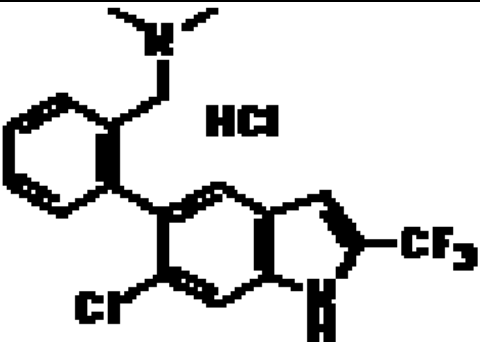
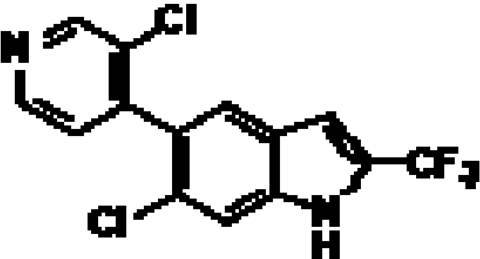
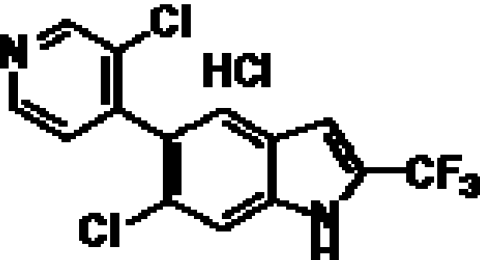
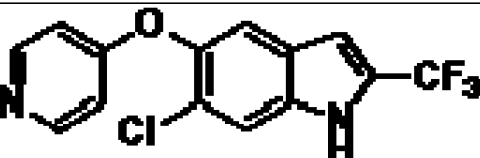
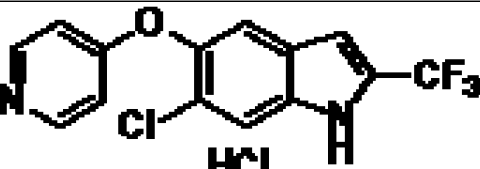
Tabla 1.

Compuesto n.º	Estructura	Concentración <i>in vitro</i> efectiva; µg/ml
332		<10
334*		<10
336		<10
337*		<10
338*		<10

339*		<10
340*		<10
341*		>10
342		<10
343		<10
344		<10
345		<10

346		<10
347		≤ 10
348		<10
349		≤ 10
350*		≤ 10
351*		<10
352*		>10
354		>2,5

355		$\geq 2,5$
356		< 10
357		< 10
358*		$> 2,5$
359		$> 2,5$
360*		$> 2,5$

360-0A*		>2,5
361		<10
361-0A		<10
362*		>2,5
362-0A*		>2,5

[0061] Las pruebas adicionales emplean un ensayo de motilidad de trematodos. Los compuestos 332, 336 y 351 se examinaron para determinar la actividad contra los juveniles recién extirpados (NEJ) de trematodos hepáticos en un ensayo de motilidad basado en imágenes digitales, basado en la medición de la tasa de cambio en la longitud del gusano ($\mu\text{m}/\text{min}$) durante la motilidad peristáltica. Los gusanos recién extirpados se colocaron inmediatamente en una solución de fármaco en RPMI (concentraciones finales $10\ \mu\text{M}$ -1 nM), junto con controles de vehículo y sin tratamiento, y triclabendazol/sulfóxido de triclabendazol (es decir, TCBZ/TCBZ-SO) en concentraciones correspondientes, durante un período de 18 horas. Cada grupo de tratamiento consistió en 15-20 NEJ. Los compuestos 332 (Figura 1D), 336 (Figura 1E) y 351 (Figura 1F) mostraron una inhibición más potente de la motilidad que cualquiera de los TCBZ (Figura 1A) o TCBZ-SO (Figura 1B; ambos efectivos solo a $10\ \mu\text{M}$). Los compuestos 332 y 351 eliminaron completamente la motilidad a $1\ \mu\text{M}$, mientras que el compuesto 336 afectó significativamente la motilidad a $100\ \text{nM}$. Véase la Figura 1. Cada punto de datos representa el cambio de longitud media ($\mu\text{m}/\text{min}$) en un gusano individual durante un período de registro de cinco minutos. Las líneas horizontales representan las medias del conjunto de datos. ****, $p < 0,0001$; ***, $p < 0,001$; **, $p < 0,01$; *, $p < 0,05$.

[0062] Se pueden usar ingredientes activos veterinarios/farmacéuticos adicionales con las composiciones de la invención para su uso oral, tópico o inyectable. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes tanto ectoparasitocidas como endoparasitocidas.

[0063]

Los agentes farmacéuticos veterinarios que pueden incluirse en las composiciones de la invención son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb 'Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrógeno sulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavunalato de potasio, cefoxicolato de anfotericina B, ampicilina basada en lípidos B, amprolio, antiácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspring, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituatos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, cabergolina, clcitonina de salmón, clcitol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil de sodio, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina de sodio, cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima, cefotaxim de disodio, cfoxitin de sodio, cefpodoxima proxetil, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftioxona de sodio, cefalexina, cfalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucil, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio, corazepato de dipotasio, clorsulom, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenac de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetil sulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramide, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina, doramectin, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina de sodio, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolaco, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, meglumina de flunixin, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrilato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorona, hidroxurea, hidroxicina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina de sodio, imipramina, inamrinona lactato, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolac trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincamicina, liotirosina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalan, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas narcóticos (opiáceo), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetrón, antiarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, información general sobre penicilinas, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, pentosan polisulfato de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoína de sodio, feromonas, fosfato parenteral, fitonadina/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosín, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, psillium hidrofílico muciloide, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampin, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo lechoso, bicarbonato de sodio, poliestireno sulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomicina, espirolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succimer, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato

de sufentanilo, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tiotropina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, acetónido de triamcinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarinade sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0064] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención una o más lactonas o lactamas macrocíclicas, que actúan como un acaricida, agente antihelmíntico y/o insecticida.

[0065] Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 y milbemicinas, tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

[0066] Los compuestos de lactona macrocíclicos son conocidos en la técnica y pueden obtenerse fácilmente en el mercado o mediante técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo «Ivermectin and Abamectin», 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg y col. (1981), «Avermectins Structure Determination», J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina, «Veterinary Parasitology», vol. 49, n.º 1, julio de 1993, 5-15 pueden ser consultados. Para las milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otras, a Davies H.G. y col., 1986, «Avermectins and Milbemycins» Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, la patente de EE. UU. n.º 4.134.973 y el documento EP 0 677 054.

[0067] Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de las avermectinas y las milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, al compartir un complejo anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros. Las avermectinas del producto natural se describen en la patente de EE. UU. n.º 4.310.519 y los compuestos 22,23-dihidro avermectina se describen en la patente de EE. UU. n.º 4.199.569. También se hace mención de las patentes de EE. UU. n.º 4.468.390, 5.824.653, el documento EP 0 007 812 A1, las especificaciones de patente del Reino Unido 1 390 336, el documento EP 0 002 916, y la patente de Nueva Zelanda n.º 237 086, entre otras. Las milbemicinas naturales se describen en la patente de EE. UU. n.º 3.950.360 así como en las diversas referencias citadas en «The Merck Index» 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)», información sobre fármacos de la OMS, vol. 17, n.º 4, pp. 263-286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 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 y el documento EP 0 667 054.

[0068] En otra realización, la invención comprende una composición que comprende un compuesto de indol en combinación con verapamilo. Se cree que el verapamilo es un inhibidor de la glicoproteína P, que es una proteína de membrana que se ha demostrado que emite triclabendazol de *F. hepatica* resistente a triclabendazol. La inhibición del mecanismo de salida podría permitir que el derivado de bencimidazol se acumule hasta niveles tóxicos en el parásito.

[0069] En otra realización, la invención comprende una composición que comprende un compuesto de indol en combinación con una clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGR). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por el profesional y representan una amplia gama de diferentes clases de químicos. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, el documento EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010 así como las patentes de EE. UU. 6.096.329 y 6.685.954.

[0070] En una realización, el IGR es un compuesto que imita a la hormona juvenil. Ejemplos de imitadores de hormonas juveniles incluyen azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizina-3(2H)-ona. Ejemplos de IGR adecuados para su uso incluyen, pero no se limitan a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, cromazina, fluazurón, lufenurón, novalurón, piretroides, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, y novaluron.

[0071] En una realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de indol de fórmula (I) en combinación con metopreno y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0072] En otra realización, el compuesto IGR es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozide, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-

(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

[0073] En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender un compuesto de indol de la invención en combinación con un agente activo de formamidina que incluye, pero no se limita a, amitraz.

[0074] En otra realización más de la invención, también se pueden añadir insecticidas y acaricidas adulticidas a la composición de la invención. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de las mismas) y piretroides que incluyen permetrina, deltametrina, cifutrina, flumetrina, cipermetrina y alfa cipermetrina; y carbamatos (que incluyen, pero no se limitan a, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metiocarb, metolcarb, promacilo, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamilo, tiocarboxima y tiofanox).

[0075] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodales que incluyen, pero no se limitan a, agentes activos en la clase de compuestos de bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos. En algunas realizaciones, los bencimidazoles incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantelo, tiofanato y su análogo o, o-dimetilo pueden incluirse en las composiciones.

[0076] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol que incluyen, pero no se limitan a, tetramisol, levamisol y butamisol. En otras realizaciones más, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no se limitan a, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos organofosforados adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

[0077] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodales fenotiazina, piperazina como compuesto neutro y en diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles tales como disofenol, compuestos arsenicales tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, closilato de tenio, y metiridina; colorantes de cianina que incluyen cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramina de sodio, ftalofino y diversos productos naturales, que incluyen, pero no se limitan a, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

[0078] En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes antitrematodales. Los agentes antitrematodales adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracilos tales como miracilo D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicanatona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinilo, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitriol y meniclofolano; diversos compuestos de salicilanilida que incluyen tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

[0079] Los compuestos anticestodales también pueden usarse ventajosamente en las composiciones de la invención que incluyen, pero no se limitan a, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

[0080] En otra realización de la invención, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina producido por el actinomiceto del suelo *Saccharopolyspora spinosa* (véase, por ejemplo, Salgado VL y Sparks T.C., «The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance,» en *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) o un agente activo espinosoide semisintético. Las espinosinas se denominan típicamente factores o componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, o Y, y cualquiera de estos componentes, o una combinación de los mismos, se pueden usar en las composiciones de la invención. El compuesto de espinosina puede ser un sistema de anillo 5,6,5-tricíclico, fusionado con una lactona macro cíclica de 12 miembros, un azúcar neutro (ramnosa) y un azúcar amino (forosamina). Estos y otros compuestos de espinosina natural, incluyendo la 21-butenil espinosina producida por *Saccharopolyspora pagona*, que se pueden usar en las composiciones de la invención, pueden producirse por fermentación mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Otros compuestos de espinosina que pueden usarse en las composiciones de la invención se describen en las patentes de EE. UU. n.º 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 y 6.001.981. Los compuestos de espinosina pueden incluir, pero no se limitan a, espinosina A, espinosina D, espinosad, espinetoram o combinaciones de los mismos. Espinosad es una combinación de espinosina A y espinosina D, y espinetoram es una combinación de 3'-etoxi-5,6-dihidro-espinosina J y 3'-etoxi espinosina L.

[0081] En otras realizaciones más, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofós, bromofós-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxisfos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxation, etion, famfur, fenitrotión, fentiión, fospirato, iodofenfos, malatión, naled, fosalón, fosmet, foxim, propetamfos, ronel, estirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de

carbono, crotamitón, diflubenzuron, difenilamina, disulfiram, acetato de tiobianato de isobornilo, metropreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifeniltina, hidróxido de trifeniltina, deet, ftalato de dimetilo, y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1 H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinedicarboxilato (MGK- 326) y 2-5 (octiltio)etanol (MGK-874).

[0082] Un agente antiparasitario que puede combinarse con los compuestos de la invención para formar una composición puede ser un péptido o proteína biológicamente activo que incluye, pero no se limita a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos pertenecientes a la familia de 10 receptores de secretina, dando como resultado la parálisis y muerte de parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida (véase Willson y col., Parasitology, enero de 2003, 126 (Pt 1):79-86).

[0083] En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles pueden incluirse en las composiciones veterinarias de la invención. Los arilpirazoles son conocidos en la técnica y son 15 adecuados para la combinación con los compuestos de isoxazolina en las composiciones masticables blandas de la invención. Ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE. UU. n.º 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954, 6.998.131 y 7.759.381. Un agente activo de arilpirazol particularmente preferido es fipronil.

[0084] Un agente insecticida que puede combinarse con los compuestos de la invención para formar una composición puede ser un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se han descrito anteriormente, y por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060. Estaría dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuesto individual puede usarse en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto. 20

[0085] En determinadas realizaciones, un agente insecticida que puede combinarse con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona. 25

[0086] En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de isoxazolina conocidos en la técnica. Estos agentes activos se describen en los documentos 30 WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

[0087] En otra realización de la invención, el ácido nodulisporico y sus derivados (una clase de agentes 35 acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o evitar infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulisporico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la bibliografía citada anteriormente.

[0088] En otra realización, pueden añadirse compuestos antihelmínticos de la clase amino acetónitrilo (AAD) de compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y similares a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager y col., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., Nature vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también 45 pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino tales como los descritos en el documento US 2008/0312272 de Soll y col., y derivados de tioamida de estos compuestos, como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/582,486, presentada el 20 de octubre de 2009.

[0089] Las composiciones de la invención también se pueden combinar con compuestos de paraherquamida y 50 derivados de estos compuestos, que incluyen derquantel (véase Ostlind y col., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y col., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de paraherquamida son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de indol espirodioxepino con actividad contra determinados parásitos (véase Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380 y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de marcfortina relacionados estructuralmente, tales como marcfortinas AC, 55 también se conocen y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véase J. Chem. Soc. -Chem. Com. 1980, 601 y Tet. Lett. 1981,22, 1977). Se pueden encontrar referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, la patente de EE. UU. n.º 5.703.078 y la patente de EE. UU. n.º 5.750.695.

[0090] Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de una combinación de agentes activos. En una realización de la forma de dosificación, la cantidad de activo está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, 65 aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 1000 mg.

Procedimientos de tratamiento

[0091] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la infestación por helmintos en un animal. En una realización, los helmintos son trematodos. En otra realización, los helmintos son el trematodo hepático *Fasciola hepatica*.

[0092] En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal doméstico, que están en forma de composiciones orales, tópicas o inyectables.

[0093] Las composiciones de la invención son eficaces contra los endoparásitos, en particular los trematodos, de animales y seres humanos.

[0094] Una realización proporciona una composición de la invención para su uso en el tratamiento y prevención de infecciones parasitarias e infestaciones de animales (salvajes o domesticados), incluyendo ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, ovejas, cabras, cerdos y ganado, con el objetivo de librar a estos huéspedes de los trematodos hepáticos comúnmente encontrados en estos animales.

[0095] Por «que trata» o «tratar» o «tratamiento» se entiende la aplicación o administración de una composición de la invención a un animal que tiene una infestación parasitaria para la erradicación del parásito o la reducción del número de parásitos que infestan el animal sometido a tratamiento. Se observa que las composiciones de la invención se pueden usar para evitar una infestación parasitaria de este tipo.

Agentes activos adicionales

[0096] Se pueden usar ingredientes activos veterinarios/farmacéuticos adicionales según todas las realizaciones y aspectos detallados anteriormente.

[0097] En general, el agente activo adicional se incluye en la composición en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional puede incluirse en una cantidad de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.

[0098] En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional puede incluirse en la composición para suministrar una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad suficiente para suministrar una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso de animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 200 µg/kg o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

[0099] Opcionalmente, se puede añadir una fragancia a cualquiera de las composiciones de la invención. Las fragancias que son útiles para la invención incluyen, pero no se limitan a:

(i) ésteres de ácido carboxílico tales como acetato de octilo, acetato de isoamilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo;

(ii) aceites aromáticos como el aceite de lavanda.

[0100] Las composiciones de la invención se preparan mezclando la cantidad adecuada de los agentes activos, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un inhibidor de la cristalización, antioxidante, conservante, formador de película, etc., para formar una composición de la invención. En algunas realizaciones, la composición se puede obtener siguiendo el procedimiento para preparar estas formas descritas anteriormente mediante la descripción de fabricación de estas formas encontradas en un texto de formulación general conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, Remington -The Science and Practice of Pharmacy (21ª edición) (2005), Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (11ª edición) (2005) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª edición), editado por Allen y col., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0101] Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservantes o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. Los antioxidantes tales como un alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico,

ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monothioglicerol y similares, pueden ser añadidos a la presente formulación. Los antioxidantes generalmente se añaden a la formulación en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 %, basado en el peso total de la formulación, tal como aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1,0 %.

5

[0102] Los conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que oscilan desde aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2,0 %, o aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1,0 %. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Los intervalos para estos compuestos incluyen de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %.

[0103] También se contemplan los compuestos que estabilizan el pH de la formulación. De nuevo, dichos compuestos son bien conocidos por los expertos en la técnica, así como también cómo usar estos compuestos. Los sistemas de amortiguación incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos o carbonato de sodio.

20

[0104] Las composiciones de la invención se administran en cantidades parasiticidas efectivas que son adecuadas para controlar el parásito en cuestión en la medida deseada, como se describe a continuación. En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención pueden aplicarse contra una única plaga o combinaciones de las mismas.

25

[0105] Las composiciones de la invención se pueden administrar de manera continua, para el tratamiento o la prevención de infecciones parasitarias o infestaciones. De esta manera, las composiciones de la invención suministran una cantidad efectiva de los compuestos activos al animal que lo necesita para controlar los parásitos diana. Por «cantidad efectiva» se entiende una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan el animal.

[0106] En algunas realizaciones, una cantidad efectiva del agente activo alcanza al menos un 70 % de eficacia contra el parásito diana. En otras realizaciones, una cantidad efectiva del agente activo alcanza al menos el 80 %, o al menos el 90 % de eficacia contra las plagas diana. En otras realizaciones, una cantidad efectiva del agente activo alcanzará al menos el 95 %, al menos el 98 % o el 100 % de eficacia contra los parásitos diana.

35

[0107] En general, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria, pero puede haber casos donde intervalos de dosis más altos o más bajos están indicados, y tales están dentro del alcance de esta invención. Está dentro de la habilidad habitual del profesional el determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específico.

40

[0108] Se pueden proporcionar cantidades más altas para una liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización de tratamiento, la cantidad de agentes activos para animales de tamaño pequeño es mayor que aproximadamente 0,01 mg/kg, y en otra realización para el tratamiento de animales de tamaño pequeño la cantidad de agentes activos está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg de peso de animal.

45

[0109] Las soluciones según la invención se pueden aplicar usando cualquier medio conocido en sí, por ejemplo, usando una pistola aplicadora o un matraz de medición, pipeta, jeringas, *roll-on*, goteros, cápsulas, paquetes de papel de aluminio, viales, recipientes con punta giratoria y otros recipientes de dosis única y dosis múltiples.

50

[0110] En este documento se describe un kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende al menos un agente activo de isoxazolina junto con un portador farmacéuticamente aceptable y un dispositivo dispensador para la aplicación tópica de la composición. El dispositivo dispensador puede ser una pipeta, jeringas, *roll-on*, goteros, cápsulas, envases de aluminio, viales, recipientes de punta giratoria y otros recipientes de dosis única y dosis múltiples, que incluyen una dosis efectiva de cada agente activo en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55

[0111] En este documento también se describe un recipiente de uso múltiple que comprende una composición tópica como se describe en este documento, a partir de la cual se pueden administrar partes alícuotas de dosis únicas precisas de formulaciones tópicas de larga duración. La formulación debe permanecer estable con la exposición repetitiva al ambiente exterior, especialmente oxígeno y agua. Este recipiente puede ser particularmente útil con las formulaciones de larga duración de la invención que requieren la administración a un animal con poca frecuencia, como una vez cada 3-6 meses, o similar. Algunos disolventes tales como los éteres (incluyendo DMI (dimetil isosorbida) y similares) dan lugar a peróxidos, que a continuación producen cetonas y aldehídos que pueden

65

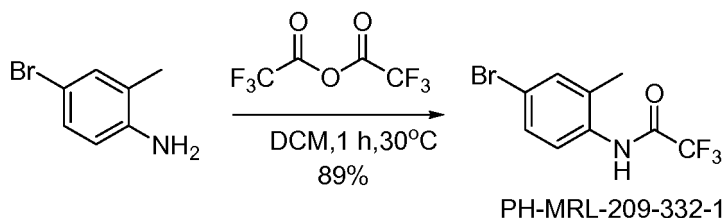
degradarse aún más en ácidos. La presencia de ácidos puede contribuir a la degradación de las moléculas susceptibles a la hidrólisis ácida. Por lo tanto, la estabilidad de la formulación es particularmente importante para la aplicación de recipientes de dosis múltiples, donde las formulaciones pueden exponerse a oxígeno y agua durante varias rondas de apertura y cierre. Es importante destacar que se encontró que el uso de determinados antioxidantes como el BHT y el BHA inhiben eficazmente la degradación del agente activo en los disolventes de éter. Por ejemplo, una solución al 12 % (p/v) de un compuesto de indol de la invención en DMI no presentó cambios significativos en el ensayo a lo largo de un estudio de estabilidad acelerada de once semanas a 50 °C en recipientes de vidrio transparente.

10 EJEMPLOS

[0112] * indica un ejemplo que no es conforme a la invención.

[0113] La invención se describe con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran aún más la invención y no pretenden (ni deben interpretarse como tal) limitar el alcance de la invención.

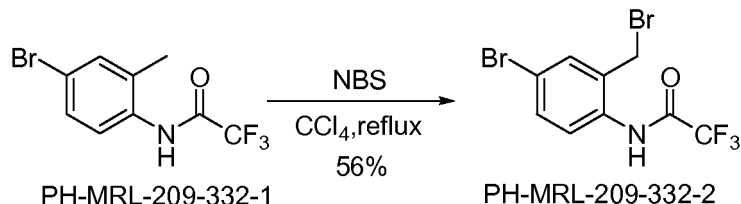
[0114] El compuesto número 332 (es decir, 5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



20

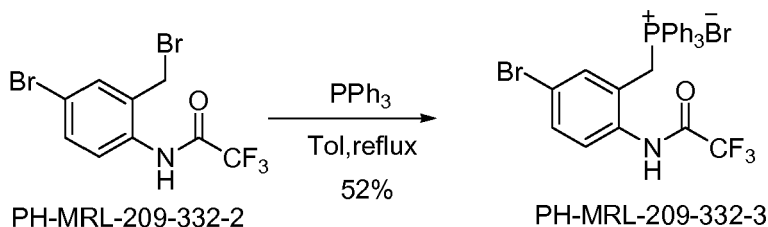
[0115] En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó 4-bromo-2-metilfenilina (10 g, 53,75 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (150 ml), 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroacetilo (13,6 g, 64,75 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 30 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 15 g (89 %) de N-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco.

25



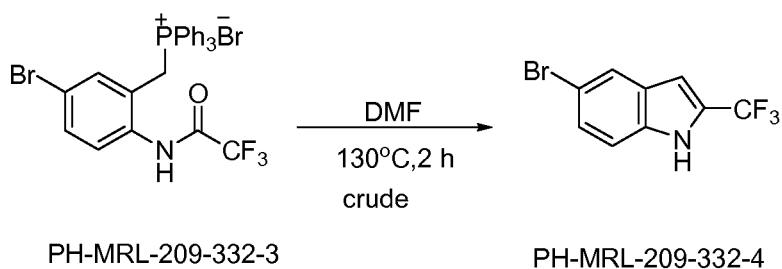
[0116] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó N-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (3 ml), NBS (63 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante 6 horas bajo una bombilla incandescente de 100 vatios y una bombilla de infrarrojos. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (éter de petróleo/acetato de etilo, 8:1). Esto dio como resultado 80 mg (56 %) de N-[4-bromo-2-(bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 4,44 (s, 3H).

35

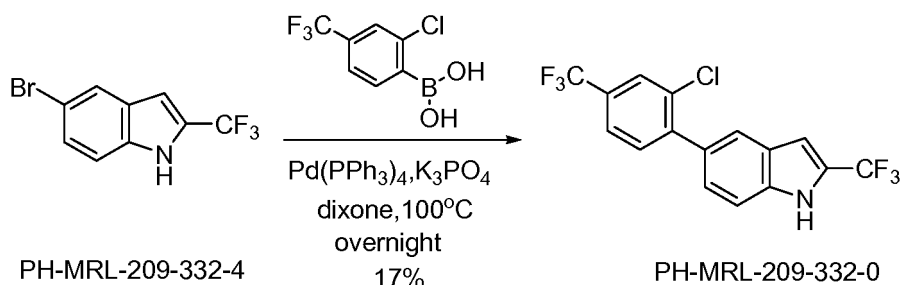


[0117] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó N-[4-bromo-2-(bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (600 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv), tol (10 ml), PPh₃ (437 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 70 °C. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 600 mg (52 %) de bromuro de [[5-bromo-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]triphenilfosfanio en forma de un sólido blanco.

40

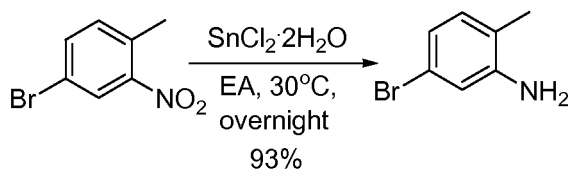


[0118] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó bromuro de [[5-bromo-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfano (400 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 ml), TEA (trietilamina, 324 mg, 3,20 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 130 °C. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 300 mg (bruto) de 5-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite marrón.

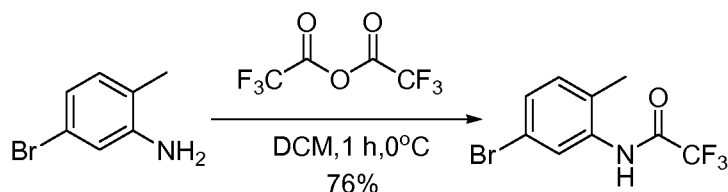


[0119] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), dioxona (5 ml), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (169 mg, 0,75 mmol, 1,99 equiv), Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv), K₃PO₄ (240 mg, 1,13 mmol, 2,99 equiv), agua (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con PE/EA (10:1). Esto dio como resultado 26,6 mg (17 %) de 5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite amarillo claro. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 362; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53-7,68 (m, 3H), 7,47 (d, J = 6,0Hz, 1H), 6,95 (s, 1H).

[0120] * El compuesto número 334 (es decir, 6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



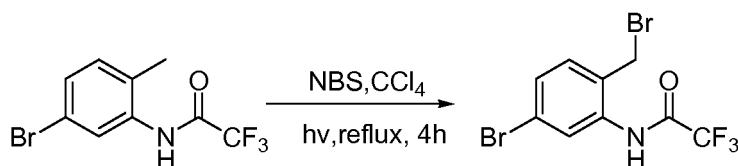
[0121] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzeno (5 g, 23,14 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (100 ml), SnCl₂·H₂O (20 g). La solución resultante se agitó durante la noche a 30 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 10 con hidróxido de sodio (5 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 4 g (93 %) de 5-bromo-2-metilnilina como un aceite marrón.



PH-MRL-209-334-100

PH-MRL-209-334-101

[0122] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 5-bromo-2-metilanilina (2 g, 10,75 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (40 ml), 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroacetilo (2,7 g, 12,86 mmol), 5 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 2,3 g (76 %) de N-(5-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón claro.

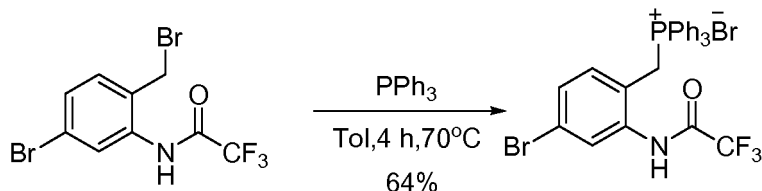


PH-MRL-209-334-101

PH-MRL-209-334-102

10

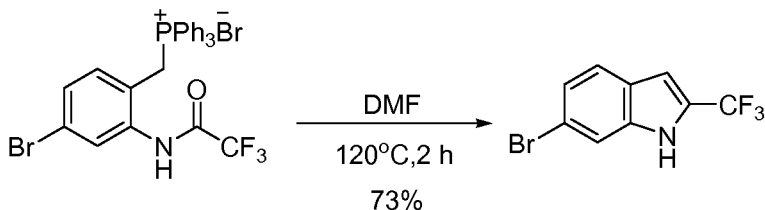
[0123] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó N-(5-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (500 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (10 ml), NBS (315 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas bajo una bombilla incandescente de 100 vatios. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 600 mg (bruto) de N-[5-bromo-2-15 (bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido amarillo claro.



PH-MRL-209-334-102

PH-MRL-209-334-103

[0124] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó N-[5-bromo-2-(bromometil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (600 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv), tol (10 ml), PPh₃ (435 mg, 1,66 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 70 °C. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavó con EA 10 ml*2. Esto dio como resultado 700 mg (64 %) de bromuro de [[4-bromo-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido blanco.



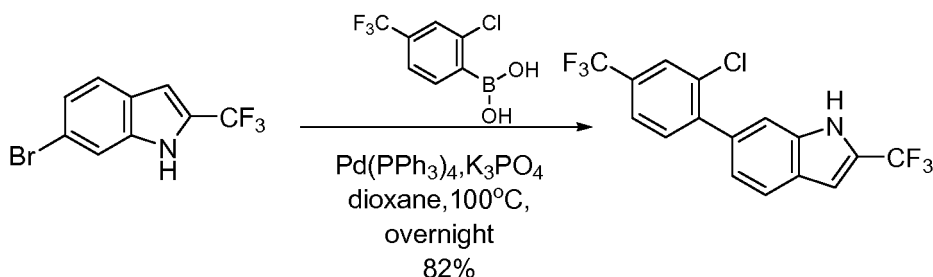
25

PH-MRL-209-334-103

PH-MRL-209-334-104

[0125] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó bromuro de [[4-bromo-2-

(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfano (350 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 ml), TEA (567 mg, 5,60 mmol, 9,98 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 120 mg (73 %) de 6-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite marrón.



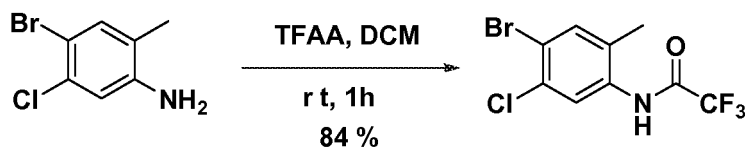
PH-MRL-209-334-104

PH-MRL-209-334-0

10 **[0126]** Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 6-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv), dioxano (5 ml), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (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), agua (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con PE/EA (10/1). Esto dio como resultado 113 mg (92 %) de 6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite amarillo. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 362; ¹H RMN (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).

20

[0127] El compuesto número 336 (es decir, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

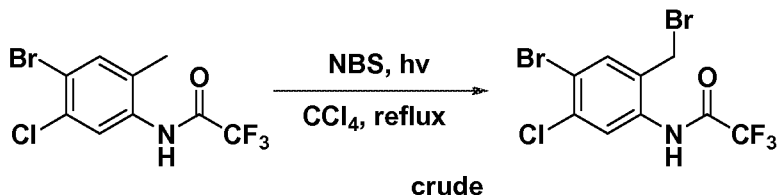


PH-MRL-209-336-1

25

[0128] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (400 ml), 4-bromo-5-cloro-2-metilnilina (25 g, 113,38 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de TFAA (anhídrido trifluoroacético, 27,4 g, 130,46 mmol, 1,15 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 30 g (84 %) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metil- fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco.

30

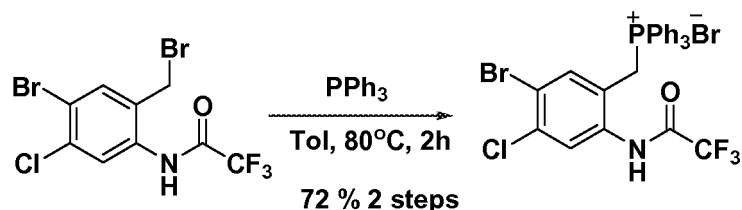


PH-MRL-209-336-1

PH-MRL-209-336-2

35 **[0129]** A continuación, en un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó CCl₄ (300 ml), N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (15 g, 47,39 mmol, 1,00 equiv), NBS (8 g, 44,95 mmol, 0,95 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 80 °C con luz infrarroja y se inició con luz. Esta reacción se repitió 1 vez. A continuación se enfrió la mezcla de reacción. Los sólidos se filtraron y se lavaron con suficiente CCl₄. El filtrado se concentró al vacío. Esto dio como resultado 40 g

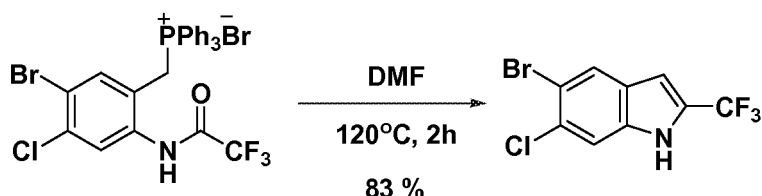
(bruto) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón.



PH-MRL-209-336-2

PH-MRL-209-336-3

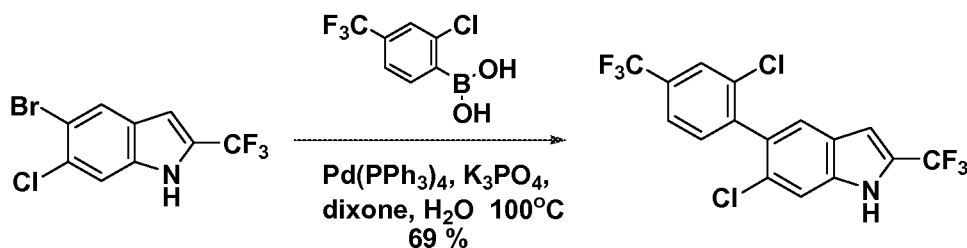
- 5 **[0130]** A continuación, en un matraz de fondo redondo de 1 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (800 ml), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (40 g, 101,16 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (29,5 g, 112,47 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con suficiente EA. A continuación el sólido se secó bajo luz infrarroja. Esto dio como resultado 45 g (68 %) de bromuro de
- 10 [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido blanco.



PH-MRL-209-336-3

PH-MRL-209-336-4

- [0131]** A continuación, en un matraz de fondo redondo de 1 l, se colocó N,N-dimetilformamida (600 ml), bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfanio (45 g, 68,42 mmol, 1,00 equiv), TEA (34 g, 336,00 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla de reacción se vertió en 1,5 l de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 700 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 600 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con
- 20 acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 17 g (83 %) de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco.



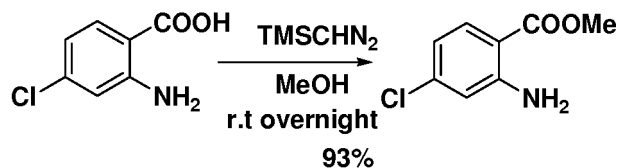
PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-336-0

- 25 **[0132]** Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxona (120 ml), agua (20 ml), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (6 g, 20,10 mmol, 1,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (9 g, 40,11 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (12,7 g, 59,83 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (1,85 g, 1,60 mmol, 0,08 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. Esta reacción se repitió 1 vez. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante
- 30 se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 80 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano. Esto dio como resultado 11,0 g (69 %) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. CL-EM-PH-MRL-209-336-0: (ES, *m/z*): 396[M-H]⁻ H-RMN-PH-MRL-209-336-0: (300MHz,DMSO, *ppm*): δ 12,65(s,1H), 8,02(s,1H), 7,83(d, J=9,0Hz,1H), 7,71(d, J=9,0Hz,2H), 7,62~7,65(d, J=9,0Hz,1H), 7,14(s,1H).

35

- [0133]** * El compuesto número 337 (es decir, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



PH-MRL-209-337-11

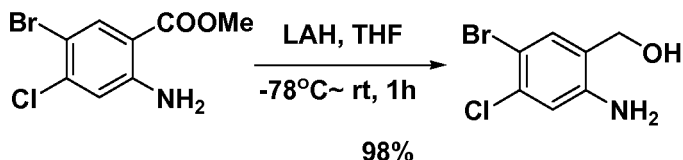
[0134] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metanol/DCM (150/100 ml), ácido 2-amino-4-clorobenzoico (10 g, 58,28 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de TMSCHN₂ (30,7 ml, 1,05 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con 1 x 20 ml de n-hexano. Esto dio como resultado 10,1 g (93 %) de 2-amino-4-clorobenzoato de metilo en forma de un sólido amarillo.



PH-MRL-209-337-11

PH-MRL-209-337-2

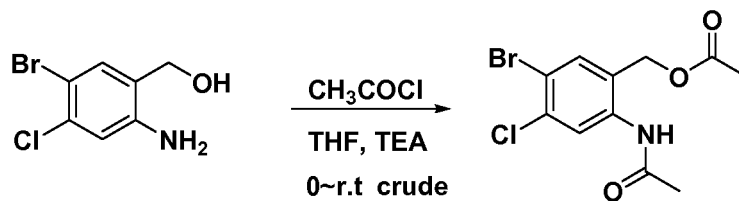
[0135] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se colocó N,N-dimetilformamida (200 ml), 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (8 g, 43,10 mmol, 1,00 equiv), NBS (7,7 g, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 600 ml de hielo/agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 150 ml de salmuera. La fase orgánica resultante se concentró al vacío. El sólido se lavó con 4 ml/20 ml de éter/hexano. El sólido se secó en un horno a presión reducida. Esto dio como resultado 8,0 g (70 %) de 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato de metilo en forma de un sólido rosa.



PH-MRL-209-337-2

PH-MRL-209-337-3

[0136] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (200 ml). Esto fue seguido de la adición de LiAlH₄ (1,26 g, 37,14 mmol, 1,10 equiv), en porciones. A esto se le añadió 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoato de metilo (8 g, 30,25 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 7 g (98 %) de (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol en forma de un sólido amarillo claro.

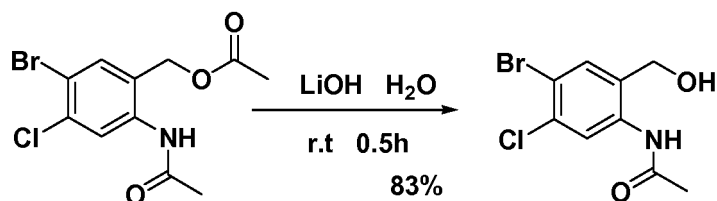


PH-MRL-209-337-3

PH-MRL-209-337-4

[0137] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (30 ml), (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol (1,27 g,

5,37 mmol, 1,00 equiv), TEA (1,35 g, 13,34 mmol, 2,50 equiv). Esto fue seguido de la adición de cloruro de acetilo (880 mg, 11,21 mmol, 2,10 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Y a continuación la mezcla de reacción se preparó para la siguiente etapa.

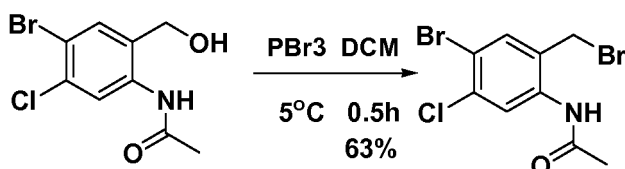


5

PH-MRL-209-337-4

PH-MRL-209-337-5

[0138] A continuación, se añadió el LiOH/H₂O al 10 % (10 ml) a la mezcla de reacción de la etapa cuatro. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 15 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,3 g (83 %) de N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]acetamida en forma de un sólido blanco.

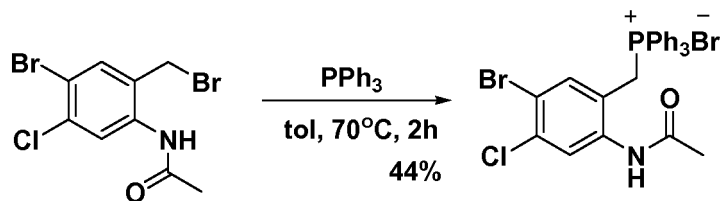


PH-MRL-209-337-5

PH-MRL-209-337-6

15 [0139] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (30 g, 353,23 mmol, 75,68 equiv), N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]acetamida (1,3 g, 4,67 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de tribromofosfano (490 mg, 1,81 mmol, 0,40 equiv) gota a gota con agitación a 5 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a 5 °C. La temperatura se aumentó a temperatura ambiente de forma natural. La solución resultante se diluyó con 50 ml de DCM.

20 La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 1 ml de agua. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,3 g (63 %) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]acetamida en forma de un sólido blanco.



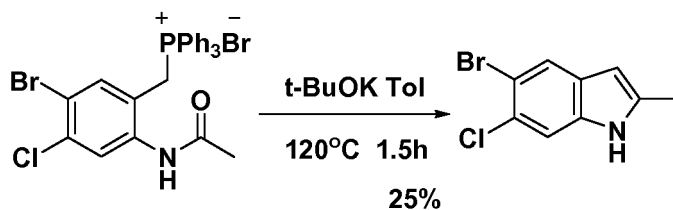
PH-MRL-209-337-6

PH-MRL-209-337-7

25

[0140] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]acetamida (1,3 g, 3,81 mmol, 1,00 equiv), trifetilfosfano (1,1 g, 4,19 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con suficiente EtOAc. El sólido se secó en un horno a presión reducida. Esto dio como resultado 1,0 g (44 %) de bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-acetamidofenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido blanco.

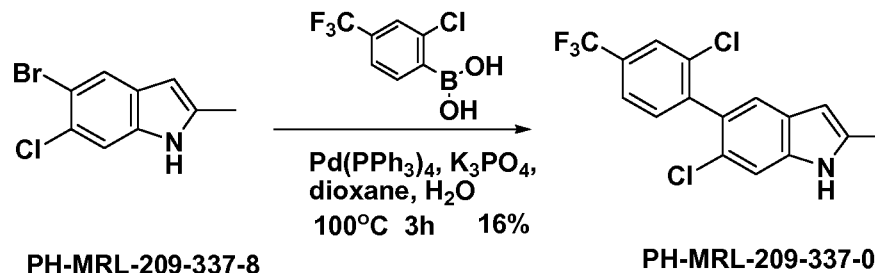
30



PH-MRL-209-337-7

PH-MRL-209-337-8

[0141] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), [5-bromo-4-cloro-2-acetamidofenil]metil]trifenilfosfano (1,0 g, 1,66 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un baño de aceite, a continuación se añadió (terc-butoxi)potasio (740 mg, 6,59 mmol, 4,00 equiv) en dos porciones durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25-1:10). Esto dio como resultado 100 mg (25 %) de 5-bromo-6-cloro-2-metil-1H-indol en forma de un sólido blanco.



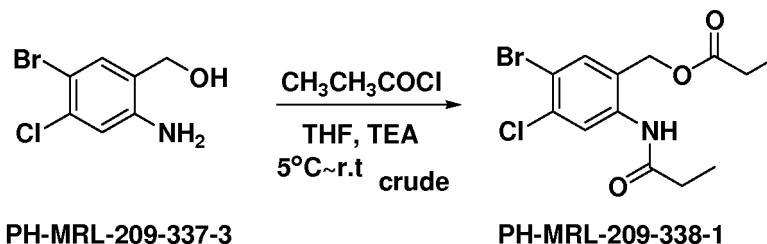
10

[0142] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 5-bromo-6-cloro-2-metil-1H-indol (100 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (184 mg, 0,82 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (260 mg, 1,22 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (47 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 40 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina desarrollada con acetato de etilo/PE (1:5). Esto dio como resultado 22,9 mg (16 %) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-indol en forma de un sólido blanquecino. (ES, m/z): 342[M-H]⁻

15

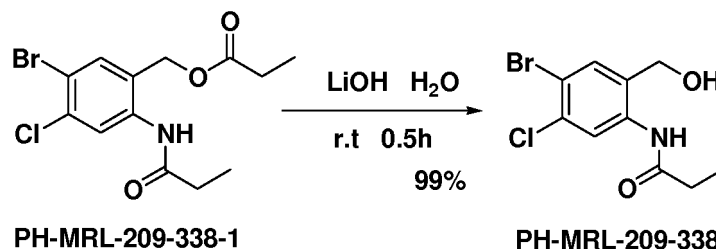
[0143] H-RMN-PH-MRL-209-337-0: (300MHz,DMSO, ppm): δ 11,23(s, 1H), 7,97–8,00(m, 1H), 7,78(dd, J=1,2, 8,1Hz, 1H), 7,59(d, J=7,8Hz, 1H), 7,45(s, 1H), 7,35(s, 1H), 6,18–6,19(m, 1H), 2,40(s, 3H).

25 [0144] * El compuesto número 338 (es decir, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



30 [0145] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (50 ml), (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol (2 g, 8,46 mmol, 1,00 equiv), TEA (1,88 g, 18,58 mmol, 2,20 equiv). Esto fue seguido de la adición de cloruro de propanoilo (1,64 g, 17,73 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 5 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se preparó para la siguiente etapa.

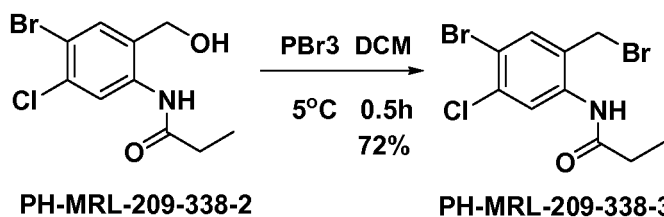
35



[0146] A continuación, se añadió el LiOH/H₂O al 15 % (40 ml) a la mezcla de reacción de la etapa uno. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se

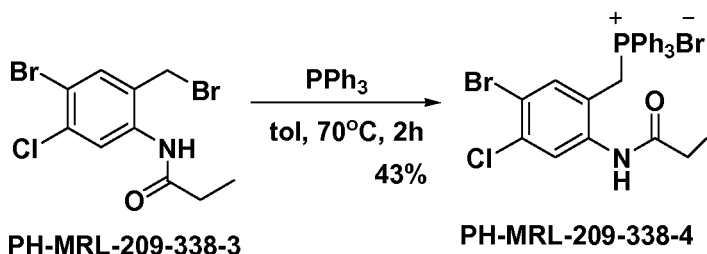
40

lavó con 3 x 80 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 2,5 g (99 %) de N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-propanamida en forma de un sólido amarillo claro.



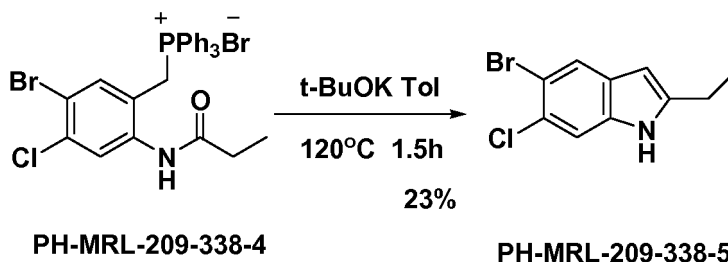
5

[0147] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (40 ml), N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]propanamida (1,6 g, 5,47 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de PBr_3 (570 mg, 2,11 mmol, 0,40 equiv) gota a gota con agitación a 5 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a 5 °C. La solución resultante se diluyó con 50 ml de DCM. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 1 ml de agua. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,4 g (72 %) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]propanamida en forma de un sólido amarillo claro.



15

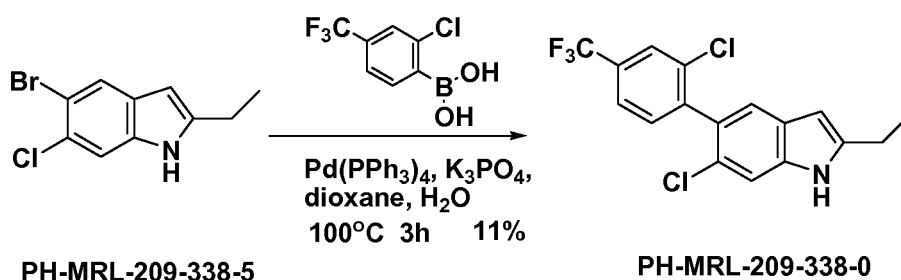
[0148] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]propanamida (1,4 g, 3,94 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfano (1,13 g, 4,31 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y el sólido se lavó con suficiente EtOAc. El sólido se secó en un horno a presión reducida. Esto dio como resultado 1,05 g (43 %) de bromuro de [(5-bromo-4-cloro-2-propanoamidofenil)metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido blanco.



25

[0149] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (20 ml), bromuro de [(5-bromo-4-cloro-2-propanoamidofenil)metil]trifenilfosfanio (950 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C, a continuación se añadió (terc-butoxi)potasio (689 mg, 6,14 mmol, 4,00 equiv) en dos porciones durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25-1:15). Esto dio como resultado 90 mg (23 %) de 5-bromo-6-cloro-2-etil-1H-indol en forma de un sólido amarillo claro.

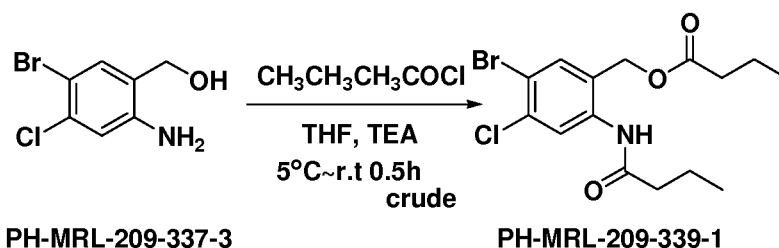
30



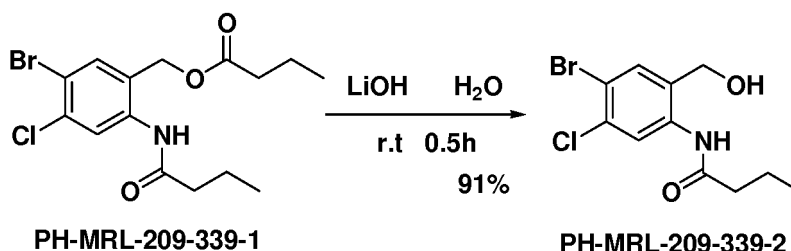
[0150] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 5-bromo-6-cloro-2-etil-1H-indol (70 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv),
 5 ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (122 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (172 mg, 0,81 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 40 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado
 10 10,8 mg (11 %) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-etil-1H-indol en forma de un sólido marrón claro. (ES, m/z): 356 [M-H]⁻

[0151] H-RMN-PH-MRL-209-338-0: (300MHz,DMSO, ppm): δ 11,25(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,79(d, J=8,1Hz, 1H), 7,59(d,J=7,2Hz, 1H), 7,45(s, 1H), 7,37(s, 1H), 6,21(s, 1H), 2,72~2,77(m, 2H), 1,28(t, J=7,5Hz, 3H).

15 [0152] * El compuesto número 339 (es decir, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-propil-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

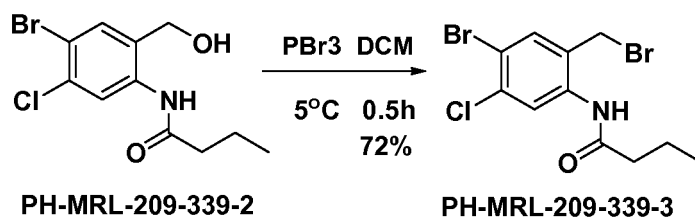


20 [0153] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (60 ml), (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)metanol (1,84 g, 7,78 mmol, 1,00 equiv), TEA (1,74 g, 17,20 mmol, 2,20 equiv). Esto fue seguido de la adición de cloruro de butanoilo (1,73 g, 16,24 mmol, 2,10 equiv) gota a gota con agitación a 5 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a
 25 temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se preparó para la siguiente etapa.

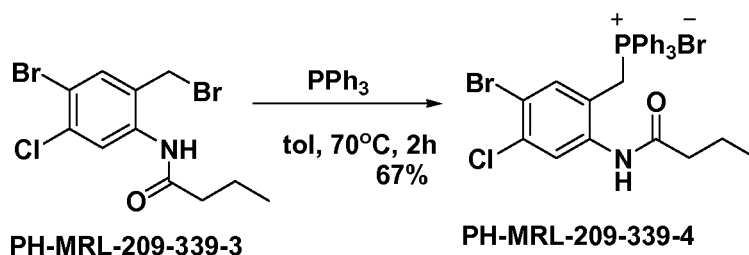


30 [0154] A continuación, se añadió el LiOH/H₂O al 10 % (40 ml) a la mezcla de reacción de la etapa uno. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 80 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 2,6 g (91 %) de N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]butanamida en forma de un sólido amarillo claro.

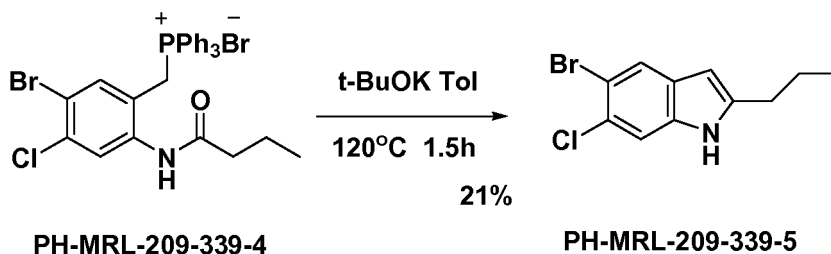
35



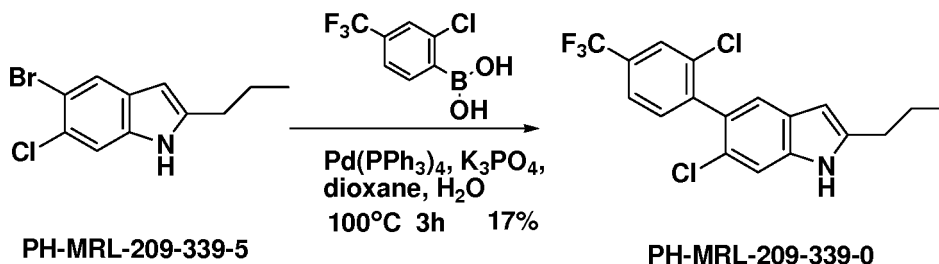
[0155] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (40 ml), N-[4-bromo-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]butanamida (1,5 g, 4,89 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de PBr₃ (520 mg, 1,92 mmol, 0,40 equiv) gota a gota con agitación a 5 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a 5 °C. La solución resultante se diluyó con 50 ml de DCM. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 1 ml de agua. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,3 g (72 %) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-butanamida en forma de un sólido blanco.



[0156] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]butanamida (1 g, 2,71 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfano (780 mg, 2,97 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y el sólido se lavó con suficiente EtOAc. Esto dio como resultado 1,14 g (67 %) de bromuro de [(5-bromo-2-butanamido-4-clorofenil)metil]trifenilfosfano en forma de un sólido blanco.



[0157] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (20 ml), bromuro de [(5-bromo-2-butanamido-4-clorofenil)metil]-trifenilfosfano (1,1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), la mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un baño de aceite, a continuación se añadió (terc-butoxi)potasio (780 mg, 6,95 mmol, 4,00 equiv) en dos porciones durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25-1:20). Esto dio como resultado 100 mg (21 %) de 5-bromo-6-chloro-2-propil-1H-indol en forma de un sólido blanco.

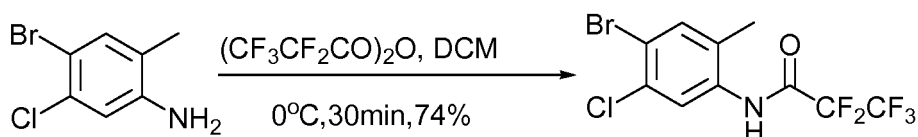


[0158] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 5-bromo-6-chloro-2-propil-1H-indol (70 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (115 mg, 0,51 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (163 mg, 0,77 mmol, 3,00 equiv),

Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 40 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 10 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol. El producto bruto se purificó por HPLC prep.
 5 Esto dio como resultado 16 mg (17 %) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-propil-1H-indol como un aceite incoloro. (ES, *m/z*): 370 [M-H]⁻

[0159] H-RMN-PH-MRL-209-339-0: (300MHz,DMSO, *ppm*): δ 11,23(s, 1H), 7,98(s, 1H), 7,78~7,80(m, 1H), 7,59(d,J=7,5Hz, 1H), 7,45(s, 1H), 7,37(s, 1H), 6,22(s, 1H), 2,70(t, J=7,5Hz, 2H), 1,68~1,75(m, 2H), 0,95(t, J=7,2Hz,
 10 3H).

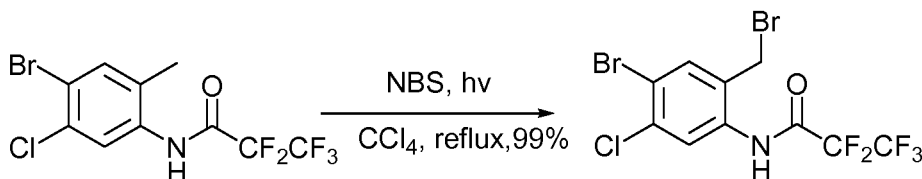
[0160] * El compuesto número 340 (es decir, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-pentafluoroetil-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



15

PH-MRL-209-340-1

[0161] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se colocó 4-bromo-5-cloro-2-metilanilina (600 mg, 2,72 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (18 ml), 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de pentafluoropropanoilo (846 mg, 2,73 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C en
 20 un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 740 mg (74 %) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida en forma de un sólido marrón claro.

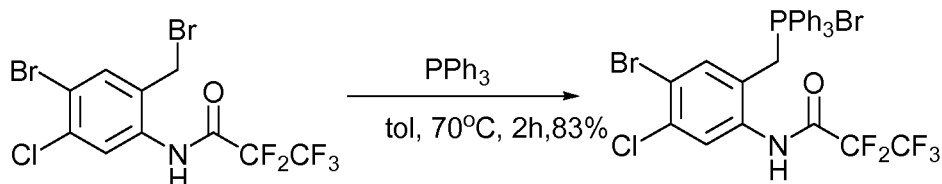


PH-MRL-209-340-1

PH-MRL-209-340-2

25 **[0162]** A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (400 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (10 ml), NBS (195,1 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas bajo una bombilla incandescente de 100 vatios. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 480 mg (99 %) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida en forma de un sólido amarillo.

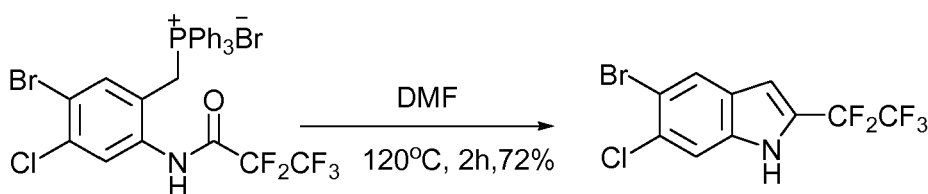
30



PH-MRL-209-340-2

PH-MRL-209-340-3

[0163] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 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,
 35 1,27 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 620 mg (83 %) de bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(pentafluoropropanamido)fenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido amarillo.

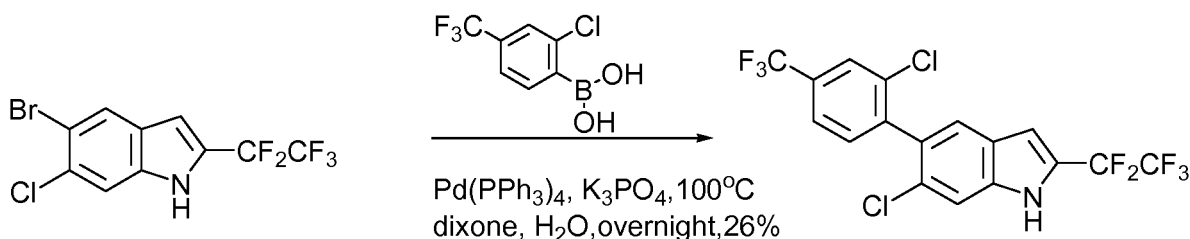


PH-MRL-209-340-3

PH-MRL-209-340-4

[0164] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(pentafluoropropanamido)fenil]metil]trifenilfosfanio (450 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (15 ml), TEA (321 mg, 3,17 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 160 mg (72 %) de 5-bromo-6-cloro-2-(pentafluoroetil)-1H-indol como un aceite marrón.

10



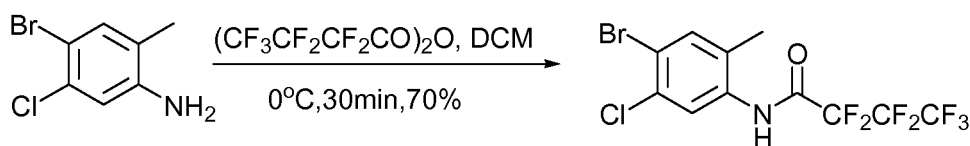
PH-MRL-209-340-4

PH-MRL-209-340-0

[0165] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-bromo-6-cloro-2-(pentafluoroetil)-1H-indol (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), dioxano (6 ml), agua (1 ml), K₃PO₄ (183,3 mg, 0,86 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (33,3 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (130 mg, 0,58 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 33 mg (26 %) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(pentafluoroetil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 446; ¹H RMN (CDCl₃, 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).

20

[0166] * El compuesto número 341 (es decir, 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(heptafluoropropil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

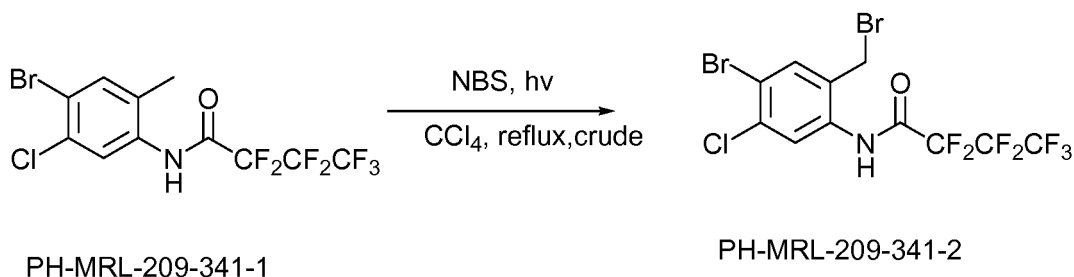


25

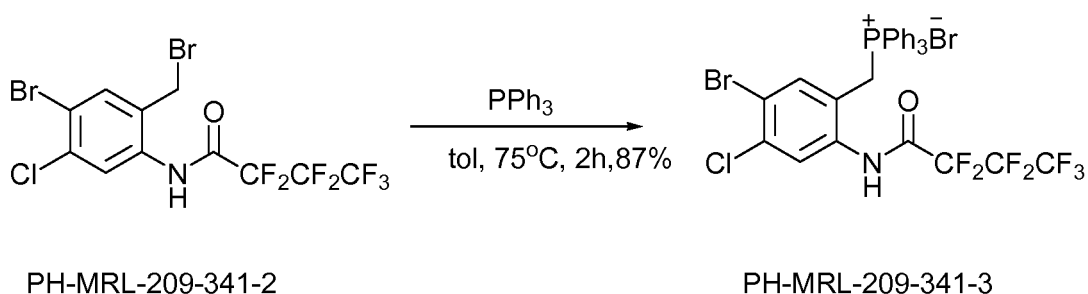
PH-MRL-209-341-1

[0167] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se colocó 4-bromo-5-cloro-2-metilciclohexa-1-amina (500 mg, 2,21 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml), 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanato de heptafluorobutanilo (931,8 mg, 2,27 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C en un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 640 mg (70 %) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida en forma de un sólido marrón.

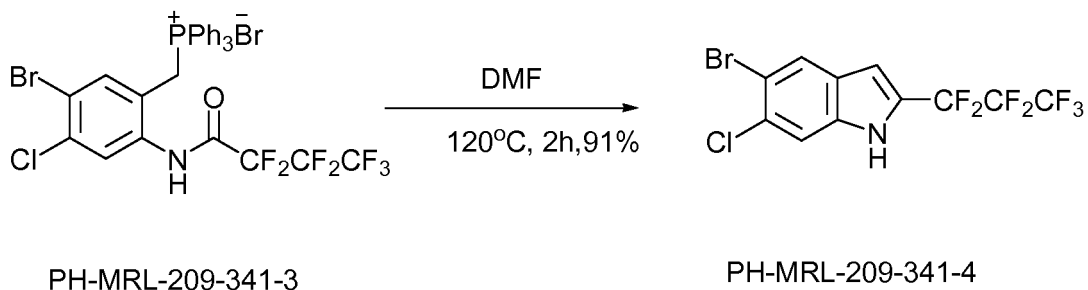
30



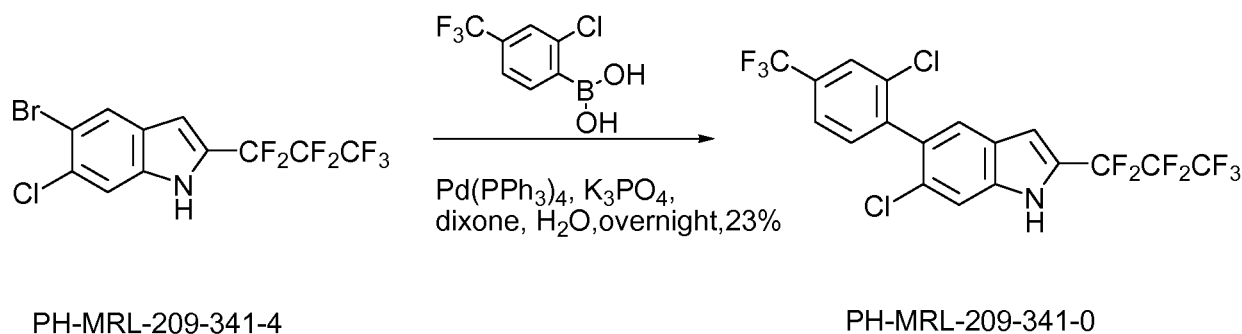
[0168] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida (400 mg, 0,96 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (10 ml), NBS (172 mg, 0,97 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas bajo una bombilla incandescente de 100 vatios. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 520 mg (bruto) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida en forma de un sólido marrón.



[0169] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamida (300 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), tolueno (6 ml), PPh₃ (219,07 mg, 0,84 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 75 °C en un baño de aceite. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó con 3 x 5 ml de EA. Esto dio como resultado 400 mg (87 %) de bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(heptafluorobutanamido)fenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido rosa.

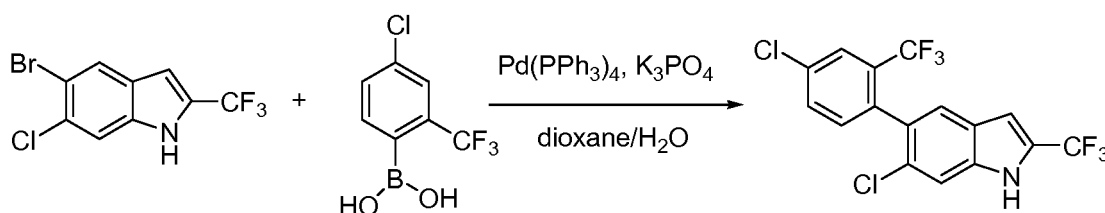


[0170] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(heptafluorobutanamido)fenil]metil]trifenilfosfanio (250 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (8 ml), TEA (166,6 mg, 1,65 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C. La solución resultante se diluyó con 10 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 15 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 120 mg (91 %) de 5-bromo-6-cloro-2-(heptafluoropropil)-1H-indol como un aceite marrón.



[0171] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 5-bromo-6-cloro-2-(heptafluoropropil)-1H-indol (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv), dioxano (6 ml), agua (1 ml), K_3PO_4 (160,2 mg, 0,75 mmol, 3,00 equiv), ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (113,4 mg, 0,51 mmol, 2,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (29,1 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 29,1 mg (23 %) de 6-cloro-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(heptafluoropropil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): $[M-H]^-$ 496; ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63-7,57(m, 3H), 7,45-7,43(m, 1H), 6,99(s, 1H).

[0172] El compuesto número 342 (es decir, 6-cloro-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



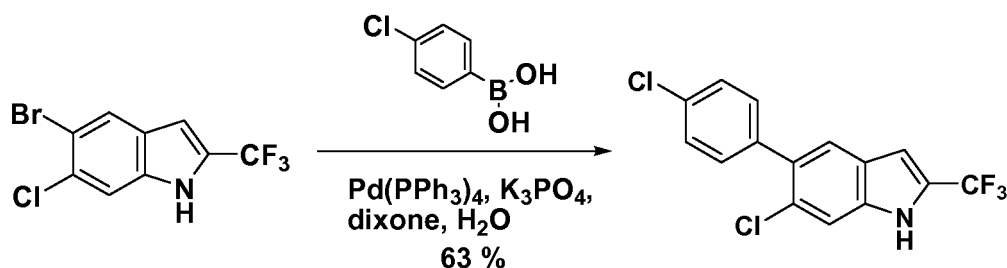
PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-342-0

[0173] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/ H_2O (1,8:0,3 ml), ácido [4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]borónico (120 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), K_3PO_4 (171 mg, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite bajo protección con N_2 . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 26,2 mg (25%) de 6-cloro-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): $[M-H]^-$ 396.

[0174] ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

[0175] El compuesto número 343 (es decir, 6-cloro-5-[4-clorofenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



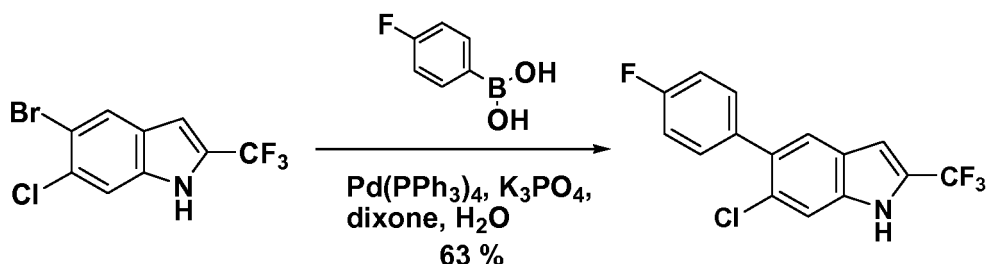
PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-343-0

[0176] En un matraz de fondo redondo de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-clorofenil)borónico (84 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol, 3,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Esto dio como resultado 14,1 mg (16 %) de 6-cloro-5-(4clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): 328 $[M-H]^-$

[0177] H-RMN-PH-MRL-209-343-0: (300MHz,DMSO, ppm): 8 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).

[0178] El compuesto número 344 (es decir, 6-cloro-5-[4-fluorofenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



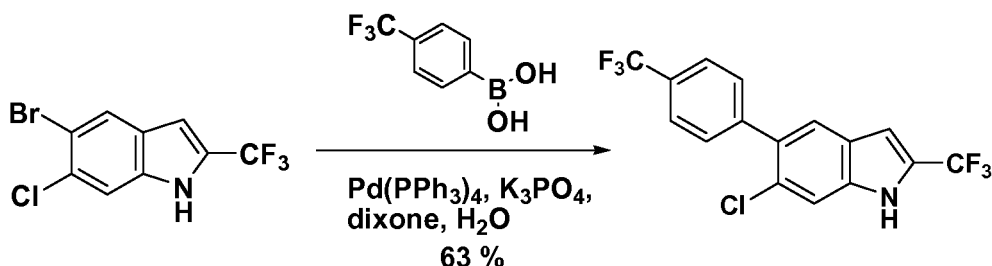
PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-344-0

[0179] En un matraz de fondo redondo de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-fluorofenil)borónico (75 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Esto dio como resultado 41,5 mg (49 %) de 6-cloro-5-(4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): 312[M-H]⁻

[0180] H-RMN-PH-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=9,0Hz, 2H), 7,09(s,1H).

[0181] El compuesto número 345 (es decir, 6-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol se preparó de la forma siguiente.



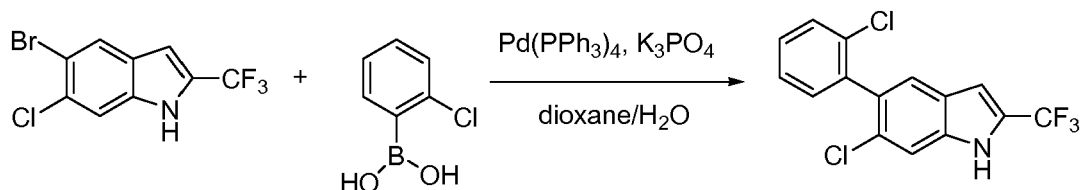
PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-345-0

[0182] En un matraz de fondo redondo de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), ácido [4-fluorometil]fenil]borónico (101 mg, 0,53 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Esto dio como resultado 67 mg (69 %) de 6-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): 362[M-H]⁻

[0183] H-RMN-PH-MRL-209-345-0: (300MHz,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] El compuesto número 346 (es decir, 6-cloro-5-[2-clorofenil]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

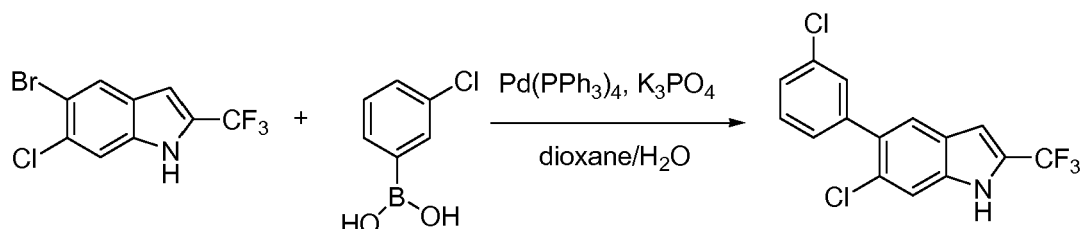


PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-346-0

[0185] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/H₂O (1,8:0,3 ml), ácido (2-clorofenil)borónico (84 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), K₃PO₄ (171 mg, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 20 mg (23 %) de 6-cloro-5-(2-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite incoloro. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 328. ¹H RMN (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] El compuesto número 347 (es decir, 6-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

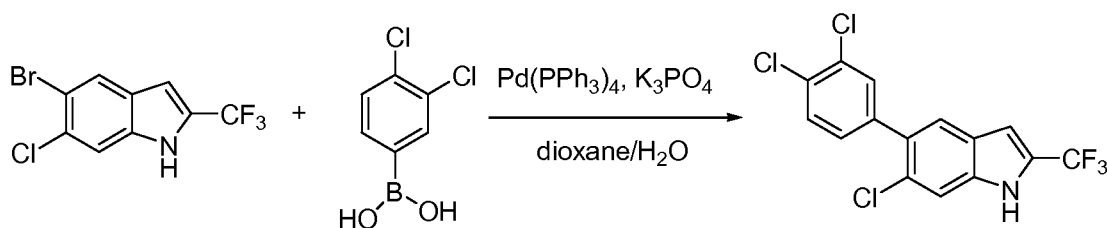


PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-347-0

[0187] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/H₂O (1,8:0,3 ml), ácido (3-clorofenil)borónico (84 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), K₃PO₄ (171 mg, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite bajo protección con N₂. El sólido se secó en un horno a presión reducida. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 12,6 mg (14 %) de 6-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido marrón claro. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 328. ¹H RMN (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] El compuesto número 348 (es decir, 6-cloro-5-(3,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

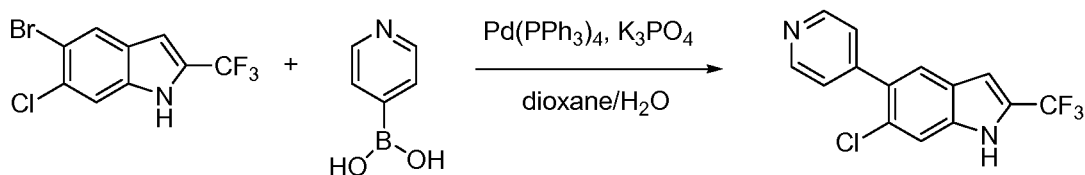


PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-348-0

[0189] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/H₂O (1,8:0,3 ml), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (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). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite bajo protección con N₂. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 38,7 mg (40 %) de 6-cloro-5-(3,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 362. ¹H RMN (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] El compuesto número 349 (es decir, 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

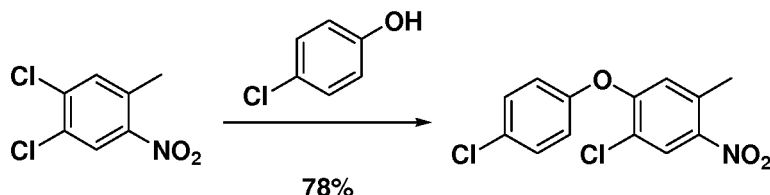


PH-MRL-209-336-4

PH-MRL-209-349-0

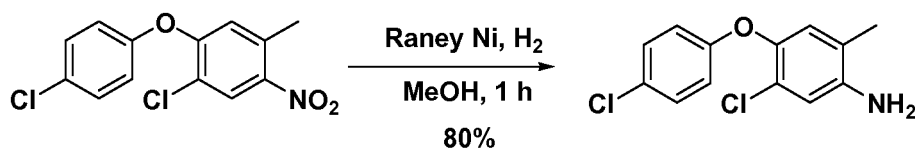
[0191] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/ H_2O (1,8:0,3 ml), ácido (piridin-4-il)borónico (66 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), K_3PO_4 (171 mg, 0,81 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite bajo protección con N_2 . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 24,2 mg (30 %) de 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): [M-H]⁻ 295. ^1H RMN (CDCl_3 , 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] * El compuesto número 350 (es decir, 6-cloro-5-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



PH-MRL-209-350-1

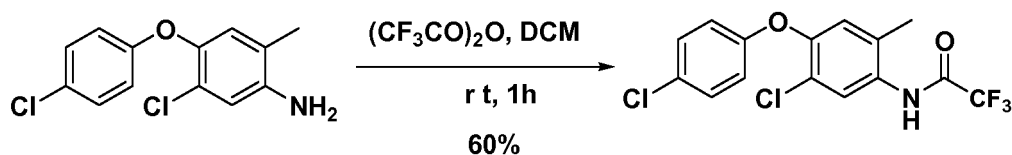
[0193] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 80 ml, se colocó 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenceno (1 g, 4,9 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml), carbonato de potasio (2 g, 14,5 mmol, 3,00 equiv), 4-clorofenol (0,62 g, 4,8 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,2 g (78 %) de 1-cloro-2-(4-clorofenoxi)-4-metil-5-nitrobenceno en forma de un sólido negro.



PH-MRL-209-350-1

PH-MRL-209-350-2

[0194] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó metanol (40 ml), Ni Raney (200 mg), 1-cloro-2-(4-clorofenoxi)-4-metil-5-nitrobenceno (1,1 g, 3,69 mmol, 1,00 equiv). El matraz se evacuó y se lavó abundantemente tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 800 mg (81 %) de 5-cloro-4-(4-clorofenoxi)-2-metilanilina en forma de un sólido negro.



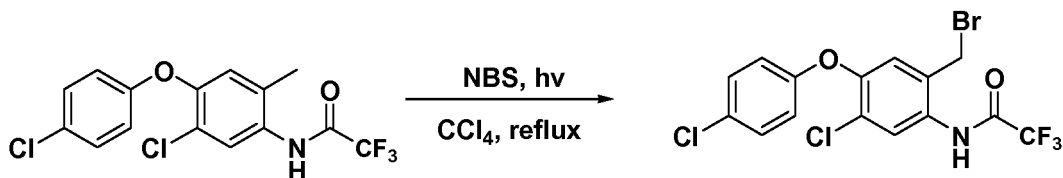
PH-MRL-209-350-2

PH-MRL-209-350-3

[0195] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (40 ml), 5-cloro-4-(4-clorofenoxi)-2-metilanilina (800 mg,

2,98 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de TFAA (752 mg, 3,58 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 600 mg (55 %) de N-[5-cloro-4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido rojo.

5

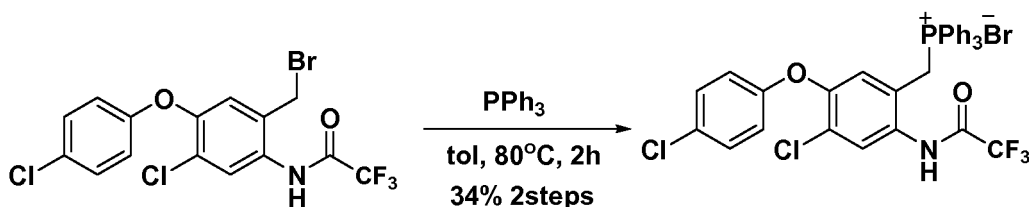


PH-MRL-209-350-3

PH-MRL-209-350-4

[0196] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetraclorometano (20 ml), N-[5-cloro-4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (600 mg, 1,65 mmol, 1,00 equiv), boraniliden(sulfanil)amina (288 mg, 4,89 mmol, 0,98 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C con luz infrarroja y se inició con luz. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se filtraron y se lavaron con suficiente CCl₄. A continuación, el filtrado se concentró al vacío. Esto dio como resultado 500 mg (bruto) de N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón.

15

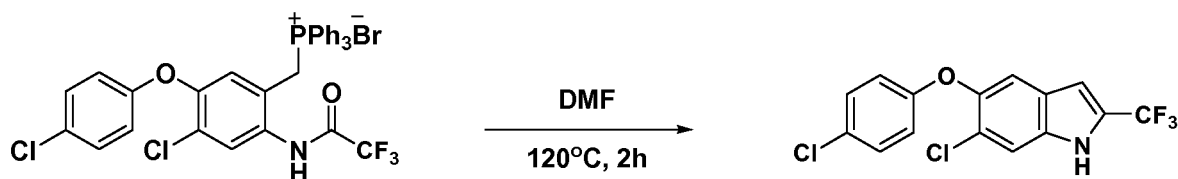


PH-MRL-209-350-4

PH-MRL-209-350-5

[0197] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfano (354 mg, 1,35 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se filtraron y se lavaron con suficiente EtOAc. El sólido se secó bajo luz infrarroja. Esto dio como resultado 400 mg (50 %) de N-[2-[(bromotriphenil- λ^5]fosfanil)metil]-5-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco.

20



PH-MRL-209-350-5

PH-MRL-209-350-0

25

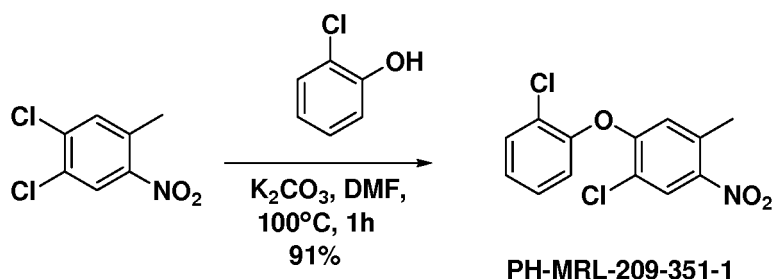
[0198] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 40 ml, se colocó N,N-dimetilformamida (10 ml), bromuro de [[4-cloro-5-(4-clorofenoxi)-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfanio (150 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), TEA (107 mg, 1,06 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 15 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:PE = 1:20). Esto dio como resultado 41 mg (56 %) de 6-cloro-5-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): 344[M-H]⁺

35

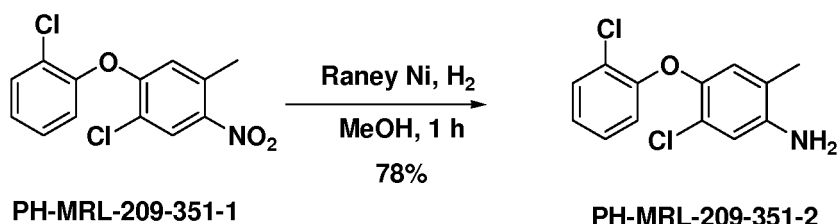
[0199] H-RMN-PH-MRL-209-350-0: (300MHz,DMSO, ppm): δ 12,56(s,1H), 7,69(s,1H), 7,57(s,1H), 7,36~7,41(m,2H),

7,05(s,1H), 6,88~6,93(m,2H).

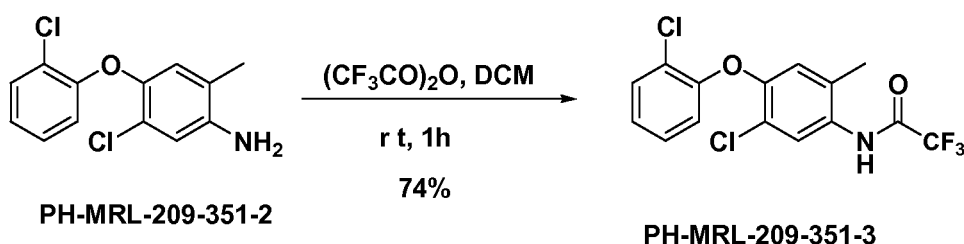
[0200] * El compuesto número 351 (es decir, 6-cloro-5-[2-clorofenoxi]-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



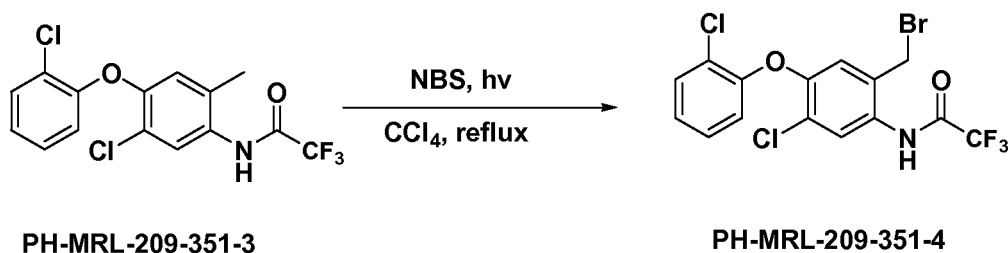
[0201] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenzono (1 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 g, 273,64 mmol, 56,38 equiv), carbonato de potasio (2 g, 14,47 mmol, 3,00 equiv), 2-clorofenol (621 mg, 4,83 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,24 g (91 %) de 1-cloro-2-(2-clorofenil)-4-metil-5-nitrobenzono en forma de un sólido marrón.



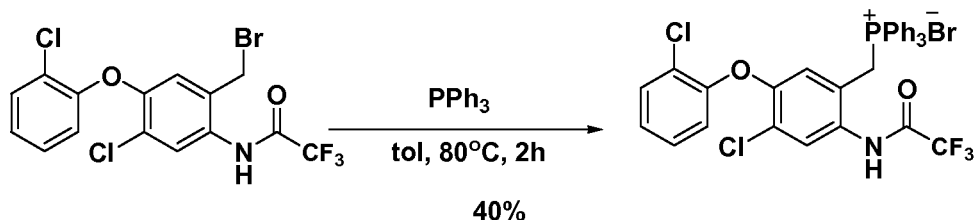
[0202] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó metanol (30 ml), Ni Raney (200 mg, 20 % P/P equiv), 1-cloro-2-(2-clorofenoxi)-4-metil-5-nitrobenzono (1 g, 3,35 mmol, 1,00 equiv), hidrógeno (g, suficiente). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 700 mg (78 %) de 5-cloro-4-(2-clorofenoxi)-2-metilanilina en forma de un sólido marrón.



[0203] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se colocó diclorometano (30 ml), 5-cloro-4-(2-clorofenoxi)-2-metilanilina (700 mg, 2,61 mmol, 1,00 equiv). Este fue seguido de la adición de TFAA (658 mg, 3,13 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 700 mg (74 %) de N-[5-cloro-4-(2-clorofenoxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón.



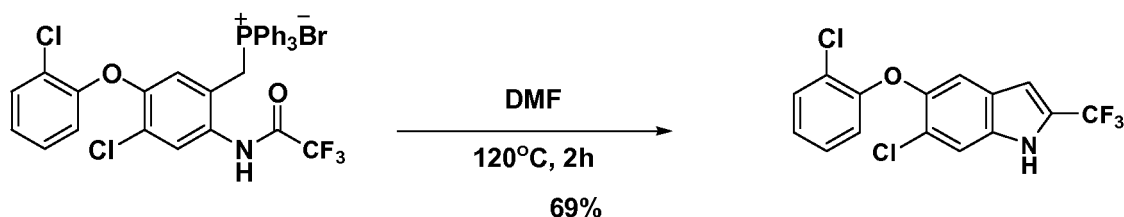
[0204] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetraclorometano (30 ml), NBS (335 mg, 1,88 mmol, 0,98 equiv), N-[5-cloro-4-(2-clorofenoxi)-2-metilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (700 mg, 1,92 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 80 °C con luz infrarroja y se inició con luz. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con suficiente CCl₄. El filtrado se concentró al vacío. Esto dio como resultado 500 mg (bruto) de N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón claro. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.



PH-MRL-209-351-4

PH-MRL-209-351-5

[0205] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfano (603 mg, 2,30 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó en un horno a presión reducida. Esto dio como resultado 320 mg (40 %) de bromuro de [[4-cloro-5-(2-clorofenoxi)-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfano en forma de un sólido blanco.



PH-MRL-209-351-5

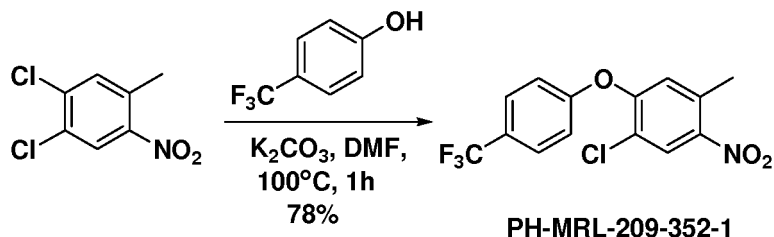
PH-MRL-209-351-0

[0206] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N,N-dimetilformamida (10 ml), bromuro de [[4-cloro-5-(2-clorofenoxi)-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfano (150 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), TEA (107 mg, 1,06 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 1 x 50 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 15 ml de salmuera. La fase orgánica resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 51 mg (69 %) de 6-cloro-5-(2-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido marrón claro. (ES, m/z): 344[M-H]⁻

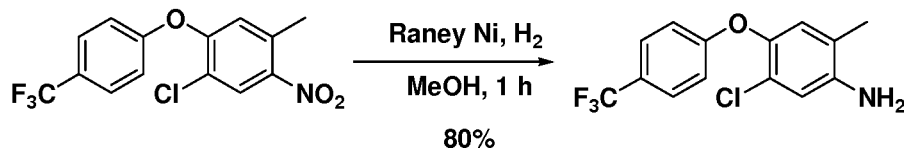
[0207] H-RMN-PH-MRL-209-351-0: (300MHz,DMSO, ppm): 8 12,51(brs,1H), 7,70(s,1H), 7,59(dd,J=1,5, 9,0Hz,1H),

7,44(s,1H), 7,28(dt, J=3,0,9,0Hz,1H), 7,14(dt,J=1,5, 7,8Hz,1H), 7,03(s,1H), 6,78(dd, J=1,5, 8,4Hz,1H).

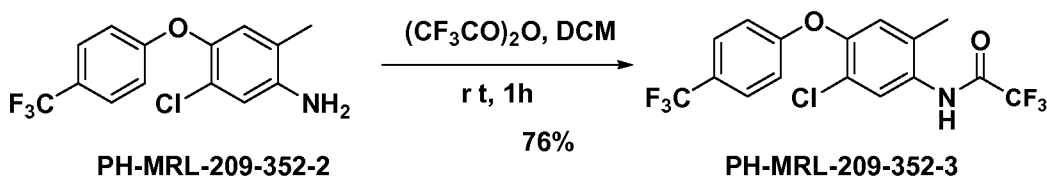
[0208] * El compuesto número 352 (es decir, 6-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-indol se preparó de la forma siguiente.



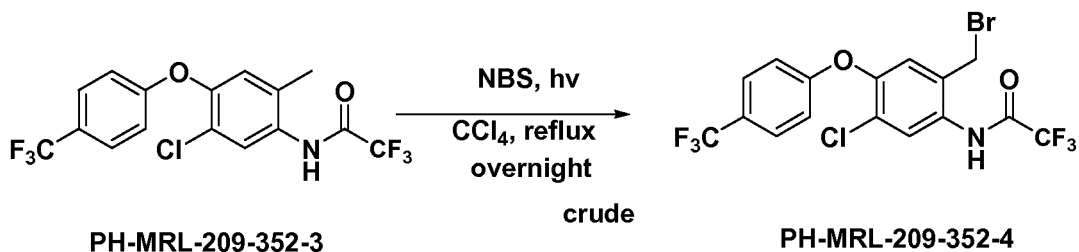
[0209] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenceno (1 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml), carbonato de potasio (2 g, 14,47 mmol, 3,00 equiv., 4-(trifluorometil)fenol (786 mg, 4,85 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,2 g (78 %) de 1-cloro-4-metil-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)fenil]benceno en forma de un sólido marrón.



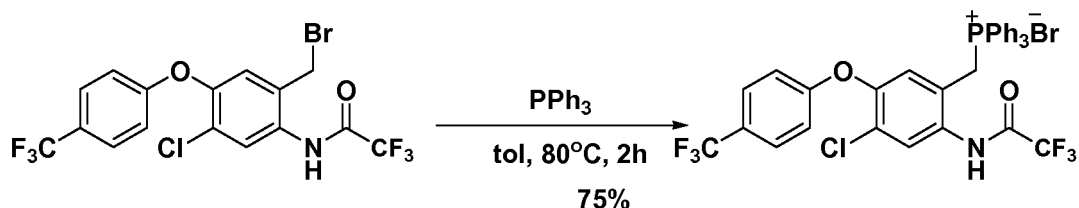
[0210] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó metanol (30 ml), Ni Raney (200 mg), 1-cloro-4-metil-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]benceno (1,1 g, 3,32 mmol, 1,00 equiv). El matraz se evacuó y se lavó abundantemente tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 800 mg (80 %) de 5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]anilina en forma de un sólido marrón.



[0211] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (30 ml), 5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]anilina (800 mg, 2,65 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de TFAA (670 mg, 3,19 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 800 mg (76 %) de N-[5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón.

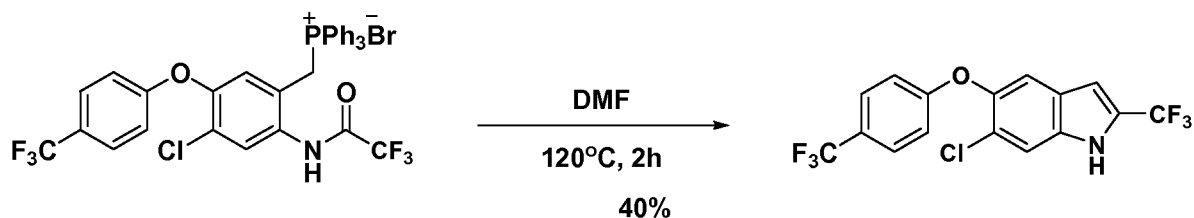


[0212] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetraclorometano (30 ml), N-[5-cloro-2-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (800 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv), NBS (430 mg, 7,30 mmol, 0,98 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 días a 80 °C con luz infrarroja y se inició con luz. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se filtraron y se lavaron con suficiente CCl₄. El filtrado se concentró al vacío. Esto dio como resultado 600 mg (bruto) de N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón claro.



[0213] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte

de nitrógeno, se colocó tolueno (30 ml), N-[2-(bromometil)-5-cloro-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (600 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv), trietilfosfano (628 mg, 2,39 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc. El sólido se secó bajo luz infrarroja. Esto dio como resultado 700 mg (75 %) de bromuro de [[4-cloro-2-(trifluoroacetamido)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido blanco.



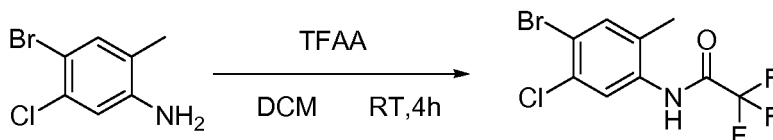
PH-MRL-209-352-5

PH-MRL-209-352-0

10 [0214] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 40 ml, se colocó N,N-dimetilformamida (10 ml), bromuro de [[4-cloro-2-(trifluoroacetamido)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metil]trifenilfosfanio (150 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), TEA (102 mg, 1,01 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:PE = 20:1). Esto dio como resultado 30,8 mg (40 %) de 6-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): 378[M-H]⁻

20 [0215] H-RMN-PH-MRL-209-352-0: (300MHz,DMSO, ppm): δ 12,63(s,1H), 7,69~7,73(m,4H), 7,02~7,08(m,3H).

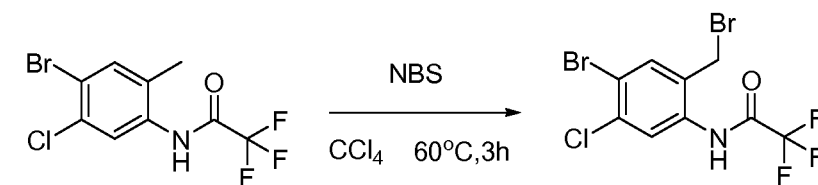
[0216] El compuesto número 354 (es decir, 6-cloro-5-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



crude

PH-MRL-209-353-1

25 [0217] En primer lugar, una solución de 4-bromo-5-cloro-2-metilfenilina (5 g, 22,68 mmol, 1,00 equiv), TFAA (5,5 g, 26,19 mmol, 1,50 equiv) en diclorometano (50 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 7,9 g (bruto) de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón.



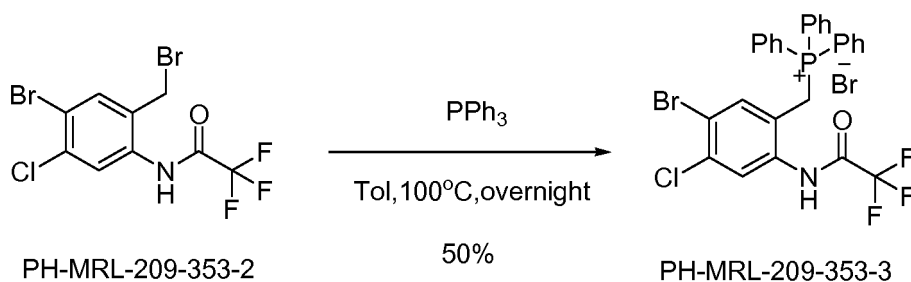
PH-MRL-209-353-1

crude

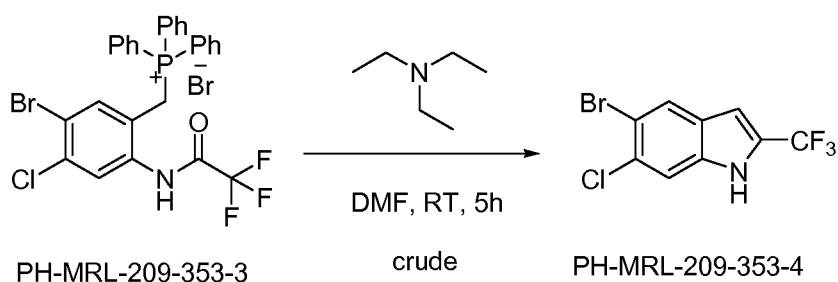
PH-MRL-209-353-2

35 [0218] A continuación, una solución de N-(4-bromo-5-cloro-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (7,9 g, 24,96 mmol, 1,00 equiv) en CCl₄ (100 ml), NBS (4,38 g, 24,61 mmol, 0,98 equiv) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 10 g (bruto) de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido marrón.

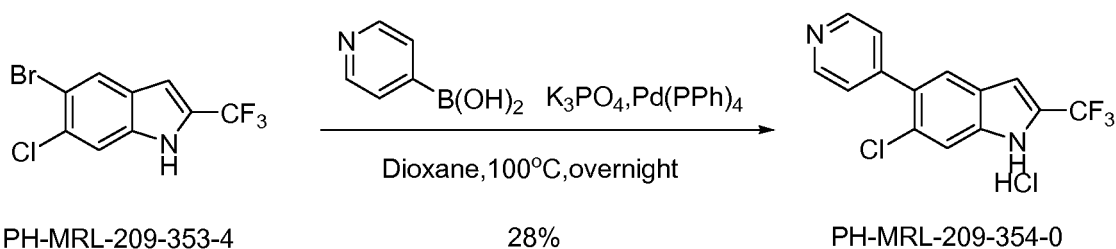
40



[0219] A continuación, una solución de N-[4-bromo-2-(bromometil)-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (11 g, 27,82 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (8,1 g, 30,88 mmol, 1,10 equiv) en tolueno (100 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se lavó con MeOH. Esto dio como resultado 9,2 g (50 %) de bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfanio en forma de un sólido amarillo.

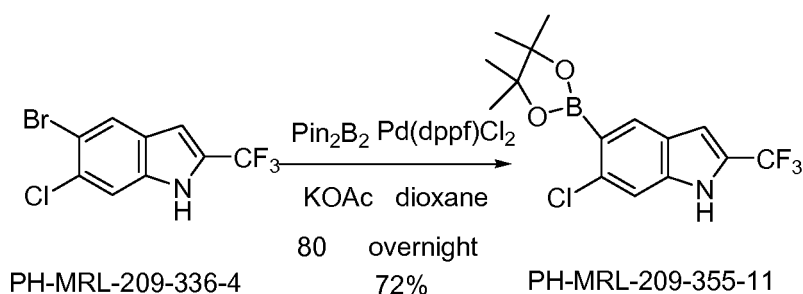


[0220] A continuación, una solución de bromuro de [[5-bromo-4-cloro-2-(trifluoroacetamido)fenil]metil]trifenilfosfanio (9,2 g, 13,99 mmol, 1,00 equiv), trietilamina (7,1 g, 70,17 mmol, 5,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo entonces mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto dio como resultado 4,8 g (bruto) de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido amarillo.

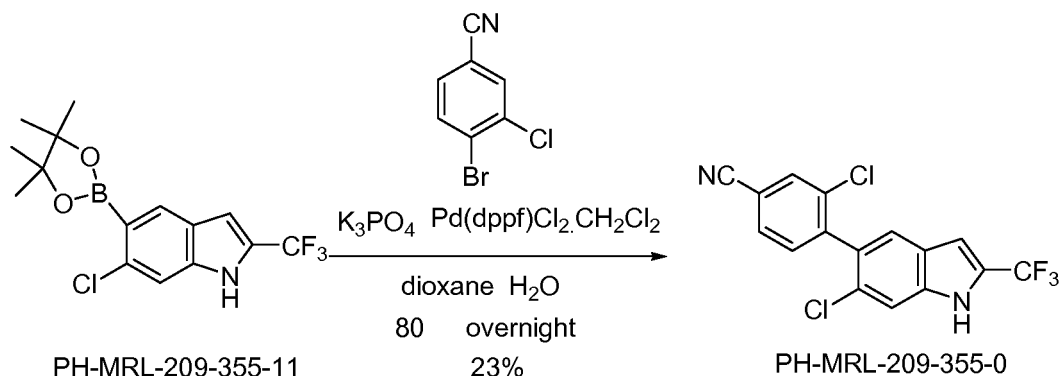


[0221] Finalmente, una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv), K₃PO₄ (214,33 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), ácido (piridin-4-il)borónico (82,23 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv) en dioxano/H₂O (6 ml/1 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 31 mg (28 %) de clorhidrato de 6 cloro 5-(piridin-4-il)-2-trifluorometil-1H-indol en forma de un sólido blanquecino. (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 333; ¹H RMN (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).

[0222] El compuesto número 355 (es decir, 3-cloro-4-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzonitrilo) se preparó de la forma siguiente.

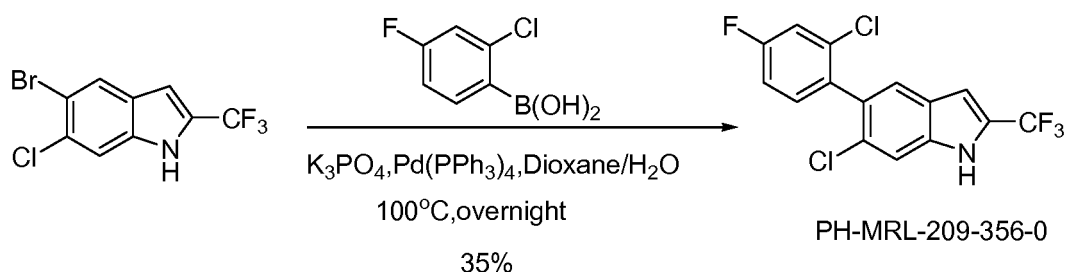


[0223] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (60 ml), 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (3 g, 10,05 mmol, 1,00 equiv), Pin₂B₂ (5,1 g, 2,00 equiv), acetato de potasio (2,95 g, 30,06 mmol, 3,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (500 mg, 0,68 mmol, 0,07 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 50 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 30 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:15). Esto dio como resultado 2,5 g (72 %) de 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco.



[0224] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (5 ml), agua (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-clorobenzonitrilo (62,6 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), (fosfoperoxi)potasio (184 mg, 0,866 mmol, 3,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (21 mg, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep y se obtuvo un producto. Esto dio como resultado 23,9 mg (23 %) de 3-cloro-4-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-yl]benzonitrilo en forma de un sólido blanquecino. (ES, *m/z*): 353 [M-H]⁻; (300MHz, 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*=8,1Hz, 1H), 7,12 (s, 1H).

[0225] El compuesto número 356 (es decir, 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

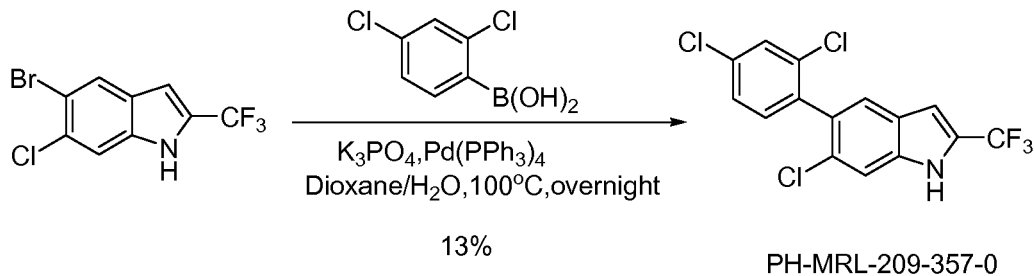


[0226] En un matraz de fondo redondo de 40 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/H₂O (7 ml), ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (117,3 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 41 mg (35 %) de 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite marrón. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 346; ¹H RMN (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).

[0227] El compuesto número 357 (es decir, 6-cloro-5-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

5

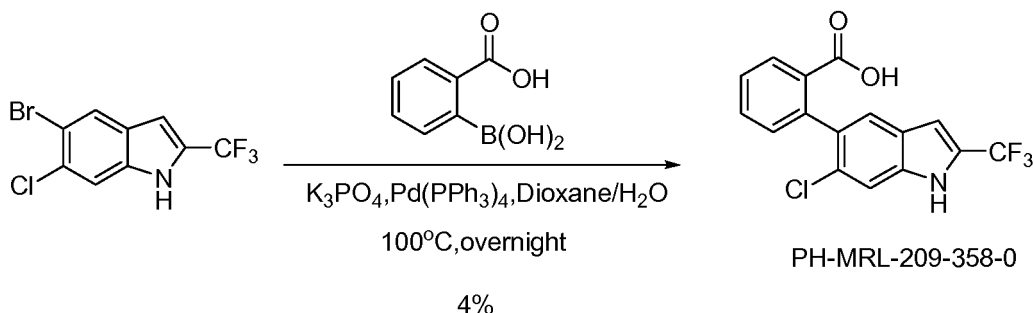


[0228] En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/H₂O (6 ml/1 ml), ácido (2,4-diclorofenil)borónico (128 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 15,3 mg (13 %) de 6-cloro-5-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol como un aceite marrón.

15 (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 362; ¹H RMN (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).

[0229] *El compuesto número 358 (es decir, ácido 2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzoico) se preparó de la forma siguiente.

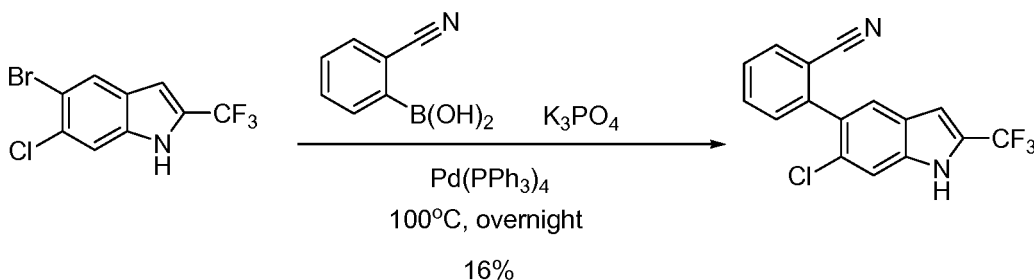
20



[0230] En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (200 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv) en dioxano, H₂O (14 ml), ácido 2-(dihidroxiboranil)benzoico (223 mg, 1,34 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (427 mg, 2,01 mmol, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (78 mg, 0,07 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 10,2 mg (4 %) de ácido 2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzoico en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 338; ¹H RMN (300 MHz, DMSO): 12,43 (br s, 1H), 7,96-7,91(m, 1 H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,31-7,29(m, 1H), 7,06 (s, 1H).

30

[0231] El compuesto número 359 (es decir, 2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzonitrilo) se preparó de la forma siguiente.



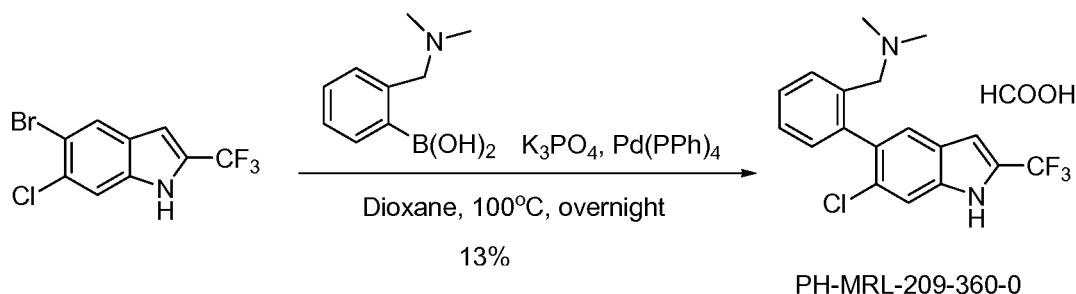
35

[0232] En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) en dioxano, H₂O

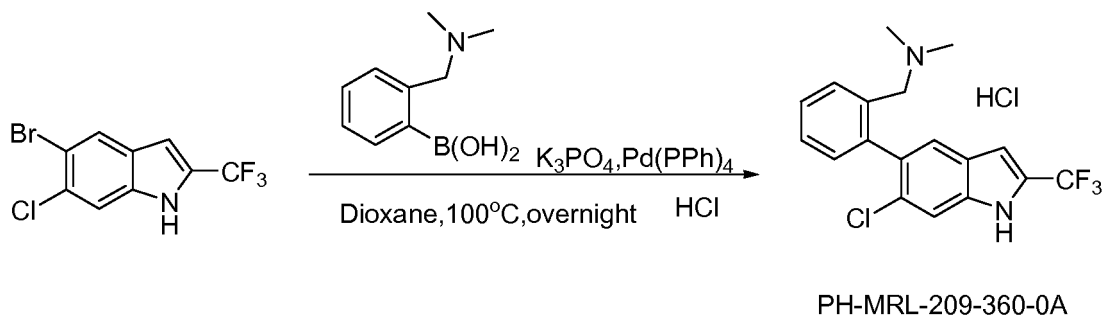
(7 ml), ácido (2-cianofenil)borónico (99 mg, 0,67 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 17,4 mg (16 %) de 2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzonitrilo en forma de un sólido amarillo claro. (ES, m/z): $[M-H]^-$ 319; ^1H RMN (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).

[0233] * El compuesto número 360 (es decir, 2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil]metil]dimetilamina) se preparó de la forma siguiente.

10



[0234] En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) en dioxano, H_2O (7 ml), ácido 2-[(dimetilamino)metil]fenil borónico (121 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 15,4 mg (13 %) de ([2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil]metil]dimetilamina en forma de un sólido blanco. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 353; ^1H RMN (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). * El compuesto número 360-0A (es decir, clorhidrato de 2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil]metil]dimetilamina) se preparó de la forma siguiente.

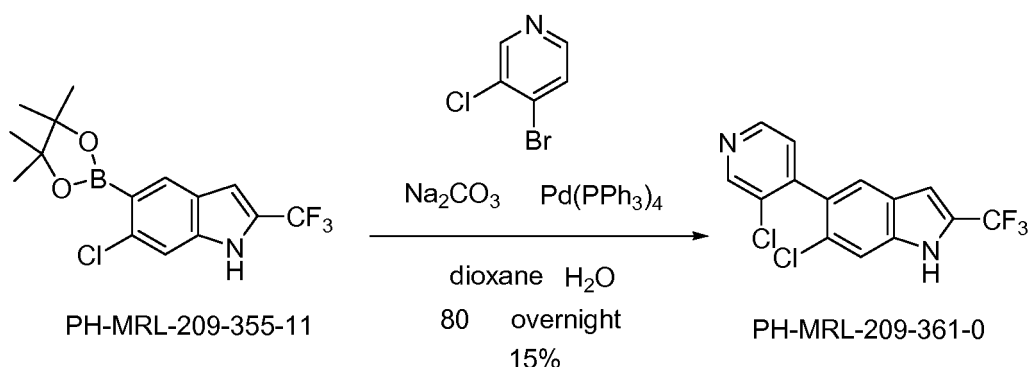


25

[0235] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol (100 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) en dioxano/ H_2O (7 ml), ácido 2-[(dimetilamino)metil]fenil borónico (121 mg, 0,68 mmol, 2,00 equiv), K_3PO_4 (214 mg, 1,01 mmol, 3,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Después de eso, se añadió HCl conc (ac., 1 ml) a la solución resultante y la solución se liofilizó. Esto dio como resultado 15,4 mg (12 %) de clorhidrato de ([2-[6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil]metil]dimetilamina en forma de un sólido amarillo. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 353; ^1H RMN (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).

30

[0236] El compuesto número 361 (es decir, 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



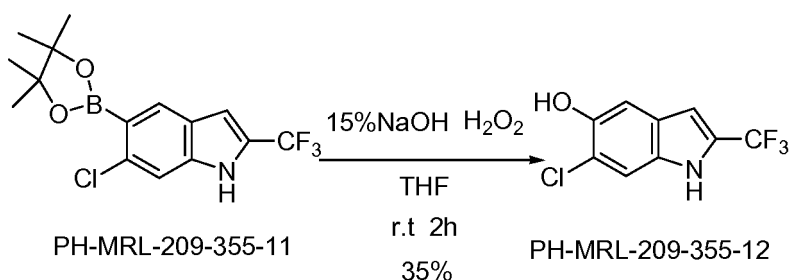
[0237] Finalmente, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), agua (2 ml), 4-bromo-3-cloropiridina (111 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv), 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv), carbonato de sodio (122 mg, 1,14 mmol, 2,00 equiv), tetrakis(trifenilfosfano) paladio (66 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Esto dio como resultado 28,4 mg (15 %) de 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): 329 [M-H]⁻; (300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 12,66 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=6.3Hz, 2H), 7,49 (d, *J*=5.1Hz, 1H), 7,13 (s, 1H).

[0238] El compuesto número 361-0A (es decir, clorhidrato de 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.

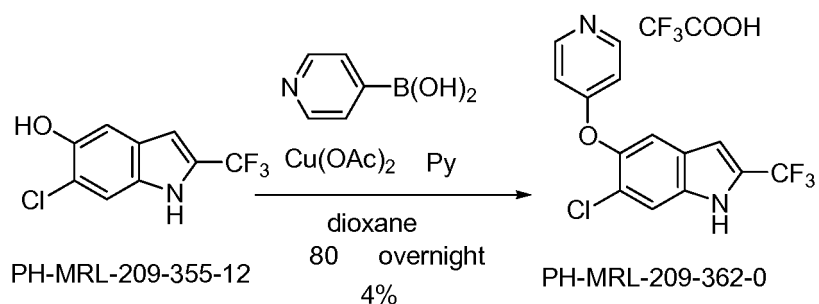


[0239] En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol (25 mg, 0,08 mmol, 1,00 equiv) y 10 ml de agua, 1 ml de HCl. La capa acuosa combinada se secó mediante liofilización. Esto dio como resultado 25,2 mg (91 %) de 20 clorhidrato de 6-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido blanco. (ES, *m/z*): 329 [M-HCl-H]⁺; (300MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, J=5,1Hz, 1H), 7,72 (d, J=3,6Hz, 2H), 7,52 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,13 (s, 1H).

[0240] * El compuesto número 362 (es decir, 6-cloro-5-(piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol; ácido 25 trifluoroacético) se preparó de la forma siguiente.

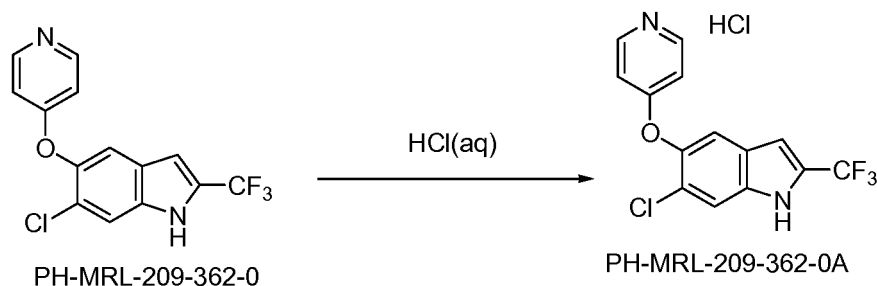


[0241] En primer lugar, en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se colocó tetrahidrofurano (50 ml), 6-cloro-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-indol (2,5 g, 7,23 mmol, 1,00 equiv), a continuación se añadió NaOH al 15 %, se ajustó el pH = 9, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añadió peróxido de hidrógeno (8,2 g, 241,07 mmol, 10,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 30 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:20). Esto dio como resultado 600 mg (35 %) de 6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-ol en forma de un sólido amarillo.



[0242] A continuación, en un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (10 ml), 6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-ol (230 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv), ácido 5 (piridin-4-il)borónico (180 mg, 1,46 mmol, 1,50 equiv), acetato de (acetiloxi)cuprio (53 mg, 0,29 mmol, 0,30 equiv), piridina (231 mg, 2,92 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido se filtró. El producto bruto se purificó mediante un producto que se obtuvo por HPLC prep. Esto dio como resultado 15,8 mg (4 %) de 6-cloro-5-(piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol; ácido trifluoroacético en forma de un sólido amarillo. (ES, m/z): 313 [MS- $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$]⁺; (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 8 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).

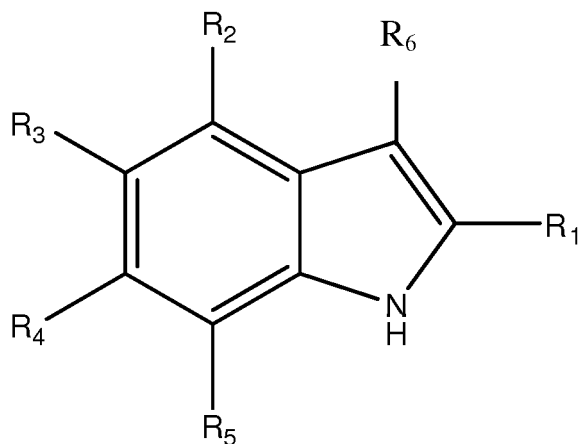
[0243] * El compuesto número 362-0A (es decir, clorhidrato de 6-cloro-5-(piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol) se preparó de la forma siguiente.



[0244] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 6-cloro-5- (piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol (15 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv), 10 ml de agua y 1 ml de HCl. La capa acuosa combinada se secó mediante liofilización. Esto dio como resultado 16,7 mg de clorhidrato de 6-cloro-5-(piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)-1H-indol en forma de un sólido gris. (ES, m/z): 313[MS+H]⁺; (300MHz,DMSO- d_6 , ppm): 8 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).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



(I)

en la que

R₁ es CF₃;

R₂ es H;

R₃ es fenilo o heteroarilo;

en el que el fenilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, haloalquilo (C₁-C₃) o ciano;

R₄ es H o halógeno;

R₅ es H; y

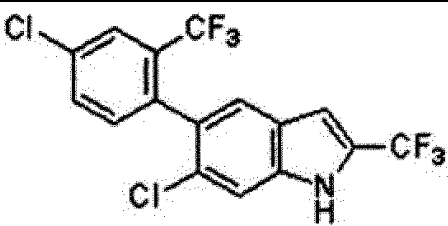
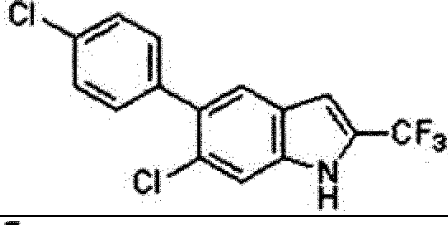
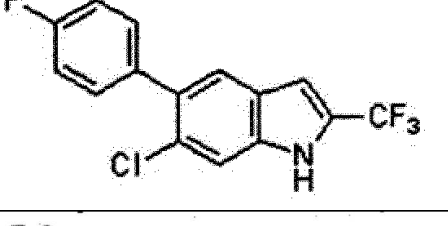
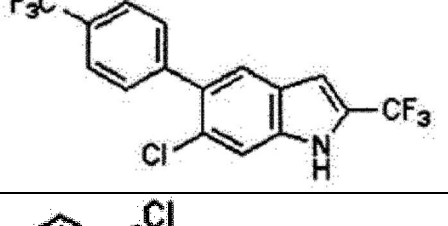
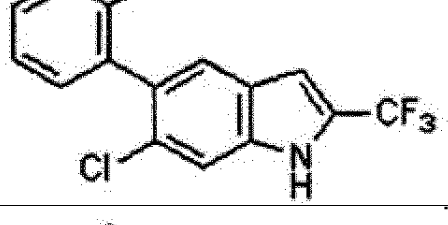
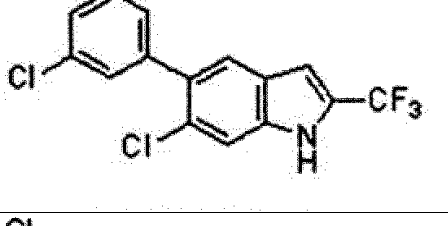
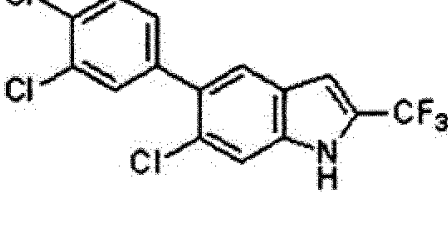
R₆ es H;

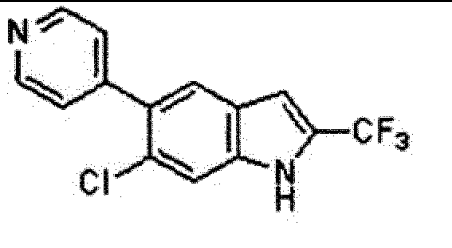
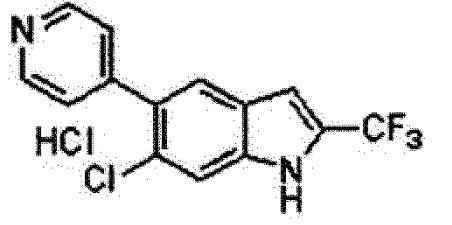
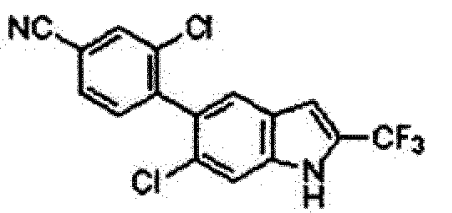
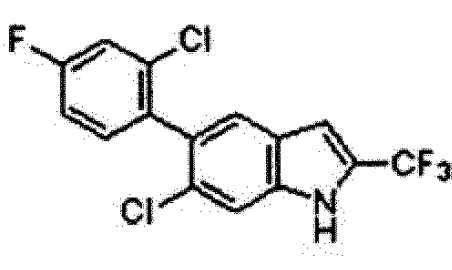
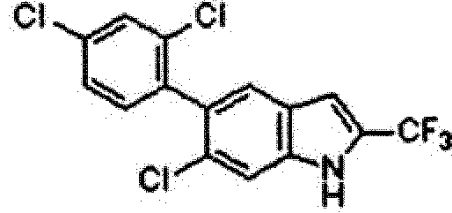
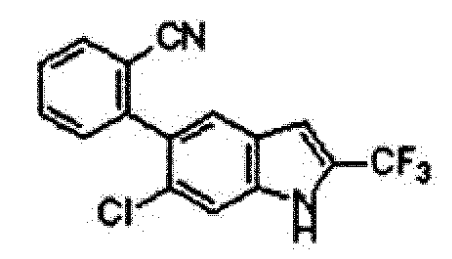
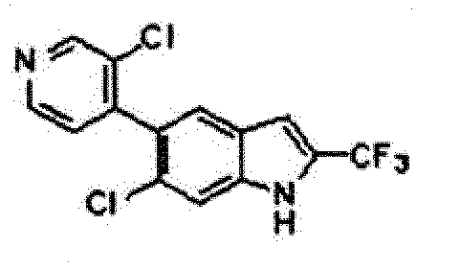
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

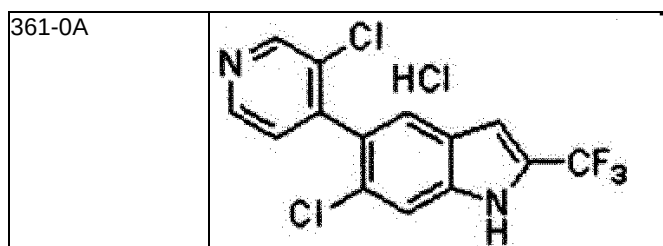
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el heteroarilo es una piridina.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre los siguientes:

Compuesto n.º	Estructura
332	
336	

342	 <chem>Clc1cc(C(F)(F)F)ccc1-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>
343	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>
344	 <chem>Fc1ccc(cc1)-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>
345	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>
346	 <chem>Clc1ccccc1-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>
347	 <chem>Clc1ccccc1-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>
348	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F</chem>

349	
354	
355	
356	
357	
359	
361	



4. Una composición que comprende una cantidad antihelmíntica efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el compuesto de fórmula (I) se combina con un agente activo adicional.
6. Una composición según la reivindicación 5, en la que el agente activo es una lactona macrocíclica.
- 10 7. Una composición según la reivindicación 6, en la que la lactona macrocíclica se selecciona de entre el grupo que consiste en abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina o selamectina.
8. Una composición según la reivindicación 5, en la que el compuesto de fórmula (I) se combina con
15 verapamilo.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una infestación por helmintos en un animal.
- 20 10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que los helmintos son trematodos.
11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que los helmintos son *Fasciola hepatica*.

FIGURA 1.

